

HORMONSKA TERAPIJA RAKA PROSTATE: IMA LI JOŠ DILEMA?

HORMONAL THERAPY OF PROSTATE CANCER: ARE THERE ANY DILEMMAS LEFT?

LANA JAJAC BRUČIĆ, ANTONIO JURETIĆ, MLADEN SOLARIĆ, VESNA BIŠOF,
MARTINA BAŠIĆ-KORETIĆ, ZORAN RAKUŠIĆ, FEDOR ŠANTEK*

Deskriptori: Tumori prostate – farmakoterapija, radioterapija; Protutumorski lijekovi, hormonski – terapijska primjena; Antagonisti androgena – terapijska primjena

Sažetak. Strategija liječenja bolesnika s adenokarcinomom prostate ovisi o procjeni proširenosti bolesti, procjeni rizika od povratka bolesti, dobi, očekivanom trajanju života, komorbiditetima, afinitetima i načinu života. Jedan od standardnih terapijskih modaliteta jest i hormonska terapija. Hormonska terapija raka prostate zapravo je terapija koja suprimira androgen (AST) ili koja terapija deprivira androgen (ADT). Njezinom primjenom dolazi do sniženja razine androgena u krvi, a kako su stanice adenokarcinoma najvećim dijelom ($\geq 80\%$) hormonski ovisne o androgenima, prestanak stimulacije stanica raka androgenima dovodi do njihove apoptoze, usporava se rast tumora i smanjuje se njegova veličina. Stoga se ta vrsta terapije rabi u liječenju karcinoma prostate. Hormonska terapija indicirana je kao prvi terapijski modalitet kod nalaza metastatske bolesti. U slučaju primjene radioterapije na prostatu zahvaćenu rakom s kurativnom namjerom (kod nemetastatske bolesti) preporučuje se primjena terapije koja deprivira androgen u bolesnika sa srednjim i visokim rizikom od povratka bolesti prije, za vrijeme i poslije radioterapije u trajanju od 6 mjeseci ili 2–3 godine ovisno o procijenjenom riziku od povratka bolesti. U vezi s primjenom terapije koja deprivira androgen, a koja se može primijeniti na više načina i u više kombinacija, za određene kliničke situacije ne postoje konačne preporuke. Razloga je više: premalen broj odgovarajućih kliničkih studija, heterogenost bolesnika u studijama što otežava interpretaciju podataka te nekonzistentni rezultati. Također, kako novije dijagnostičke metode i postupci omogućavaju ranije otkrivanje raka prostate, a ranije i sve uspješnije liječenje produžava život bolesnika s metastatskom bolešću, rezultati »ranijih« kliničkih studija mogu gubiti na aktualnosti. Isto tako, sa sve dužim preživljenjem bolesnika sve važnija postaje kvaliteta života, odnosno nuspojave liječenja, kao i procjena koristi u odnosu prema štetnosti same terapije. Cilj je prikaza da upozori na novije spoznaje, kao i na moguće dileme o mjestu i primjeni terapije koja deprivira androgen.

Descriptors: Prostatic neoplasms – drug therapy, radiotherapy; Antineoplastic agents, hormonal – therapeutic use, Androgen antagonists – therapeutic use

Summary. The strategy for treating prostate cancer patients depends on the assessment of disease extent, assessment of the risk of disease relapse, assessment of life expectancy, comorbidities, affinities and life-style. Since the activity and survival of prostate cancer cells is at least initially dependent on androgen stimulation, hormonal therapy is one of the several standard treatment modalities. Hormonal therapy is aimed at decreasing this androgen stimulation either by lowering androgen production or by blocking receptor binding. Hormonal therapy is in fact androgen-suppressive therapy (AST) or androgen-deprivation therapy (ADT). If effective, it results in the lack of cancer cell stimulation, thus causing their apoptosis and consequently decline in tumor growth and size. Hormonal therapy is used as a first-line treatment modality for metastatic disease. In addition to this indication, hormonal therapy is also used as an adjunct to radiotherapy with curative intent for patients with non-metastatic disease but having an intermediate and high risk of disease relapse. In combination with radiotherapy, hormonal therapy can be applied before, concomitantly and after radiotherapy for the duration of 6 months or 2 to 3 years depending on the risk estimation. Regarding hormonal therapy, it can be applied in combination with other treatments, in several ways, and sometimes there might be several options available. This possible lack of a specific recommendation is a consequence of the fact that there is a limited number of adequate clinical studies which, moreover, may have yielded inconsistent results sometimes simply due to the patients' heterogeneity. Moreover, thanks to the newer and better diagnostic methods enabling the discovery of prostate cancer in earlier disease stages, as well as to the more effective treatments, there is also a prolongation of relapse-free survival and possibly of overall survival in patients having metastatic disease. Consequently, the results of earlier clinical studies might no longer be applicable to the new »generations« of upcoming patients. As regards this improved survival, issues of patient's quality of life and possible side-effects of hormonal therapy are also becoming increasingly relevant because hormonal adverse events are time-dependant and tend to increase

* Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC »Zagreb« (Lana Jajac Bručić, dr. med.; prof. dr. sc. Antonio Juretić, dr. med.; prim. Mladen Solarić, dr. med.; doc. dr. sc. Vesna Bišof, dr. med.; Martina Bašić-Koretić, dr. med.; dr. sc. Zoran Rakušić, dr. med.; prof. dr. sc. Fedor Šantek, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. A. Juretić, Zavod za radioterapijsku onkologiju, Klinika za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: antonio.juretic@zg.t-com.hr

Primljeno 28. travnja 2011., prihvaćeno 25. siječnja 2012.

in severity with prolongation of hormonal manipulation. Therefore, this paper aims to give an overview of the more recent findings, indications and observations regarding hormonal therapy.

Liječ Vjesn 2012;134:94–104

Rak prostate zauzima vodeće mjesto po učestalosti među zloćudnim tumorima u muškaraca zapadnih razvijenih zemalja. U svijetu zauzima drugo mjesto čineći 11,7% svih karcinoma (19% u razvijenim zemljama i 5,3% u zemljama u razvoju).¹ U Hrvatskoj se rak prostate nalazi na trećem mjestu, nakon raka pluća i kolorektalnog karcinoma.² Prema podacima Hrvatskog registra za rak incidencija raka prostate u Hrvatskoj 2006. godine bila je 71,6, a mortalitet 28,3 na 100000 muškaraca na godinu. Od 1968. do 2006. godine broj novootkrivenih slučajeva porastao je od 337 na godinu na 1529 na godinu, odnosno za 454%. Smrtnost je u istom razdoblju također u porastu, i to za 306%. Broj umrlih od karcinoma prostate 1968. godine iznosio je 197, a u 2006. godini 604.²

Oko 80% karcinoma otkrije se u dobi iznad 65 god., a kod muškaraca starijih od 80 godina to je najčešće sjelo maligne bolesti. Smatra se da su dva osnovna uzroka porasta incidencije raka prostate: probirno određivanje prostatnog specifičnog antigena (PSA) u krvi (serumu) muškaraca i porast broja muškaraca starije dobi u populaciji. Procjenjuje se da nekih 30–40% karcinoma prostate koji su otkriveni probirom ne bi bilo otkriveno tijekom života (asimptomatske ili latentne varijante raka prostate). U jednog broja bolesnika koji se tretiraju nikad se ne bi razvila simptomatska bolest pa se postavlja pitanje pretretiranja bolesnika. Pokazalo se da je potrebno tretirati 48 muškaraca da bi se spasio 1 život.³

Etiologija raka prostate za sada nije poznata, ali se zna da u njegovu nastanku sudjeluju brojni genski i okolišni čimbenici. Faktori rizika koji povećavaju šansu za obolijevanje jesu: starija dob, etnička pripadnost (veća učestalost kod crne rase u SAD-u), geografska pripadnost (veća u sjevernoj Europi), povećani ukupni energetska unos (indeksa tjelesne mase ≥ 25 kg/m²), povećani unos masnoća, crvenog mesa, smanjen unos pojedinih vitamina (A, C, D, E) i minerala (kalcij, selen) i pozitivna obiteljska anamneza. Primjerice, ako jedan od rođaka prvog koljena ima rak prostate, rizik od obolijevanja najmanje se udvostručuje, a ako ih je više, rizik raste i 5–11 puta. Rizik od razvoja raka prostate povećan je i kod osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom raka jajnika i dojke, što je povezano s prisutnošću mutacija BRCA1 i BRCA2-gena.^{4–6}

Dijagnoza raka prostate postavlja se patohistološkom potvrdom bolesti iz uzorka tkiva prostate dobivenog biopsijom prostate, transuretralnom resekcijom ili kod prostatektomije. Najčešći patohistološki tip raka prostate jest acinarni adenokarcinom (90–95%). Preostalih 10–15% čine rjeđi tipovi karcinoma: atrofični adenokarcinomi, adenokarcinomi prostatnih duktusa, pseudohiperplastični adenokarcinomi, adenokarcinomi pjenušavih stanica, karcinomi stanica tipa prstena pečatnjaka, sarkomatoidni karcinom, neuroendokrini karcinom ili karcinomi pločastih stanica.^{4,5,7,8}

Kada je dijagnosticiran karcinom prostate, strategija liječenja ovisit će o nizu čimbenika kao što su stadij bolesti, procjena rizika od povratka bolesti, dob i očekivano trajanje života, komorbiditeti bolesnika, afiniteti i stil života. Bolesnika treba upoznati i s nuspojavama i štetnim učincima aktivnog liječenja. Odluku o liječenju svakako treba donijeti zajedno s bolesnikom i uz njegovu suglasnost.

U procjeni stadija bolesti te rizika od povratka bolesti danas se rabe veličina tumora, inicijalna vrijednost PSA te

stupanj diferenciranosti tumora izražen kao Gleasonov uzorak i zbroj.^{4,5,7–10} Nakon prostatektomije također je važan kirurški rub (pozitivan ili negativan).^{4–6}

Veličina tumora procjenjuje se po općeprihvaćenoj TNM-klasifikaciji.⁴

PSA je jednolančani glikoprotein koji se normalno nalazi u prostatnoj tekućini. Normalna koncentracija PSA u sje-menoj tekućini je 0,5–5,0 mg/mL, a u serumu 1,0–4,0 ng/mL. Specifičan je za epitelne stanice prostate. Kod granično povišenih vrijednosti (4–10 ng/mL) uz uredan digitorektalni nalaz teško je procijeniti radi li se o karcinomu. Povišene se vrijednosti nalaze i kod benigne hiperplazije, prostatitisa, ali i nakon ejakulacije te »manipulacije« prostate (kateterizacija, digitorektalni pregled, vožnja bicikla). Tada nam pomaže omjer slobodnog (f, engl. free) i ukupnog (t, engl. total) PSA (f/t PSA). Ako f-PSA čini više od 25% t-PSA, malena je vjerojatnost da se radi o karcinomu, a ako čini manje od 10%, potrebna je biopsija. Od velike je važnosti i brzina porasta PSA (engl. velocity). Ako je porast PSA veći od 0,75 ng/mL na godinu veća je vjerojatnost da se radi o karcinomu.^{4,5,9}

Gleasonov zbroj (engl. Gleason score, GS) najrašireniji je sistem gradacije karcinoma prostate. Ujedno je i preporučeno od Svjetske zdravstvene organizacije (SZO). Temelji se na arhitekturnim značajkama žlijezda karcinoma prostate, ali u njega nije uključena nuklearna atipija. Potrebno je odrediti Gleasonov uzorak za najzastupljeniji histološki oblik (primarni) te za sljedeći po zastupljenosti (sekundarni). Neki smatraju da je korisno odrediti i tercijarni, tj. najmanje zastupljeni uzorak. Postoji pet stupnjeva diferenciranosti: Gleasonov uzorak 1 jest tkivo najslabije normalnomu, a 5 nediferencirani karcinom. Gleasonov zbroj je zbroj dvaju najučestalijih histoloških nalaza u biopsijama (primarni + sekundarni). Tako zbroj može biti najmanje 2 (1+1), a najviše 10 (5+5). Ako imamo samo jedan uzorak, kao Gleasonov zbroj uzima se zbroj tog broja sa samim sobom (npr. 3+3=6). Rak prostate Gleasonova zbroja 2 do 4 smatra se dobro diferenciranim, zbroja 5 do 7 srednje diferenciranim, a zbroja 8 do 10 slabo diferenciranim tumorom. Osim GS-a (uz zbroj trebaju se navesti i obje pojedinačne vrijednosti), patohistološki nalaz treba sadržavati broj zahvaćenih cilindara, duljinu pojedinih cilindara i duljinu tumorske zahvaćenosti u pojedinom cilindru.^{4,5,7–9}

Temeljem navedenih čimbenika zaključuje se o stadiju bolesti, ali i o riziku od povratka bolesti, što je važno kod donošenja preporuke o modalitetu liječenja.

D'Amico je među prvima svrstao bolesnike u tri rizične skupine ovisno o veličini tumora, vrijednosti PSA te Gleasonovu zbroju:¹¹

- skupina s niskim rizikom od povratka bolesti: T1-T2a, GS 2-6, PSA <10 ng/mL;
- skupina sa srednjim rizikom od povratka bolesti: T2b-T2c ili GS 7 ili PSA 10–20 ng/mL;
- skupina s visokim rizikom od povratka bolesti: T3a ili GS 8-10 ili PSA >20 ng/mL.

Liječenje raka prostate

Strategija liječenja raka prostate, razmatramo li bolesnike individualno, može biti vrlo kontroverzna, odnosno između liječnika mogu postojati različita mišljenja i različiti pri-

stupi. Uzroci razmimoilaženja između liječnika najčešće su zbog razmjerno nepouzdanosti prognostičkih čimbenika i nalaza dijagnostičkih pretraga. Primjerice, tijek bolesti može biti dugotrajan i indolentan s preživljenjem i duljim od 15 godina, čak i bez liječenja. Nadalje, bolesnici, osobito razmjerno stariji, mogu imati druge, komorbiditetne bolesti i stanja. Tegobe i uzrok smrti u tih bolesnika mogu biti uzrokovani komorbiditetima, a ne rakom prostate.^{4,5,9,10}

Kod bolesnika s lokalno ograničenom bolešću (nema kliničke ili radiološke potvrde širenja bolesti u regionalne limfne čvorove ili udaljene organe) postoje dva moguća pristupa liječenju: potencijalno kurabilni i pristupi praćenja.

Potencijalno kurabilne opcije jesu: radikalna prostatektomija, konformalna radioterapija, brahiterapija ili kombinacija pojedinih.

U određenih bolesnika s rakom prostate, ponajprije starije dobi (>70 godina), sa supkliničkim (latentnim) rakom prostate (T1N0M0), tumorskim tkivom samo u jednome bioptičkom cilindru, i to ≤10%, Gleasonovim zbrojem ≤6, vrijednošću PSA ≤5 ng/mL, kao i onih koji žele izbjeći neželjene učinke aktivnog liječenja u obzir dolazi i pristup neliječenja raka prostate uz nadzor bolesnika. Postoje dva pristupa praćenju bolesnika: »aktivno praćenje« (engl. active surveillance) ili pristup »opserviranja« (engl. watchful waiting).^{4,6,9}

Aktivno praćenje obuhvaća digitorektalni pregled (DRP) i kontrolu PSA svakih 6–12 mjeseci. Terapija s kurativnom namjerom počinje se primjenjivati u slučaju histološke, kliničke ili biokemijske (PSA) progresije bolesti. Aktivno je praćenje pokazalo jednako 10-godišnje preživljenje kao i radikalna prostatektomija ili radioterapija kod bolesnika s nisko-rizičnim karcinomom prostate.^{12,13}

Kod opserviranja se tek pri pojavi simptoma vezanih uz karcinom prostate, npr. pojava boli u kostima ili opstrukcija uretre uključuje terapiju, i to s palijativnom namjerom. Ne provode se periodične kontrole PSA, digitorektalni pregledi ni biopsije. Kod pacijenata iznad 70 god., kao i u onih u lošem općem stanju (izvedbenom stanju, skale ECOG ≥2 ili Karnofskyjeva skala ≤70%) to je najšire prihvaćeni terapijski pristup, tj. u bolesnika koji nisu kandidati za liječenje s kurativnom namjerom.^{5,9,12,15}

Hormonska terapija

Hormonska je terapija ustvari terapija koja suprimira androgen (AST) ili terapija koja deprivira androgen (ADT). Njezinom primjenom dolazi do sniženja razine androgena u krvi te se stoga rabi u liječenju karcinoma prostate. Prestanak stimulacije stanica raka androgenima dovodi do njihove apoptoze, usporava se rast tumora i smanjuje njegova veličina. Godine 1941. Charles Huggins objavio je rad gdje je prezentirao rezultate kirurške kastracije (orhidektomije) u liječenju bolesnika s rakom prostate.¹⁴ Od tada se ovo opažanje, odnosno kastracija počinje rabiti u terapijske svrhe.^{4,5,9,15–17}

Hormonska terapija (HT) rabi se u liječenju raka prostate u ovim situacijama:

1. HT u kombinaciji s radioterapijom

Hormonska terapija može se primijeniti prije, za vrijeme i poslije radioterapijskog liječenja kod lokalno uznapredovalog raka prostate i pacijenata s povećanim rizikom od povratka bolesti (kao neoadjuvantna, konkomitatna i/ili adjuvantna terapija).

Združena primjena zračenja i hormonske terapije istraživana je u desetak randomiziranih studija. Postoji niz stu-

dija koje upućuju na opravdanost neoadjuvantne i adjuvantne primjene hormonske terapije u bolesnika koji se primarno liječe radioterapijom. Godine 2009. objavljene su čak dvije meta-analize koje su istraživale učinak združene primjene hormonske terapije i zračenja. Bria i sur. uključili su u metaanalizu sedam randomiziranih studija s ukupno 4387 bolesnika.¹⁸ Pokazali su da dodavanje hormonske terapije zračenju značajno smanjuje rizik od biokemijskog relapsa za 24%, od kliničkog relapsa za 19%, od smrti od raka prostate za 24% te smanjuje ukupnu smrtnost za 14%. Shelley i sur. zbirno su analizirali četiri randomizirane studije te su pokazali značajnu korist hormonske terapije u kontroli bolesti, smanjenu smrtnost od raka prostate i povećanja ukupnog preživljenja.¹⁹

Korist združene primjene zračenja i hormonske terapije nedvojbeno je, međutim ostao je niz dvojba. Većina randomiziranih studija uključivala je bolesnike s visokim rizikom od recidiva te u njih združenu primjenu zračenja i hormonske terapije valja smatrati standardnim postupkom. U bolesnika u srednjoj prognostičkoj skupini zasad nema jedinstvenog stava. Povoljan učinak hormonske terapije i u ovih je bolesnika zabilježen, no u manjem broju studija. Smatramo da u ovih bolesnika dodavanje hormonske terapije valja razmotriti, posebice kad je prisutno više nepovoljnih čimbenika. Združena primjena hormonske terapije i zračenja nije istraživana u bolesnika s malim rizikom od recidiva te, stoga, dodavanje hormonske terapije zračenju u ovih bolesnika nije opravdano.^{18–21}

2. HT u metastatskoj bolesti

Kod metastatske bolesti hormonska je terapija prva linija liječenja, ali njezina je svrha palijativna. Terapijski učinak nastupa razmjerno brzo, a očituje se u nestanku simptoma kao što su tegobe u donjem dijelu urogenitalnog trakta, bol u kostima, sniženje ili normalizacija razine PSA. Međutim prosječno trajanje odgovora razmjerno je kratko, od 18 do 36 mjeseci. U tom periodu većina će karcinoma postati »kastrocijski ili hormonski rezistentna«.^{4–6,9,15–17}

3. HT kod povratka bolesti (tzv. spasilačka ili »salvage« terapija)

Biokemijskim povratkom bolesti smatra se porast PSA nakon inicijalnog pada (nakon nekog oblika liječenja). Nakon prostatektomije recidivom se smatra porast PSA u dva mjerenja na vrijednosti veće od 0,2 ng/mL, a nakon radioterapije rast više od 2 ng/mL iznad najniže vrijednosti. Hormonska terapija ne preporučuje se uvoditi odmah pri porastu PSA, već samo ako je došlo do simptomatske lokalne progresije, ako je bolest metastatska, ako je Gleasonov zbroj bio 8–10 i ako je vrijeme do udvostručenja PSA (PSADT) razmjerno kratko. Postoje različiti stavovi o tome što se smatra kratkim PSADT, a kreće se od 3 do 12 mjeseci.^{17,22}

Freedland je proučavao preživljenje specifično za bolest 379 bolesnika koji su imali biokemijski recidiv nakon prostatektomije.²³ Podijelio ih je u skupine ovisno o Gleasonovu zbroju, vremenu udvostručenja PSA (PSADT) te vremenu koje je prošlo od prostatektomije do biokemijskog recidiva. Praćenje bolesnika tijekom 15 godina pokazalo je veliko odstupanje u preživljenju specifičnom za bolest među bolesnicima. Najbolje rezultate preživljenja imali su bolesnici s Gleasonovim zbrojem <7, PSADT >15 mjeseci te recidivom >3 godine nakon operacije. Upravo ti rezultati nalažu da se prije odluke o liječenju trebaju razmotriti svi parametri kao i sama volja pacijenta.²³

Hormonska se terapija ne preporučuje kao adjuvantna nakon prostatektomije kod bolesnika u ranom stadiju jer

nije pokazala bolji rezultat ni u specifičnom za bolest ni u ukupnom preživljenju.^{4,5,9,24}

Vrste hormonske terapije

a) kirurška kastracija (orhidektomija): odstranjenjem testisa brzo se snižava razina testosterona za oko 90% jer se glavnina hormona proizvodi upravo u testisima. To je još uvijek »zlatni standard« za ADT. Ostatna razina testosterona naziva se »kastrijska razina« (ispod 20 ng/dL ili 0,7 nmol/L).

b) kemijska (medikamentna) kastracija: stvaranje ili djelovanje androgena može se blokirati lijekovima na više razina:

– Agonisti LHRH su sintetski peptidi koji kompetiraju s prirodnim tjelesnim LHRH-agonistima (GnRH) u vezanju za LHRH-receptore na stanicama hipofize. Sintetski LHRH-agonisti, u usporedbi s GnRH, imaju jači afinitet za receptore i duže poluvrijeme života pa se i duže zadržavaju u organizmu, tj. duže ostaju vezani za receptore. Stoga nakon inicijalnog stimuliranja lučenja LH i poticanja proizvodnje testosterona u testisima, u daljnjem tijeku dolazi do deregulacije LHRH-receptora na stanicama adenohipofize, smanjenog lučenja LH te time i pada testosterona na kastracijsku razinu. Kastrijska razina postiže se za 2–4 tjedna iako 10–15% bolesnika na terapiji agonistima LHRH nikad ne dosegne tu razinu. Zbog početnoga prolaznog povišenja razine gonadotropina prvih 7 dana posljedično dolazi do porasta testosterona i stimulacije stanica raka prostate i do pogoršanja kliničkih simptoma bolesti. Ta se pojava naziva tumorsko razbuktavanje ili rasplamsavanje (engl. *tumor flare*). Manifestira se pojačanjem simptoma bolesti. Primjerice, jačim bolima u kostima, hiperkalcemijom i crvenilom kože pogotovo na mjestima iznad metastaza u kostima. Tumorsko rasplamsavanje prevenira se paralelnom primjenom antiandrogene terapije koja se bazira na primjeni lijekova koji kompetiraju s testosteronom i dihidrotestosteronom u vezanju za androgene receptore. Uobičajena je preporuka da se s antiandrogenim lijekovima započne tjedan dana prije početka liječenja agonistima LHRH te u prva 2–3 tjedna te terapije. Relativne kontraindikacije za medikamentnu kastraciju jesu: prijeteća spinalna lezija i obostrana ureteralna opstrukcija. Kod tih hitnih stanja potrebno je naglo sniziti razinu androgena, stoga je nužno kirurško liječenje (orhidektomija) koje brže dovodi do pada testosterona.^{4,6,9,10,15,16}

Najpoznatiji agonisti LHRH jesu: goserelin (Zoladex® 3,6 mg depo sc. svaka 4 tjedna ili Zoladex LA® 10,8 mg depo sc. svakih 12 tjedana), leuprorelin (Eligard® 22,5 mg sc. svaka 3 mjeseca i Lucrin Depot® 3,75 mg sc. svaka 4 tjedna), triptorelin (Decaptyl® 0,1 mg; 0,5 mg sc. tijekom 7 dana, potom 0,1 mg ili Decaptyl CR® 3,75 mg svaka 4 tjedna).

– Antiandrogeni: imaju strukturu sličnu samim androgenima te se kompeticijski vežu za androgene receptore i tako sprečavaju aktivaciju pojedinih gena pod utjecajem androgena, tj. njihovo djelovanje. Dije se na steroidne i nesteroidne (prave). Predstavnik steroidnih antiandrogena je ciproteron acetat (Androcur® tbl. po 50 mg, 100 do 300 mg na dan). Steroidni antiandrogeni posjeduju i progesteronska svojstva te osim perifernog djelovanja inhibicije vezanja androgena uzrokuju i centralnu inhibiciju u hipofizi mehanizmom negativne povratne sprege. U višim su dozama citotoksični, a najčešće su nuspojave gubitak libida, erektilna disfunkcija te kardiotskičnost i hepatotskičnost i sklonost tromboembolijskim zbivanjima. Stoga su sve manje u upotrebi. Nesteroidni antiandrogeni vežu se samo na andro-

genske receptore prostate i hipotalamusa onemogućavajući vezanje testosterona. Nesteroidni antiandrogeni ne snižavaju razinu testosterona, već dolazi do blažeg porasta razine testosterona u cirkulaciji, time i manje pojavnosti gore navedenih nuspojava. Od nuspojava uz njihovu uporabu moguća su bolna ginekomastija, valovi vrućine, dijareja i hepatalna disfunkcija. Predstavnici pravih antiandrogena jesu: flutamid (Flucinome®, Prostandril®, Flutasin® tbl. po 250 mg, 750 mg na dan), bicalutamid (Casodex®, Bicalutamid® Pliva, Kalufar®, Bikalis®, Biclutide®, Bicadex tbl. po 50 mg i 150 mg) i nilutamid (50 mg). Rabe se u kombinaciji s agonistima LHRH (50 mg na dan) ili kao monoterapija (150 mg na dan).^{4,6,9,10,15,16}

– LHRH-antagonisti (cetoreliks, abareliks): kompetitivno se vežu za LHRH-receptore u hipofizi. Rezultat je nagli pad LH, FSH i testosterona bez pojave »rasplamsavanja«. U kliničkoj praksi nalazimo ograničene kliničke studije te se njihova primjena ograničava na pacijente sa simptomatskom, metastatskom bolešću koji su prošli sve ostale linije terapije.^{4,6,9,10,15,16}

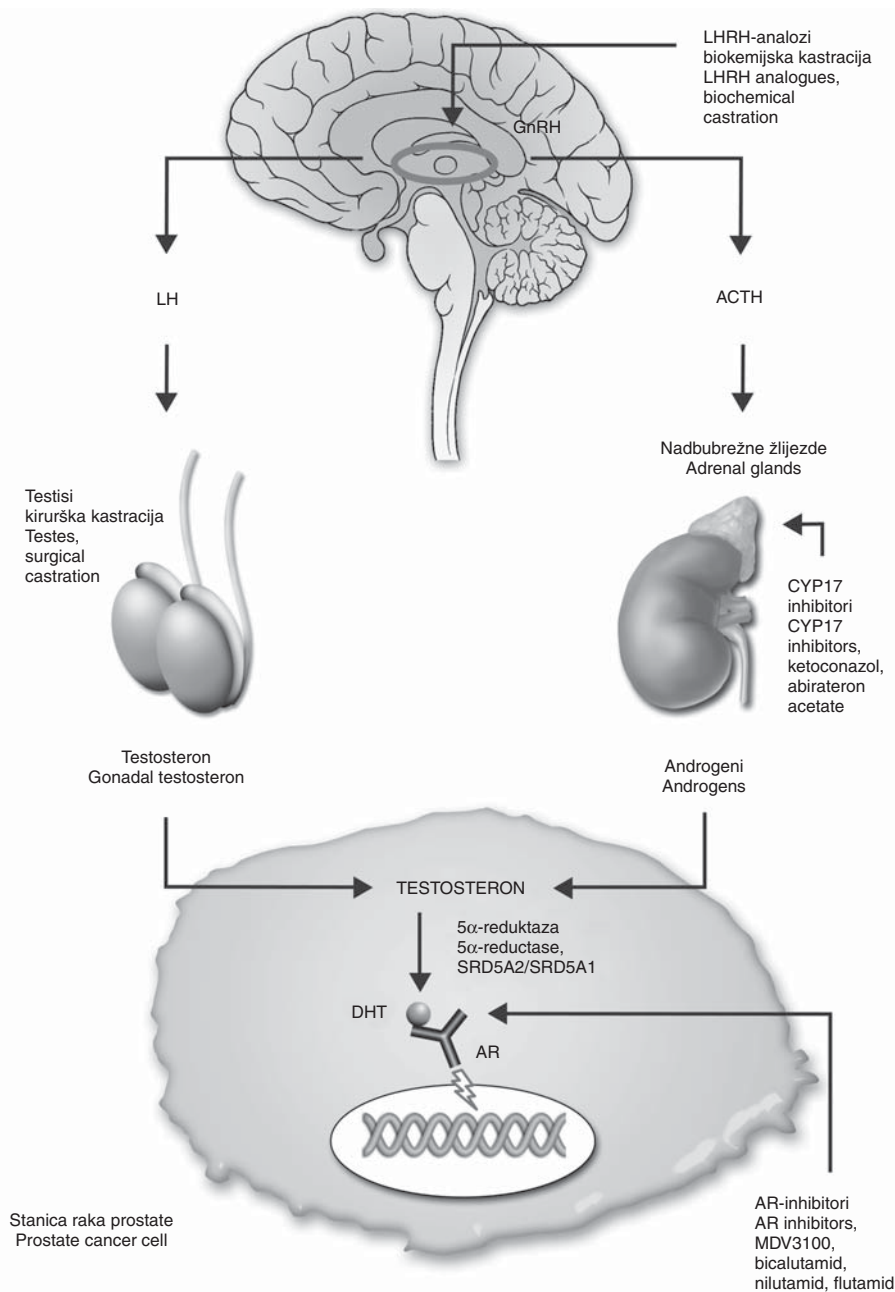
– Estrogeni (diethylstilbestrol): uglavnom su napušteni zbog visoke kardiotskičnosti i sklonosti tromboembolijskim zbivanjima. Djeluju na više razina; smanjenje sekrecije LHRH mehanizmom povratne sprege, inaktivacija androgena, direktna supresija Leydigovih stanica te je *in vitro* dokazana direktna citotoksičnost.^{4,6,9,10,15,16} Upravo je ovo potonje otkriće ponovo vratilo interes za estrogenu terapiju. Estrogeni ne izazivaju gubitak koštane mase i kognitivne smetnje. Više različitih studija pokazalo je kod kastracijski refraktornih karcinoma prostate sniženje PSA i smanjenje simptoma nakon primjene estrogena.^{25,26}

– Blokatori 5 α -reduktaze (finasterid – Proscar® 5 mg na dan, dutasterid – Avodar® 0,5 mg). Kao što samo ime kaže, inhibiraju enzim 5 α -reduktazu koja sudjeluje u pretvorbi testosterona u aktivniji oblik dihidrotestosteron koji utječe na rast prostate pa tako i hormonski ovisnog karcinoma prostate. Inače se upotrebljavaju u liječenju benigne hiperplazije, a danas nemaju svoje mjesto u liječenju bolesnika s rakom prostate. Postoje dva izoenzima: finasterid inhibira izoenzim II, a dutasterid I i II.^{4,9,10,15,16}

– Ketokonazol: blokira adrenalnu i testikularnu biosintezu androgena blokirajući enzim CYP17A1 (17 α -hidroksilaza/17,20-liaza/17,20-dezmolaza). Također postoje dokazi da se ketokonazol kompetitivno veže za adrenalne receptore. Primjenjuje se u sekundarnoj hormonskoj terapiji u bolesnika s kastracijski refraktornim rakom prostate.^{4,9,10}

– Abirateron: specifični inhibitor enzima CYP17 koji sudjeluje u biosintezi androgena. U tijeku su istraživanja za kastracijski refraktorni karcinom prostate.^{9,10,15,16} Rezultati II. faze objavljeni u svibnju 2009. god. pokazuju pad PSA kod bolesnika kod kojih je došlo do prestanka odgovora na hormonsku terapiju u trajanju od 2 do 18 mjeseci.²⁷ Studija COU-AA-301 III. faze uključila je 1195 bolesnika s kastracijski refraktornim metastatskim karcinomom prostate prethodno tretiranim kemoterapijom docetakselom. Prijevremena analiza 12 mjeseci nakon početka randomizacije pokazala je bolje ukupno preživljenje za 3,9 mjeseci u skupini koja je primala abirateron i prednizolon u odnosu prema placebnoj skupini s prednizolonom. Studija se razotkriva u rujnu 2010. i svi bolesnici dobivaju lijek. U travnju 2011. FDA odobrava abirateron za tu indikaciju.⁵³

– Orteronel: specifični inhibitor CYP17 također je u III. fazi ispitivanja za kastracijski refraktorni metastatski karcinom prostate.



Kratice/Abbreviations:

ACTH – adrenokortikotropni hormon/ adrenocorticotropin hormone; AR – androgenski receptor/androgen receptor; DHEA – dehidroepiandrosteron/ dehydroepiandrosterone; DHT/DHT – dihidrotestosteron/dihydrotestosterone; GnRH – hormoni koji oslobađaju gonadotropin/gonadotropin-releasing hormone; LH – luteinizirajući hormon/ luteinizing hormone; LHRH – hormoni koji oslobađaju luteinizirajući hormon/ luteinizing-hormone-releasing hormone.

Slika 1. Shematski prikaz izvora androgena i terapija koje blokiraju androgen. Većina testosterona u muškarca nastaje u Leydigovim (intersticijskim) stanicama testisa, a manji dio u stanicama kore nadbubrežne žlijezde. Testosteron i dihidrotestosteron (DHT) najvažniji su androgeni. Njihovi učinci na stanice nastaju neizravno nakon njihova vezanja na androgene receptore (AR) u citosolu ciljnih stanica (prostate, testisi, nadbubrežne žlijezde, koža, mišići, kosti, masno tkivo). Hipotalamički hormoni koji oslobađaju gonadotropin (GnRH) oslobađaju iz adenohipofize luteinizirajući hormon (LH) i adrenokortikotropni hormon (ACTH). LH potiče u testisima stvaranje i sekreciju u cirkulaciju testosterona. ACTH potiče u kori nadbubrežne žlijezde stvaranje i sekreciju u cirkulaciju dehidroepiandrosterona (DHEA) koji je preteča androgena. U prostati dolazi do konverzije DHEA u testosteron. Također, u prostati pod utjecajem enzima 5 α -reduktaze dolazi do konverzije testosterona u potentniji oblik dihidrotestosteron (DHT), koji ima još veći afinitet za androgene receptore.

Figure 1. Schematic presentation of androgens sources and androgen-blocking therapies. Majority of testosterone in males is produced by the testicular Leydig cells while the minor amount is produced by the adrenal gland. Testosterone and dihydrotestosterone (DHT) are the most important androgens. Their effects on cells are caused indirectly after their binding to the androgen receptors (AR) in the cytosole of target cells (prostate, testis, adrenal gland, skin, muscle, bones and fat tissue). Hypothalamic gonadotropin-releasing hormone (GnRH) causes the release of luteinizing hormone (LH) and of adrenocorticotropin hormone (ACTH). Pituitary ACTH release stimulates the adrenal glands, which secrete the androgen precursor DHEA into the circulation. DHEA is converted in the prostate into testosterone. In the prostate, testosterone is converted by 5 α -reductase into a more potent biologically active metabolite, dihydrotestosterone (DHT) which has also a higher affinity for the androgen receptor.

Tablica 1. Hormonska terapija za liječenje karcinoma prostate dostupna u Hrvatskoj na osnovnoj listi HZZO-a
Table 1. Hormonal therapy for prostate carcinoma available in Croatia

Generički naziv lijeka / Generic name	Tvornički naziv lijeka/doza i način primjene / Brand name/dose and application	Skupina lijeka / Class of agent	Neželjeni učinci / Side effects Vrlo česti (>10%) / Side effects very frequent (>10%)	Neželjeni učinci / Side effects Česti (>1%–<10%) / Side effects frequent (>1%–<10%)
Goserelin	Zoladex 3,6 i 10,8 mg, sc.	Analog gonadotropina / Gonadotropin analogue	Valovi vrućine / Hot flushes Erektilna disfunkcija / Erectile dysfunction Smanjenje libida / Reduced libido Hiperhidroza / Hyperhidrosis	Intolerancija glukoze / Glucose intolerance Česti / Paresthesias Zatajenje srca, infarkt miokarda / Heart failure, myocardial infarction Poremećaj krvnog tlaka / Blood pressure abnormality Osip / Rash Bol u kostima / Pain in the bones Smanjenje gustoće kosti / Decreased bone density Ginekomastija / Gynecomastia
Leuprorelin	Eligard 7,5 i 22,5 mg, sc.	Analog gonadotropina / Gonadotropin analogue	Valovi vrućine / Hot flushes Eritem, ekhimoza / Erythema, ecchymosis Opća slabost / General weakness	Mučnina, proljev / Nausea, diarrhea Svrbež, noćno znojenje / Itching, night sweats Bol u zglobovima i mišićima / Pain in joints and muscles Disurija, nokturija / Dysuria, nocturia Bol u dojčkama i testisima / Pain in breast and testes Nazofaringitis / Nasopharyngitis Hematološki poremećaji / Hematologic abnormalities
Leuprorelin	Lupron depo 3,75 i 11,25 mg, sc.	Analog gonadotropina / Gonadotropin analogue	Valovi vrućine / Hot flushes Hiperhidroza / Hyperhidrosis Opća slabost / General weakness Parestezije / Paresthesias Bol u leđima / Pain in the back	Erektilna disfunkcija / Erectile dysfunction Smanjenje libida / Reduced libido Bol u mišićima / Pain in muscles Glavobolja, vrtoglavica / Headache, dizziness Mučnina / Nausea Opća slabost / General weakness
Triptorelin	Decapeptyl 0,1 i 3,75 mg, sc.	Analog gonadotropina / Gonadotropin analogue	Valovi vrućine / Hot flushes Hiperhidroza / Hyperhidrosis Opća slabost / General weakness Parestezije / Paresthesias Bol u leđima / Pain in the back	Erektilna disfunkcija / Erectile dysfunction Smanjenje libida / Reduced libido Bol u mišićima / Pain in muscles Glavobolja, vrtoglavica / Headache, dizziness Mučnina / Nausea Opća slabost / General weakness
Flutamid / Flutamide	Flucinome 250 mg, po.	Antiandrogen	Mučnina, proljev / Nausea, diarrhea	Pojačan apetit / Increased appetite
Flutamid / Flutamide	Flutasin 250 mg, po.	Antiandrogen	Ginekomastija i bol u dojčkama / Gynecomastia and pain in breast	Nesanica / Insomnia Umor / Fatigue Hepatalna disfunkcija / Hepatic dysfunction
Flutamid / Flutamide	Prostrandril 250 mg, po.	Antiandrogen		
Bikalutamid / Bicalutamide	Bikalutamid Pliva 50 mg, po.	Antiandrogen	Valovi vrućine / Hot flushes Ginekomastija, bol u dojčkama / Gynecomastia and pain in breast	Erektilna disfunkcija / Erectile dysfunction Smanjenje libida / Reduced libido
Bikalutamid / Bicalutamide	Bicadex 50 mg, po.	Antiandrogen	Anemija / Anaemia Vrtoglavica / Dizziness	Porast tjelesne težine / Weight gain
Bikalutamid / Bicalutamide	Bicaprox 50 i 150 mg, po.	Antiandrogen	Mučnina, bol u trbuhu, konstipacija / Nausea, abdominal pain, constipation	Zatajenje srca, infarkt miokarda / Heart failure, myocardial infarction Somnolencija / Somnolence
Bikalutamid / Bicalutamide	Biclutide 50 mg, po.	Antiandrogen	Nausea, abdominal pain, constipation	Hepatalna disfunkcija / Hepatic dysfunction
Bikalutamid / Bicalutamide	Bikalis 50 i 150 mg, po.	Antiandrogen	Hematurija / Hematuria Opća slabost / General weakness	Alopecija/hirsutizam / Alopecia/hirsutism
Bikalutamid / Bicalutamide	Casodex 50 i 150 mg, po.	Antiandrogen	Edem / Edema	Osip, suha koža / Rash, dry skin
Bikalutamid / Bicalutamide	Kalufar 50 i 150 mg, po.	Antiandrogen		

Koja je standardna početna terapijska opcija u metastatskoj bolesti?

Tri velike randomizirane studije (VACURG) uspoređivale su: orhidektomija + placebo vs orhidektomija + dietilstilbestrol (DES), orhidektomija vs placebo te DES vs orhidektomija kod bolesnika svih stadija bolesti. Dokazano je smanjenje progresije bolesti iz III. stadija u IV. kod orhidektomiranih bolesnika: 62% : 32% u 10-godišnjem praćenju. Najbolje preživljenje specifično za bolest imala je skupina

na DES-u, ali i najveću smrtnost od kardiovaskularnih bolesti.^{28,29}

Metaanaliza koja je obuhvatila 10 randomiziranih studija s 1908 bolesnika uspoređivala je 2-godišnje preživljenje različitih monoterapijskih ADT-a s orhidektomijom. Samo se terapija LHRH-agonistima i DES-om pokazala jednako učinkovitom kada se pratilo 2-godišnje preživljenje.³⁰

Zato se kao standardna prva linija terapije za metastatsku bolest preporučuje kirurška ili medikamentna kastracija

LHRH-agonistima. Prednosti kirurške kastracije su brzo padanje razine androgena i relativno niska cijena. Kod LHRH-agonista razina androgena pada na kastracijsku razinu za 3–4 tjedna, ali je psihološki prihvatljivija za pacijente i reverzibilna je tako da se u slučaju jakih hipotestosteronskih nuspojava može prekinuti. Glavni je nedostatak »flare« fenomen koji pogoršava simptome bolesti te kontraindikacija kod prijeteće spinalne kompresije ili urinarne opstrukcije. DES ne bi trebalo razmatrati u prvoj liniji liječenja.³¹

Monoterapija antiandrogenima kod metastatske se bolesti ne preporučuje⁴⁻⁶ (v. dalje).

Jesu li antiandrogeni jednako učinkoviti kao i ostali oblici kastracijske terapije?

Primjena bikalutamida ispitivana je u monoterapiji u dozi od 150 mg kod lokalno uznapredovalog (nemetastatskog) karcinoma. Praćenje dulje od 6 godina pokazalo je u usporedbi s orhidektomijom podjednako ukupno preživljenje kao i vrijeme do progresije bolesti, s tim da su bolesnici na bikalutamidu imali manje nuspojava; bolje očuvanu seksualnu funkciju, bolje očuvanu mineralizaciju kosti, bolje opće stanje.³²

Kao primarna monoterapija kod bolesnika s metastatskim karcinomom u odnosu prema kastraciji pokazala je nešto lošije rezultate u ukupnom preživljenju. U adjuvantnom liječenju pokazana je korist u obliku ukupnog preživljenja samo u bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti koji su primarno liječeni radioterapijom. U ostalih bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti bikalutamid je poboljšao preživljenje bez znakova bolesti, no nije imao učinak na ukupno preživljenje. Primjena monoterapije bikalutamidom u bolesnika s T1 i T2 bolesti nije se pokazala opravdanom te se ne preporučuje.²⁴

Bikalutamid se može rabiti kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću umjesto orhidektomije ili kao adjuvantna terapija kod bolesnika nakon lokalne radioterapije. U metastatskoj bolesti kao monoterapija se ne bi trebao rabiti.^{24,31,32}

Je li kombinirana androgena blokada bolja od same kastracije?

Maksimalna ili kompletna androgena blokada

Kompletna androgena blokada (CAB) obuhvaća dodatak antiandrogena standardnoj medikamentnoj kastraciji LHRH-agonistima. Kod kastracije (kirurške ili medikamentne) razina se testosterona u krvi snizi za 95%. Djelovanje preostalog adrenalnog testosterona blokira se dodavanjem antiandrogena.^{4,6,9,10,15,16} Studije koje su uspoređivale CAB s monoterapijom imaju oprečne rezultate. Metaanaliza 27 prospektivnih studija III. faze koja je obuhvaćala 6500 bolesnika, pokazala je međutim da simultana primjena agonista LHRH i nesteroidnog antiandrogena (CAB) smanjuje smrtnost, ali za svega 2,9% u odnosu prema upotrebi samih agonista LHRH (72,4% nasuprot 75,3%).³³ Bolje preživljenje dokazano je samo u kombinaciji s nesteroidnim antiandrogenima, i to nakon 5-godišnjeg praćenja. Nuspojave su u skupini koja je primala CAB teže. S obzirom na minimalnu prednost u preživljenju, a zbog više cijene i nuspojava terapije, postavlja se pitanje opravdanosti CAB-a u svakodnevnoj praksi. Procijenjeno je da svaka spašena godina života združenom primjenom antiandrogena i LHRH-agonista košta više od milijun dolara u odnosu prema samoj orhidektomiji.

Međutim najnovija su istraživanja pokazala da razina testosterona u krvi ne prikazuje realnu količinu testosterona u tijelu, već samo testosteron nastao u testisima i izlučen u krv. Gotovo jednaka količina testosterona nastaje u perifernim tkivima, uključujući i prostatu, iz dihidroepiandrosterona (DHEA) i ne dospijeva u krv. Nakon kastracije smanjenje testosterona za 95–97% ne odražava realnu količinu testosterona jer ne obuhvaća 40–50% testosterona adrenalnog podrijetla. Tako kod CAB-a antiandrogeni blokiraju ostatak perifernog testosterona. U lokalno uznapredovaloj bolesti CAB u odnosu prema samoj kastraciji povećava vjerojatnost izlječenja s 33 na 90%.^{15,16,21} U metastatskoj bolesti pokazala je 20% bolje preživljenje specifično za bolest, a bez učinka na ukupno preživljenje. Do sada se smatralo da kada dođe do »refraktornosti« na hormonsku terapiju, tj. kada unatoč primjeni hormonske terapije dolazi do progresije bolesti, nikakvo daljnje liječenje hormonskom terapijom nema smisla. Postoje stavovi da dolazi do diferencijacije matičnih stanica neovisne o antiandrogenu. Međutim kod takvih bolesnika dokazana je povećana ekspresija androgenih receptora (AR) za koje do tada primjenjivani antiandrogeni imaju slab afinitet vezanja. Nameće se važnost otkrivanja novih antiandrogenih lijekova koji bi bili potentniji i čisti antiandrogeni blokatori. Po ovim saznanjima najbolja hormonska terapija trenutačno dostupna jest CAB i ona se ne bi trebala prekidati ni nakon pojave refraktornosti na prvu liniju u metastatskoj bolesti.^{15,16} Drugim riječima stanice karcinoma prostate uvijek su ovisne o androgenima i bolesnik uvijek ima koristi od HT-a.

Minimalna ili periferna androgena blokada

Takozvana minimalna ili periferna androgena blokada (PAB) sastoji se od istodobne primjene finasterida (inhibitora 5 α -reduktaze) i ne-steroidnog antiandrogena. Finasterid snižava razinu dihidrotestosterona u prostati, dok antiandrogen sprječava vezanje preostalog DHT-a za receptore. Proveden je manji broj studija s malim brojem ispitanika koje su pokazale pad PSA kod bolesnika nakon primjene terapije te smanjen rizik od povratka bolesti u studiji koja je uspoređivala PAB i monoterapiju antiandrogenom kod biokemijskog recidiva.³⁵ Takvom terapijom očuvana je seksualna funkcija kod većine bolesnika (55–86%) te se eventualno individualno može razmotriti kod bolesnika kojima je kastracijska terapija neprihvatljiva. Ovakva terapija nije uključena ni u jednu standardnu preporuku za hormonsko liječenje raka prostate.^{34,35}

Kada započeti s antiandrogenom terapijom?

Još postoje dvojbe da li započeti s ADT-om kod asimptomatskih bolesnika sa III. i IV. stadijem bolesti odmah nakon dijagnoze ili tek nakon pojave simptoma. Randomizirane su studije uključivale heterogenu skupinu bolesnika, stoga je i interpretacija rezultata otežana.

Studija MRC PRO3 uspoređivala je specifično i ukupno preživljenje u 938 asimptomatskih bolesnika s T3/4 ili M1-karcinomom prostate koji su primali hormonsku terapiju odmah nakon postavljene dijagnoze ili odgođeno nakon pojave simptoma.³⁶ Studija je pokazala da odmah uvedena antiandrogena terapija smanjuje smrtnost od karcinoma prostate, ali ukupna smrtnost nije različita, tj. bolesnici umiru zbog komplikacija (nuspojava) same terapije.³⁶ Druga velika randomizirana studija III. faze je EORTC 30891 koja je uključila 985 pacijenata s karcinomom prostate (T0-4 N0-2 M0) koji nisu imali lokalni tretman.³⁷ Us-

poređivalo se specifično i ukupno preživljenje ovisno o primjeni hormonske terapije odmah ili odgođeno nakon pojave simptoma. Pokazano je da je ukupno preživljenje malo, ali statistički značajno bolje, ali smrtnost od karcinoma prostate nije smanjena primjenom ADT-a odmah nakon dijagnoze. Najveća korist pokazana je u skupini bolesnika s inicijalnim PSA >50 ng/mL i vremenom udvostručenja PSA <12 mjeseci.³⁷

U korist odgođene terapije govore podaci da se hormonskom terapijom značajnije ne povećava ukupno preživljenje, a nuspojave umanjuju kvalitetu života. Uvođenje ADT-a odmah nakon dijagnoze preporučuje se kod bolesnika s visokim inicijalnim PSA (>50 ng/mL) i vremenom udvostručenja PSA <12 mjeseci jer se kod njih pokazala najveća razlika u vremenu do progresije bolesti i preživljenju. Kod bolesnika s asimptomatskom metastatskom bolešću preporučuje se uvođenje ADT-a odmah iako nije dokazano bolje ukupno preživljenje, ali je dokazana odgoda simptoma, tj. komplikacija bolesti.^{38,39}

Intermitentna ili kontinuirana terapija?

Zašto se pod kontinuiranom antiandrogenom blokadom koja nam je danas dostupna javljaju relapsi još nije potpuno jasno. Poznato nam je da stanice karcinoma prostate rastu i razvijaju se ovisno o androgenima, tj. u njihovoj odsutnosti ulaze u apoptozu i propadaju. Ali nakon otprilike 24 mjeseca javljaju se relapsi. Postoje stavovi da dolazi do antiandrogen-neovisne diferencijacije matičnih stanica koje više ne odgovaraju na HT.⁴⁰ Kao što je spomenuto postoje i dokazi o povećanoj ekspresiji androgenih receptora (AR) za koje do tada primjenjivani antiandrogeni imaju slab afinitet vezanja pa se i tu može kriti razlog prestanka djelovanja dotadašnjeg HT-a.

Sprječavanje nastanka refraktornosti moglo bi se postići upravo prestankom kontinuirane hormonske blokade. Upravo u tome bi bila prednost intermitentne hormonske blokade. Druge prednosti bile bi bolja kvaliteta života uključujući i bolju seksualnu funkciju te povoljniji »cost-benefit« takvog tretmana.

Nekoliko studija bavilo se tim pitanjem, ali glavni problem u interpretaciji tih podataka jest veoma heterogena skupina bolesnika koja je uključivala u ispitivanja i bolesnike s lokalno uznapredovalom, kao i s metastatskom bolešću. Najveća studija koja je objavila rezultate bila je SEUG-ova koja je uključivala 766 bolesnika.⁴¹

Nakon tromjesečne primjene potpune androgene blokade bolesnici s PSA <4 ng/mL ili smanjenom vrijednošću PSA za >80% bili su randomizirani u dvije skupine; jedna je primala intermitentnu (IAD), a druga kontinuiranu kompletnu antiandrogenu blokadu (CAB). U prvoj skupini antiandrogena terapija uključivala se kada bi PSA porastao za 20% iznad nadira, kada bi PSA dosegno 10 ili 20 ng/mL ili kada bi se javili simptomi bolesti. Nakon prosječnog praćenja od 51 mjeseca nije pokazana razlika ni u vremenu do progresije bolesti niti u ukupnom preživljenju. Pokazana je češća pojava neželjenih učinaka kod bolesnika u skupini CAB.⁴²

Preliminarni rezultati drugih dviju velikih randomiziranih studija SWOG 9346 (uključuje samo bolesnike s metastatskom bolešću) i SWOG JPR7 (uključeni bolesnici s relapsom bolesti nakon lokalnog liječenja) pokazuju jednake rezultate, kao i nekoliko studija s manjim brojem ispitanika.⁴²⁻⁴⁴

Zato se sada primjena IAD široko preporučuje bolesnicima s karcinomom prostate i ne smatra se više eksperimentalnom.

Za sada se u IAD-u preporučuju lijekovi kojima je cilj postizanje kastracijske razine testosterona (LHRH-agonisti + antiandrogeni). LHRH-antagonisti mogli bi biti alternativa, ali nema rezultata kliničkih ispitivanja. Početni ciklus trebao bi trajati 6–9 mjeseci. Terapija se prekida u odsutnosti kliničke progresije, tj. kada postoji jasni PSA-odgovor (iskustveno za metastatsku bolest <4 ng/mL ili 0,5 ng/mL kod relapsa bolesti). Za vrijeme pauze potrebno je strogo praćenje bolesnika svaka 3–6 mjeseci. Terapija se uključuje ponovo kada PSA dosegne iznad 4 ng/mL za nemetastatsku bolest ili iznad 10–15 ng/mL kod metastatske bolesti. Ponovljena terapija traje najmanje 3–6 mjeseci i ponavlja se dok se ne jave znakovi neodgovaranja na nju.

Koliko dugo primjenjivati adjuvantnu hormonsku terapiju?

Postoje dvojbe u svezi s trajanjem adjuvantne hormonske terapije. Većina studija koje su primjenjivale dugotrajnu hormonsku terapiju (od 2 godine naviše) pokazivala je prednost pred kratkotrajnom hormonskom terapijom (manje od jedne godine). Studija RTOG 92-02 randomizirala je 1554 bolesnika koji su tretirani lokalnom radioterapijom (RT) u dvije skupine; jedna je primala ADT prije, za vrijeme i 2 godine nakon RT-a, a druga samo prije i za vrijeme radioterapije. U skupini koja je hormonsku terapiju primala 2 godine statistički značajno su bolji svi praćeni parametri: duži period bez biokemijskog relapsa bolesti, bolja lokalna kontrola bolesti, duže vrijeme do progresije bolesti, duže vrijeme do pojave udaljenih metastaza. Jedino 10-godišnje ukupno preživljenje nije bilo statistički bolje kada su se uzimali u obzir svi pacijenti. Kod podskupine pacijenata s Gleasonovim zbrojem 8–10 i taj je parametar statistički značajno bolji: 45% : 32%.⁴⁵

Smatra se da je hormonska terapija duža od 2 godine nužna u svih bolesnika u skupini visokog rizika od recidiva, dok se terapija kraća od 1 godine može razmotriti samo u bolesnika u srednjoj prognostičkoj skupini. U samo jednom istraživanju analizirano je optimalno vrijeme započinjanja hormonske terapije u odnosu prema zračenju. Hormonska terapija koja je započela prije početka zračenja bila je učinkovitija nego ona koja je slijedila tek nakon završetka radioterapije.

Vrsta adjuvantne hormonske terapije

U većini studija združene primjene adjuvantne hormonske terapije i lokalnog liječenja rabljena je kastracijska terapija. Monoterapija flutamidom istraživala se u samo jednoj studiji združene primjene hormonske terapije i kirurgije. U najvećoj studiji opravdanosti združenog liječenja primjenjivana je monoterapija bikalutamidom u dozi od 150 mg.^{46,47}

U bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti smatramo da su oba pristupa jednako vrijedna. Međutim u bolesnika s bolesti ograničenom na prostatu prednost valja dati kastracijskoj terapiji.

Može li hormonska terapija nadomjestiti lokalno liječenje?

Malo je studija uspoređivalo samu primjenu ADT-a i primjenu ADT-a udruženu s radioterapijom. Jedna od najvećih bila je randomizirana studija SPCG-7/SFUO-3 koja je uključivala 875 bolesnika. Jedna je skupina tri mjeseca primala CAB, potom nastavljala s flutamidom, a druga se skupina uz to i lokalno zračila. Pokazalo se da je skupina koja

nije lokalno tretirana radioterapijom imala lošije 10-godišnje preživljenje specifično za bolest, kao i ukupno preživljenje (23,9% : 11,9% i 39,4% : 29,6%).^{20,48,49}

Upotreba samo ADT kao opcije liječenja kod lokalne i lokalno uznapredovale bolesti nije opravdana.

Neoadjuvantna hormonska terapija prije radikalne prostatektomije?

Neoadjuvantna hormonska terapija (NHT) združena s radioterapijom preporučuje se uvesti 1–3 mjeseca prije početka zračenja te nastaviti tijekom i poslije zračenja kao što je već prije spomenuto. Međutim uvođenje NHT-a prije prostatektomije nije pokazalo bolje ni ukupno preživljenje ni preživljenje specifično za bolest. Dokazana je manja učestalost pozitivnog ruba nakon kirurškog zahvata, patološki niži stadij (engl. down staging) te manja učestalost zahvaćenosti limfnih čvorova. Zato se NHT prije prostatektomije za sada ne preporučuje.^{50,51}

Neželjeni učinci hormonske terapije

Hormonska terapija donosi sa sobom i niz neželjenih učinaka koji znaju biti vrlo neugodni i znatno narušavati kvalitetu života.^{4–6,9,10,15–17,52}

- Osteoporozna i frakture kostiju; ADT smanjuje gustoću kosti i to na kuku i kralježnici za 3% na godinu. Studije su pokazale da primjena ADT-a povećava rizik od nastanka koštanih fraktura od 21 do 45%. Kako se sa starijom životnom dobi ionako smanjuje gustoća kosti, o prevenciji fraktura itekako se mora misliti. Gubitak koštane mase ublažiti se može primjenom bisfosfonata (zolendronatna kiselina – Zometa 4 mg iv. 1x na godinu ili alendronatna – Fosamax 70 mg po. 1x na tjedan, kalcija (1000–1500 mg na dan) i vitamina D (400–800 i.j. na dan).
- Pretilost i sarkopenija; u dobi od 70 god. mišićna je masa već smanjena za 20–30%. Kod zdravih muškaraca testosteron pozitivno korelira s mišićnom masom, a negativno s masnoćama. Zato kod ADT-a dolazi do povećanja masnog tkiva, ponajprije potkožnog i gubitka mišićne mase. Androgena deprivacija dodatno smanjuje sintezu proteina i nelipidnu tjelesnu masu tako da prijete opasnost od još većeg smanjenja mišićne mase. Povećava se rizik od padova, javlja se slabost i narušena je kvaliteta života. Preporučuje se fizička aktivnost.
- Povišena razina kolesterola i triglicerida te intolerancija glukoze često se nalaze kod bolesnika na ADT-u. Razina ukupnog kolesterola povisi se za gotovo 10%, a triglicerida više od 25%. Intolerancija glukoze javlja se u četvrtine bolesnika i neovisni je faktor rizika od kardiovaskularnih bolesti.
- Kardiovaskularni događaji; sama etiologija nije potpuno jasna, ali je dokazana veća učestalost dijabetesa, koronarne bolesti srca, infarkta miokarda i do 20%
- Vazomotorni simptomi; valovi vrućine najčešća su neželjena pojava. Javljaju se u oko 80% pacijenata starijih od 70 godina. Najčešće se javljaju 3 mjeseca nakon početka terapije. Manjak spolnih hormona dovodi do poremećaja u termoregulaciji organizma. Javlja se neprimjereno širenje perifernih krvnih žila s povećanjem prokrvljenosti i znojenja. Kod polovice simptomi će biti prisutni i 8 godina nakon početka terapije. Tretirati se mogu ciproteron acetatom (Diane® 35) ili klonidinom (Clonidin AWN®, Catapres®).

- Depresija; javlja se kod oko 6% pacijenata. Poznato je da spolni hormoni, vežući se za receptore u mozgu, utječu na smanjeno lučenje serotonina, a time i na raspoloženje. S prestankom terapije nestaju i simptomi.
- Kognitivne smetnje; manjak koncentracije, slabije pamćenje itd. teži su problemi nego što se obično misli. Prisutne su kod muškaraca u starijoj životnoj dobi zbog sniženja razine testosterona, a uz dodatnu antiandrogenu terapiju te su smetnje još izraženije.
- Smanjenje libida, erektilna disfunkcija; kod bolesnika kojima je kvaliteta života na prvome mjestu može se razmotriti minimalna androgena blokada ili aktivno praćenje ovisno o stadiju.
- Ginekomastija; zbog nedostatka testosterona javlja se u oko 25% pacijenata pod terapijom LHRH-agonistima, a u svakoga drugog na terapiji antiandrogenima. S jednakom učestalošću javlja se i bol u prsima (dojka-ma). Simptomi se mogu ublažiti profilaktičkim zračenjem dojki s TD=12-20 Gy (2–5 Gy x 3–4 frakcije) prije početka tretmana ili primjenom tamoksifena (Nolvadex).

Zaključak

Učinak hormonske terapije, bolje rečeno antihormonske terapije, uočen je još 1941. god. Međutim i dalje postoje dvojbe i razmimoilaženja kad je primjena hormonske terapije kod karcinoma prostate u pitanju. Kod bolesnika s ranim stadijem bolesti i malim rizikom od povrata bolesti terapijski je pristup prostatektomija ili primarna radioterapija. Dodavanje hormonske terapije tu nije pokazalo bolje ni preživljenje specifično za bolest ni ukupno preživljenje. Hormonska terapija trebala bi se primjenjivati kod lokalno uznapredovale bolesti uz radioterapiju (prije, za vrijeme i poslije), kod bolesnika koji imaju istodobno rani stadij i nepovoljne prognostičke pokazatelje uz radioterapiju (prije, za vrijeme i poslije), kod metastatske bolesti i kod ponovnog povratka bolesti. Jednako učinkoviti pokazali su se orhidektomija i LHRH-agonisti. Kod nemetastatske bolesti u prvoj liniji može se primijeniti i bicalutamid koji je pokazao jednako ukupno preživljenje s manje nuspojave. U adjuvantnom liječenju pokazao je bolje ukupno preživljenje samo kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću koji su primarno liječeni radioterapijom. U metastatskoj bolesti kompletna androgena blokada (LHRH-agonisti + nesteroidni antiandrogeni) povećava preživljenje za oko 3% u odnosu prema monoterapiji LHRH-agonistima uz mnogo teže nuspojave. Najnovija istraživanja pokazuju da 40–50% testosterona nastaje periferno i ne pridonosi razini testosterona u krvi pa je CAB trenutačno najbolja opcija jer djeluje i periferno na blokadu androgena. Kod asimptomatskih bolesnika s ADT-om treba započeti odmah samo kod bolesnika koji imaju inicijalno visoki PSA (>50 ng/mL) i PSADT <12 mjeseci jer se kod njih pokazala korist u vremenu do progresije bolesti i ukupnom preživljenju. Intermitentna u odnosu prema kontinuiranoj primjeni ADT-a više se ne smatra eksperimentalnom jer nije pokazala razliku u vremenu do progresije bolesti niti u ukupnom preživljenju, a kvaliteta života je bolja kao i »cost-benefit« takvog tretmana. Adjuvantnu hormonsku terapiju duže od 2 godine treba primjenjivati kod bolesnika s visokim rizikom od povratka bolesti, dok se terapija kraća od godinu dana može primijeniti kod bolesnika u srednjoj prognostičkoj grupi. Međutim treba naglasiti da upotreba same hormonske terapije kod lokalne ili lokalno uznapredovale bolesti nije opravdana.

L I T E R A T U R A

- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:1893–907.
- Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Služba za epidemiologiju, Registar za rak. Incidencija raka u Hrvatskoj, Bilteni 1-31. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo 1980–2008. www.hzjz.hr/trak/novo.htm.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ *i sur*. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360:1320–8.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology, 2011. Prostate cancer V.1.2011. Dostupno na: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Datum pristupa 25. 02. 2011.
- Zelesky MJ, Eastham JA, Sartor OA, Kantoff P. Cancer of the prostate. U: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ur. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and practice of oncology, 8 izdanje, ISBN 978-0-7817-7207-5. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2008, str. 1392–452.
- Kohli M, Tindall DJ. New developments in the medical management of prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2010;85:77–86.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn I. WHO Classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the urinary system and male genital organs. ISBN 13 978 9283224150. Lyon, France: IARC Press; 2004.
- Krušlin B, Tomas D, Spajić B. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate s pomoću biopsije iglom. *Liječ Vjesn* 2010;132:155–61.
- Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M *i sur*. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2010; u tisku.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M *i sur*. EAU Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011; u tisku.
- D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB *i sur*. Combined modality staging of prostate carcinoma and its utility in predicting pathologic stage and postoperative prostate specific antigen failure. *Urology* 1997; 49(3A Suppl):23–30.
- Chodak GW, Warren KS. Watchful waiting for prostate cancer: a review article. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2006;9:25–9.
- Adolfsson J. Watchful waiting and active surveillance: the current position. *Br J Urol Int* 2008;102:10–4.
- Huggins C. Effect of orchiectomy and irradiation on cancer of the prostate. *Ann Surg* 1942;115:1192–200.
- Labri F. Hormonal therapy of prostate cancer. *Progr Brain Res* 2010; 182:321–41.
- Labrie F. Blockade of testicular and adrenal androgens in prostate cancer treatment. *Nat Rev Urol* 2011;8:73–85.
- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. An update on androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R305–15.
- Bria E, Cuppone F, Giannarelli D, Milella M *i sur*. Does hormone added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomised trials. *Cancer* 2009;115:3446–56.
- Shelley MD, Kumar S, Coles B, Wilt T, Staffurth J, Mason MD. Adjuvant therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Cancer Treat Rev* 2009;35:540–6.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A *i sur*. Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009;373:301–8.
- Milecki P, Martenka P, Antczak A, Kwias Z. Radiotherapy combined with hormonal therapy in prostate cancer: the state of the art. *Cancer Manag Res* 2010;2:243–53.
- Horwich A, Parker C, Bangma C, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v129–33.
- Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294:433–9.
- McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP. Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *Br J Urol Int* 2006;97:247–54.
- Merseburger AS, Belka C, Behmenburg K, Stenzl A. Secondary hormonal manipulation. *Front Radiat Ther Oncol* 2008;41:93–102.
- Tammela T. Endocrine treatment of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2004;92:287–95.
- Attard G, Reid AH, A'Hern R *i sur*. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:3742–8.
- Byar DP. Proceedings: the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32:1126–30.
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: Results of the Veterans Administration Co-operative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988;165–70.
- Seidenfeld J, Damsen DJ, Hasselblad V *i sur*. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566–77.
- Loblaw DA, Virgo KS, Nam R *i sur*. American Society of Clinical Oncology. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25:1596–605.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV *i sur*. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000;164:1579–82.
- Chodak GW. Maximum androgen blockade: a clinical update. *Rev Urol* 2005;7(Suppl 5):13–7.
- Fleshner NE, Fair WR. Anti-androgenic effects of combination finasteride plus flutamide in patients with prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1996;78:907–10.
- Bañez LL, Blake GW, McLeod DG, Crawford ED, Moul JW. Combined low-dose flutamide plus finasteride vs low-dose flutamide monotherapy for recurrent prostate cancer: a comparative analysis of two phase II trials with a long-term follow-up. *Br J Urol Int* 2009;104:310–4.
- Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:217–22.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W *i sur*. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24: 1868–76.
- Adolfsson J, Steineck G, Hedlund PO. Deferred treatment of locally advanced non-metastatic prostate cancer: a long-term follow-up. *J Urol* 1999;161:505–8.
- Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997;158:1623–4.
- Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275–82.
- Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P *i sur*. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269–77.
- Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010;57:49–59.
- de Leval J, Boca P, Yousef E *i sur*. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:163–71.
- Miller K, Steiner U, Lingnau A *i sur*. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2007;25(Suppl):5015.
- Horwitz EM, Bae K, Hanks GE *i sur*. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2497–504.
- Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd *i sur*. An update of the phase III trial comparing whole pelvis to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biophys* 2007;69:646–55.
- See WA, Tyrrell CJ; CASODEX Early Prostate Cancer Trialists' Group. The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132 Suppl 1:S7–16.
- Warde PR, Mason MD, Sydes MR *i sur*. Intergroup randomized phase III study of androgen deprivation therapy (ADT) + radiation therapy (RT) in locally advanced prostate cancer (CaP) (NCIC-CTG, SWOG, MRC-UK, INT: T94-0110; NCT00002633). *J Clin Oncol*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). 2010;28(Suppl): CRA4504.
- Mason M, Warde P, Sydes M *i sur*. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group PR3; Medical Research Council PR07 Trial Management Group. Defining the need for local therapy in lo-

- cally advanced prostate cancer: an appraisal of the MRC PR07 study. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2005;17:217–8.
50. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, Staffurth J, Coles B, Mason MD. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. Cancer Treat Rev 2009 Feb;35(1):9–17
51. Denham JW, Steigler A, Lamb DS i sur. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. Lancet Oncol 2011; u tisku.
52. Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR i sur. Androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: consider both benefits and risks. Eur Urol 2009;55:62–75.
53. de Bono JS, Logothetis CJ, Molin A i sur. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011;364:1995–2005.

* * *

Vijesti

News



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU – MEDICINSKI FAKULTET
 |
 KLINIKA ZA REUMATSKE BOLESTI I REHABILITACIJU,
 ZAVOD ZA KLINIČKU IMUNOLOGIJU I REUMATOLOGIJU
 KLINIKE ZA UNUTRAŠNJE BOLESTI REBRO,
 KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB

organiziraju

3. poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja
 I. kategorije

KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA

Voditelji tečaja

prof. dr. sc. Đurđa Babić-Naglić
 prof. dr. sc. Branimir Anić



Zagreb, 25. – 26. svibnja 2012.

**Edukacijski centar Medicinskog fakulteta i KBC-a Zagreb
 Rebro, Kišpatićeva 12, Zagreb**

Pristupnice za sudjelovanje u tečaju molimo poslati do 10. svibnja 2012. na adresu:
 Gđa Jasminka Jurjević, Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju,
 KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska,
 e-mail: jjurjevi@kbc-zagreb.hr, tel: + 385 1 23 88 171; fax: +385 1 23 88 289

Kotizacija tečaja iznosi 1000,00 kn, a uplaćuje se na žiro račun Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu 2340009-1110024619 s pozivom na broj 2112 i naznakom »tečaj: KVANTITATIVNA KLINIČKA REUMATOLOGIJA« ili neposredno prije početka tečaja.

Polaznike koji kotizaciju uplate na žiro račun molimo da prilože uplatnicu ili presliku tijekom registracije polaznika.