

Nuspojave nove hormonske terapije raka prostate u svakodnevnoj kliničkoj praksi

Puljić, Zvonimir

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split / Sveučilište u Splitu**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:410750>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-18**

Repository / Repozitorij:



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija
SVEUČILIŠTE U SPLITU

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

SESTRINSTVO

Zvonimir Puljić

**NUSPOJAVE NOVE HORMONSKE TERAPIJE RAKA
PROSTATE U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI:
PREGLEDNI RAD**

Diplomski rad

Split, 2024.

SVEUČILIŠTE U SPLITU

Podružnica

SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA

SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ

SESTRINSTVO

Zvonimir Puljić

**NUSPOJAVE NOVE HORMONSKE TERAPIJE RAKA
PROSTATE U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI:
PREGLEDNI RAD**

**SIDE EFFECTS OF NOVEL HORMONAL THERAPY FOR
PROSTATE CANCER IN REAL-WORLD:
A SCIENTIFIC REVIEW**

Diplomski rad / Master's Thesis

Mentor:

doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

Split, 2024.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište u Splitu

Sveučilišni odjel zdravstvenih studija

Sveučilišni diplomski studij sestrinstvo

Znanstveno područje: biomedicina i zdravstvo

Znanstveno polje: kliničke medicinske znanosti

Mentor: doc. dr. sc. Tihana Boraska Jelavić

NUSPOJAVE NOVE HORMONSKE TERAPIJE RAKA PROSTATE U SVAKODNEVNOJ KLINIČKOJ PRAKSI: PREGLEDNI RAD

Zvonimir Puljić, 0346007176

SAŽETAK

Cilj: Ispitati koje su najčešće nuspojave nove hormonske terapije u liječenju karcinoma prostate prijavljene u svakodnevnoj kliničkoj praksi te utvrditi razlikuje li se profil toksičnosti ovisno lijeku. **Izvori podataka i metode:** Za izradu ovog rada korištena je baza podataka MEDLINE putem PubMed-a koristeći ključne riječi: „*prostate cancer*“, „*novel hormonal therapy*“, „*antiandrogens*“, „*side effects*“, „*safety*“ i „*real-world*“. Prilikom pretraživanja literature uzeti su u obzir radovi objavljeni na engleskom jeziku. Odbačeni su radovi ograničeni isključivo na geografsko područje Azije i radovi koji zbog vrste terapije koju opisuju u svojim rezultatima tematski ne odgovaraju našem preglednom radu. **Rezultati:** Pregledom literature pronađen je ukupno 21 rad u bazi podataka MEDLINE putem PubMed-a koji odgovara temi pretraživanja. Dva rada opisivala su nuspojave abirateron-acetata te dva rada nuspojave enzalutamida, dok je devet radova uspoređivalo ta dva lijeka. Tri rada opisivala su nuspojave apalutamida, dva rada nuspojave darolutamida te jedan rad usporedbu enzalutamida, apalutamida i darolutamida. **Rasprava:** Abirateron-acetat je uz lakše nuspojave poput hipertenzije i perifernih edema pokazao određenu razinu kardiotoksičnog učinka, dok je kod enzalutamida osim izrazitog umora, mučnine i navala vrućine zabilježen neurotoksičan učinak. Stopa hospitalizacija zbog ozbiljnih nuspojava znatno je veća kod abirateron-acetata u usporedbi s enzalutamidom. Apalutamid i darolutamid pokazali su značajno manje nuspojava, međutim pojava osipa kože, hipertenzije i prijeloma nije izostala kod primjene apalutamida, kao ni pojava artralgijske boli u leđima i umora kod primjene darolutamida. Padovi, prijelomi i osipi kože su statistički značajno učestaliji kod apalutamida nego kod darolutamida, dok su padovi, vrtoglavica, epileptički napadaji i umor statistički značajno rjeđi kod darolutamida nego kod enzalutamida. **Zaključci:** Prema pregledanoj literaturi, potvrđen je povoljan profil toksičnosti nove hormonske terapije kod primjene u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ranije dokazan u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata s karcinomom prostate.

Ključne riječi: antiandrogeni; karcinom prostate; klinička praksa; nova hormonska terapija; nuspojave

Rad sadrži: 48 stranica; 0 slika; 4 tablice

Jezik izvornika: hrvatski

BASIC DOCUMENTATION CARD

MASTER THESIS

University of Split

University Department for Health Studies

University graduate study of Nursing

Scientific area: biomedicine and health care

Scientific field: clinical medical sciences

Supervisor: Tihana Boraska Jelavić, Ph.D.

SIDE EFFECTS OF NOVEL HORMONAL THERAPY FOR PROSTATE CANCER IN REAL-WORLD: A SCIENTIFIC REVIEW

Zvonimir Puljić, 0346007176

SUMMARY

Objective: To examine the most common side effects of novel hormonal therapy in the treatment of prostate cancer reported in real-world settings and to determine whether the toxicity profile differs depending on the drug. **Data sources and methods:** The MEDLINE database via PubMed was used to produce this paper using the keywords: "*prostate cancer*", "*novel hormonal therapy*", "*antiandrogens*", "*side effects*", "*safety*" and "*real world*". During the literature search, works published in English were taken into account. Papers limited exclusively to the geographical area of Asia and papers that, due to the type of therapy described in their results, do not thematically match our review paper were rejected. **Results:** A literature review found a total of 21 papers in the MEDLINE database via PubMed that correspond to the search topics. Two papers described the side effects of abiraterone acetate and two papers the side effects of enzalutamide, while nine papers compared the two drugs. Three papers described side effects of apalutamide, two papers described side effects of darolutamide, and one paper compared enzalutamide, apalutamide and darolutamide. **Discussion:** Abiraterone-acetate, along with minor side effects such as hypertension and peripheral edema, showed a certain level of cardiotoxic effect, while with enzalutamide, in addition to extreme fatigue, nausea and hot flushes, a neurotoxic effect was recorded. The rate of hospitalization due to serious adverse events is significantly higher with abiraterone acetate compared with enzalutamide. Apalutamide and darolutamide showed significantly fewer side effects, however, skin rashes, hypertension and fractures did occur with apalutamide, as did arthralgia, back pain and fatigue with darolutamide. Falls, fractures and skin rashes are statistically significantly more frequent with apalutamide than with darolutamide, while falls, dizziness, epileptic seizures and fatigue are statistically significantly less frequent with darolutamide than with enzalutamide. **Conclusions:** According to the reviewed literature, the favorable toxicity profile of the novel hormonal therapy in real-world use, previously proven in clinical trials in patients with prostate cancer, was confirmed.

Keywords: antiandrogens; novel hormonal therapy; prostate cancer; real-world; side effects

Thesis contains: 48 pages; 0 figures; 4 tables

Original in: Croatian

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE.....	1
1.2. KARCINOM PROSTATE.....	2
1.2.1. Epidemiologija karcinoma prostate	2
1.2.2. Etiologija karcinoma prostate.....	4
1.2.3. Klinička slika i dijagnostika karcinoma prostate.....	6
1.2.4. Liječenje karcinoma prostate.....	9
1.3. ULOGA MEDICINSKE SESTRE KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD KARCINOMA PROSTATE.....	13
2. CILJ RADA	18
3. IZVORI PODATAKA I METODE	19
4. REZULTATI	20
5. RASPRAVA	25
5.1. ABIRETERON-ACETAT	28
5.2. ENZALUTAMID	29
5.3. USPOREDBA ABIRATERON-ACETATA I ENZALUTAMIDA.....	30
5.4. APALUTAMID	31
5.5. DAROLUTAMID	33
5.6. USPOREDBA ENZALUTAMIDA, APALUTAMIDA I DAROLUTAMIDA	34
6. ZAKLJUČCI	36
7. LITERATURA	37
8. ŽIVOTOPIS	46

1. UVOD

1.1. ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE

Prostata ili predstojna žlijezda neparan je egzokrini organ koji zajedno s testisima, pasjemenicima, sjemenovodima, sjemenim mjehurićima, ejakulacijskim vodovima i drugim žljezdanim tkivom sačinjava unutarnji muški spolni organski sustav. Svojim vanjskim oblikom podsjeća na kesten, odakle i potiče njezin drugi naziv kestenjača. Smještena je u maloj zdjelici muškarca, okružena mokraćnim mjehurom, rektumom i simfizom. Svojim položajem u zdjelici zauzima prostor u obliku obrnutog stošca čija baza se naslanja na donju stranu mokraćnog mjehura usmjerena prema gore, dok je vrh okrenut u suprotnom smjeru ležeći na urogenitalnoj dijafragmi. Osim toga, prostata ima četiri stijenke, prednju okrenutu prema simfizi, stražnju, pogodnu za digitorektalnu palpaciju, okrenutu prema rektumu te dvije postranične stijenke koje se sastaju na prednjoj strani prostate s ležištem na ovojnici mišića podizača anusa. Lijevi i desni lateralni režanj prostate razdvaja plitka brazda koja se nalazi sa stražnje strane. Vanjski dio prostate obavijen je tankom, vezivnom ovojnicom (lat. *capsula prostaticae*), a prostatični parenhim najvećim dijelom tvore mišićni dio građen od glatkog mišićja isprepletenog s mokraćnim sfinkterom i mišićima mokraćnog mjehura te žljezdani dio sačinjen od folikula koji se izvodnim kanalicima izljevaju u prostatični dio mokraćne cijevi (1, 2).

Najznačajnija funkcija prostate jest stvaranje i izlučivanje sjemene tekućine. Neposredno prije ejakulacije, pod utjecajem parasimpatičkih živčanih vlakana, dolazi do kontrakcije mišićnih vlakana i izlučivanja 3-5 ml žljezdanog sekreta koji zbog svojih alkaličnih svojstava neutralizira kiselost u vaginalnom traktu te time pospješuje pokretljivost i fertilnost spermija. Spomenuti sekret mliječne je teksture te sadrži kalcij, cink, citrat, magnezij, fosfate te proteolitičke enzime poput prostata specifičnog antigena (PSA) i kisele fosfataze, čija je ravnoteža u sekretu od izrazite važnosti za održavanje uspješne funkcije predstojne žlijezde (3).

1.2. KARCINOM PROSTATE

Ulaskom u razdoblje spolne zrelosti, većina muškaraca tijekom života susretne se s nekim oblikom bolesti prostate. Najčešće je riječ o akutnom ili kroničnom prostatitisu, upali prostate koja pogađa muškarce mlađe i starije životne dobi, odnosno hormonski uvjetovanoj benignoj hiperplaziji prostate, promjeni u vidu uvećanja prostate koja nastaje uslijed procesa starenja. Na žalost, promjene u obrascu mokrenja, ne upućuju uvijek na ove benigne procese. Karcinom prostate jedan je od najčešćih zloćudnih tumora muške populacije, pogađa muškarce srednje do starije životne dobi i predstavlja vodeći uzrok smrti od karcinoma u zemljama zapadne civilizacije. Patohistološki, uglavnom je to adenokarcinom sporijeg napretka s mogućnošću širenja u druga tkiva i organe putem krvi i limfe. Mnogi muškarci dijagnozu saznaju pomoću analize razine PSA iz krvi, putem digitorektalnog pregleda, biopsije prostate ili magnetske rezonance. Čimbenici rizika podrazumijevaju pozitivnu obiteljsku anamnezu, stariju životnu dob, rasnu i nacionalnu pripadnost, pretilost i utjecaj drugih čimbenika iz okoline (4).

1.2.1. Epidemiologija karcinoma prostate

Karcinom prostate nalazi se na drugom mjestu po učestalosti u općoj populaciji muškaraca na globalnoj razini, odmah iza karcinoma pluća i bronha te je na visokom petom mjestu uzroka smrti u svijetu uopće (5). Najnoviji GLOBOCAN podatci procjenjuju kako je broj novooboljelih slučajeva za 2020. godinu iznosio 1.41 milijuna, s gotovo 375 000 slučajeva smrti. Najveću učestalost imaju Sjeverna i Južna Amerika, Europa, Australija i Novi Zeland, Južna Afrika te karipska otočja, gdje je ujedno uočena i najveća stopa smrtnosti od karcinoma prostate. Predviđa se kako će broj novooboljelih u svijetu do 2030. godine doseći visokih 1.7 milijuna, a broj umrlih iznositi približno 499 000. Važno je naglasiti kako je navedeni porast incidencije očekivan uzmemo li u obzir sve stariju dob stanovništva, a

ujedno je i rezultat sve veće svijesti populacije o važnosti odazivu programima probira i ranog otkrivanja bolesti (6, 7). Unatoč navedenom, karcinom prostate ostaje jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjice, kako u svijetu, tako i u Hrvatskoj, na što nas upozorava činjenica kako 40% muškaraca iznad 60 godina te 60% muškaraca iznad 80 godina umire s tzv. latentnim, neotkrivenim karcinomom prostate, a ne od njega (6).

Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2021. godine u Hrvatskoj je zabilježeno 2434 slučaja novooboljelih od karcinoma prostate s visokim udjelom od 18% svih karcinoma u općoj populaciji muškaraca, što čini karcinom prostate najčešćim sijelom raka kod muškaraca u Hrvatskoj. Također, karcinom prostate treći je po redu uzrok smrti od raka, odmah iza karcinoma pluća i karcinoma debelog crijeva, s 805 zabilježenih smrtnih slučajeva u 2021. godini (8).

Uzmemo li u obzir podatke iz 2019. godine možemo vidjeti kako broj novootkrivenih slučajeva još nije dosegao pre-pandemijske razmjere. Naime u 2021. godini u Hrvatskoj je dijagnosticirano 24 834 svih karcinoma, što je 4,7% manje u odnosu na 2019. kada je dijagnosticirano 26 054 slučaja, ali i 5,2% više nego u prethodnoj 2020. godini kada je postavljeno 23 598 dijagnoza (8, 9). Ovaj trend u padu novootkrivenih slučajeva, koji se postepeno vraća na pre-pandemijske vrijednosti, uočen je u cijelom svijetu. Za vjerovati je kako je trend rezultat utjecaja različitih čimbenika povezanih s pandemijom COVID-19 poput smanjene dostupnosti dijagnostičkih pretraga, obustave u provedbi nacionalnih programa ranog otkrivanja raka, kao i sveukupne manje potražnje za liječničkom pomoći u navedenom razdoblju (9). Studije su pokazale kako je broj dijagnosticiranih karcinoma prostate u 2020. godini pao za gotovo jednu trećinu, dok su oni kojima je karcinom dijagnosticiran imali već uznapredovali stadij bolesti, stoga su sve preporuke usmjerena ka temeljitom i pravovremenom provođenju probira u općoj populaciji muškaraca iznad 45 godina života (10, 11).

1.2.2. Etiologija karcinoma prostate

Ciljano preventivno djelovanje na nastanak i razvoj karcinoma prostate nije moguće s obzirom da danas još nisu poznati specifični etiološki čimbenici pogodni za modificiranje. Unatoč tome, istraživanjima su utvrđeni brojni čimbenici rizika koji pogoduju obolijevanju od karcinoma prostate, od kojih su najistaknutiji dob, rasna pripadnost te pozitivna obiteljska anamneza.

Starija životna dob odavno je ustanovljen čimbenik rizika za razvoj karcinoma prostate. Nedavna istraživanja provedena u SAD-u navode kako vjerojatnost obolijevanja od karcinoma prostate raste za 1,8% u dobi od 60-69 godina, za 9% u dobi iznad 70 godina te čak 12,5% kod muškaraca starijih od 80. Također, s dobi raste i stopa mortaliteta (12).

Uočen je znatno veći rizik za razvoj bolesti kod pripadnika crne rase u usporedbi s bijelim stanovništvom. U SAD-u Afro-Amerikanci imaju znatno veću učestalost nastanka i smrtnost od karcinoma prostate. Pokazalo se kako Afro-Amerikanci imaju 1,7 puta veću šansu oboljeti od bijelaca te je zabilježeno 2,1 puta više smrtnih slučajeva od navedene bolesti. Također, muškarci crne rase često obolijevaju od agresivnijeg oblika bolesti. Iako je, veći rizik za razvoj bolesti dokazan kod pripadnika crne rase, točan uzrok za to nije poznat (12, 13). Postoje podatci koji objašnjavaju da ukoliko muškarac crne i bijele rase dobiju dijagnozu karcinoma prostate sličnog stadija, a imaju jednake uvjete liječenja i dostupnu istu kvalitetu zdravstvene skrbi, ishodi liječenja biti će podjednaki u oba slučaja (14, 15).

Pozitivna obiteljska anamneza još je jedan snažan čimbenik rizika za razvoj karcinoma prostate, što nam potvrđuju brojna epidemiološka istraživanja o nasljeđu među muškarcima povezanih bliskim krvnim srodstvom. Braća, prvi rođaci i sinovi muškaraca koji boluju od karcinoma prostate imaju 2-3 puta veći rizik za dijagnozu (16). Studije provedene na blizancima navode kako karcinom prostate ima veći nasljedni potencijal od većine ostalih oblika karcinoma s nasljednošću od 58%, uz 50% veći rizik kod jednojajčanih blizanaca nego kod dvojajčanih (17, 18).

Složena genetska etiologija karcinoma prostate podrazumijeva specifične mutacije gena u smislu poligenetskog oblika nasljeđivanja. Geni u kojima je zabilježen najveći broj mutacija kod karcinoma prostate su BRCA1 i BRCA2 geni, HOXB13 gen, CHEK2 gen te ATM geni. Međutim, rasprostranjenost mutacija spomenutih gena u općoj populaciji iznosi svega 0,3%. Mutacija BRCA2 gena povezana je s klinički agresivnijim tipom karcinoma prostate te s kraćim ukupnim preživljenjem, dok je mutacija na HOXB13 genu većinom pronađena na području Europe gdje predstavlja i do pet puta veći individualni rizik za razvoj bolesti (19-22).

Nadalje, povišen indeks tjelesne mase te izostanak tjelesne aktivnosti dovedeni su u vezu s povećanim rizikom za razvoj bolesti. Pravilne prehrambene navike također igraju veliku ulogu u smanjenju rizika od razvoja bolesti te predstavljaju važan zaštitni čimbenik. Tako prakticiranje mediteranske i vegetarijanske prehrane korelira sa smanjenim rizikom za razvoj karcinoma prostate. Konzumacija crvenog mesa i masti životinjskog porijekla pokazala se kao rizičan čimbenik, dok s druge strane likopen iz rajčice, karotenoidi iz mrkve te fitoestrogeni iz graha, leće i slanutka imaju snažna protektivna svojstva. Rezultati o utjecaju konzumacije alkohola i pušenja cigareta uglavnom ne pokazuju snažnu povezanost s učestalijim obolijevanjem, iako pušenje cigareta korelira s većim brojem smrtnih slučajeva kod oboljelih od karcinoma prostate. Što se tiče profesionalne izloženosti, pod povećanim riziku su muškarci u drvnoj i poljoprivrednoj industriji zbog izloženosti raznim pesticidima i drugim kemikalijama. Konačno, kastracija prije puberteta, urođen nedostatak enzima 5 α -reduktaze, rezultat čega je snižena razina testosterona te odgovorno spolno ponašanje, pokazali su se kao odrednice koje pridonose smanjenju rizika za oboljenje od karcinoma prostate (6).

1.2.3. Klinička slika i dijagnostika karcinoma prostate

Funkcionalna nestabilnost mokraćnog mjehura pojava je s kojoj se susretne gotovo svaki muškarac iznad 50. godine života. Taj pojam podrazumijeva skupinu simptoma poput učestalog mokrenja, mokrenja noću, otežanog mokrenja te urgentne inkontinencije, a karakterističan je i slabiji mlaz urina, potreba za naprežanjem prilikom mokrenja te osjećaj nepotpunog pražnjenja mokraćnog mjehura. Riječ je o nespecifičnim simptomima koji uglavnom nastupaju zbog subvezikalne opstrukcije, ali mogu se javiti i bez nje. Kako 60% muškaraca s karcinomom prostate ima neki oblik otežanog mokrenja, navedeni simptomi ne mogu razlikovati karcinom od benigne hiperplazije prostate (23).

Karcinom prostate sporo je napredujuća bolest u kojoj se prvi simptomi pojavljuju tek kada nastupi uznapredovala faza te dođe do lokalnog ili udaljenog širenja bolesti. Stoga, stupanj proširenosti bolesti determinira koji će simptomi prevladavati u kliničkoj slici. Sukladno tome, lokalizirana bolest manifestira se već spomenutim nespecifičnim simptomima u vidu poremećaja mokrenja. Lokalno uznapredovala bolest zahvaća okolna tkiva kao što su mokraćni mjehur, mokraćna cijev te sjemeni mjehurići, što se očituje simptomima kao što su bol u perineumu, tenezmi, hematospermija, hematurija te potpuna retencija urina odnosno anurija. Metastatska bolest nastupa kada se stanice karcinoma prostate prošire na udaljena tkiva i organe putem krvi i limfe. Najčešće sjelo metastaza karcinoma prostate su regionalni i udaljeni limfni čvorovi, kosti zdjelice, kralješci te metafize dugih kostiju, ali nerijetko dolazi i do širenja u pluća, jetru i mozak. Koštane metastaze manifestiraju se bolovima u zahvaćenim kostima, a u podmakloj fazi može doći i do patoloških prijeloma. Osim toga, u ovom stadiju bolesti dolazi do značajnog pada u tjelesnoj težini zbog gubitka apetita, anemije uslijed smanjene eritropoeze, neuroloških smetnji te pojave limfedema nogu koji upućuje na opstrukciju limfnog sustava u maloj zdjelici (23-25).

Zahvaljujući naporima struke, preventivnim pregledima i dobro organiziranom probiru danas je velik udio karcinoma prostate otkriven u početnoj fazi. Rana dijagnoza od iznimne je važnosti za pravovremeno otkrivanje karcinoma te je ključna za sveukupno dulje preživljenje bolesnika. Metode rane dijagnostike karcinoma prostate su digitorektalni

pregled, određivanje serumske vrijednosti PSA, transrektalni ultrazvuk, biopsija prostate te sve više i multiparametrijska magnetska rezonanca (mpMRI) prostate (24, 26).

Digitorektalni pregled sastavni je dio urološkog pregleda koji zbog svoje jednostavnosti i brzine izvođenja predstavlja prvu liniju u otkrivanju lokaliziranog karcinoma prostate. Osnova pregleda je palpacija periferne zone prostate u kojoj se u pravilu nalazi 75% svih karcinoma, zbog čega se nedostatak ove metode i ogleda u nemogućnosti detekcije karcinoma u centralnoj i prijelaznoj zoni koje nisu dostupne palpaciji. Također, pregled se pokazao specifičnim i osjetljivim tek u određenom stupnju napredovanja bolesti, kada je volumen tumora dosegao barem 0,2 cm³. Ukoliko nalaz pregleda upućuje na tvrdu i kvrgavu prostatu, riječ je o suspektom palpacijskom nalazu koji pobuđuje sumnju na karcinom, što je apsolutna indikacija za određivanje razine serumskog PSA i biopsiju prostate (27, 28).

Uvođenjem određivanja PSA kao standardne metode probira za karcinom prostate u standardnu kliničku praksu, 1990-ih dolazi do naglog porasta incidencije lokaliziranog karcinoma prostate, ali i istovremenog pada u incidenciji metastatske bolesti. PSA je glikoprotein koji je u praksi prvotno korišten za detekciju progresije bolesti te praćenje terapijskog učinka kod bolesnika s karcinomom prostate, međutim vrlo brzo biva prihvaćen kao metoda probira. Danas se PSA smatra tumorskim markerom iako je sam po sebi specifičan za prostatu, a ne za karcinom. Naime, povišene vrijednosti PSA uobičajeno je pronaći i kod benignih stanja prostate poput benigne hiperplazije te prostatitisa, ali i uslijed mehaničkih podražaja prostate u vidu masaže, kateterizacije, biopsije i sl. Upravo u tome leži razlog niske osjetljivosti i specifičnosti ovoga testa. PSA se u organizmu nalazi u slobodnom obliku i u obliku vezanom za makromolekule. Provedena su istraživanja koja objašnjavaju razliku u obliku PSA koji je prisutan u tijelu ovisno radi li se o benignom ili malignom procesu. Uočene su povišene razine slobodnog PSA kod benignih procesa, dok je vezani PSA ukazivao na malignitet. Zbog toga su, s ciljem postizanja veće specifičnosti testa, uvedeni dodatni indeksi PSA koji se odnose na dobnu specifičnost, gustoću i ubrzanje PSA. Normalne serumske vrijednosti PSA trebale bi biti niže od 4,0 ng/ml. Pacijenti kojima je vrijednost PSA 4,0-10,0 ng/ml imaju 25-30% vjerojatnosti za dijagnozu karcinoma, dok za pacijente kojima je PSA iznad 10,0 ng/ml ta vjerojatnost doseže 50%-80% (4, 20, 22, 29-31).

Preporuke svjetskih organizacija koje idu u smjeru ranog otkrivanja karcinoma prostate savjetuju započeti probir nakon 50. godine života kod svih asimptomatskih muškaraca, a već nakon 45. godine za muškarce koji imaju dijagnozu karcinoma prostate u obiteljskoj anamnezi. U Republici Hrvatskoj, Hrvatski zavod za javno zdravstvo s početkom veljače 2024. godine započinje provedbu Posebnog programa za probir i rano otkrivanje raka prostate koji je usmjeren na muškarce u dobi od 55 do 69 godina, a koji nisu bolovali od karcinoma prostate te nisu radili pretragu određivanja PSA u posljednjih 12 mjeseci (32).

Transrektalni ultrazvuk slikovna je dijagnostička metoda koja omogućava detekciju i vizualizaciju suspektnih lezija na tkivu prostate. Mogućnosti otkrivanja karcinoma ovom metodom relativno su ograničene iz razloga što se karcinomi prostate na ultrazvuku pokazuju kao multifokalna izoehogena žarišta koja je uglavnom teško razlikovati od benignih promjena. Svega 60% struktura detektiranih transrektalnim ultrazvukom kasnije dobije dijagnozu karcinoma. Stoga, transrektalni ultrazvuk kao samostalna metoda nema dijagnostički potencijal, već je njegov glavni značaj u određivanju mjesta za uzimanje uzorka tkiva, odnosno biopsiju prostate (33, 34).

Biopsija prostate vođena transrektalnim ultrazvukom zlatni je standard u dijagnostici karcinoma prostate koja je indicirana u slučaju suspektnog digitorektalnog pregleda, razine PSA iznad 4 ng/ml u serumu te opisanih sumnjivih lezija na slikovnom nalazu transrektalnog ultrazvuka. Procedura zahvata je takva da se od pacijenta pod lokalnom anestezijom, postavljenog u lijevi bočni položaj transrektalnim ili perinealnim putem bioptira idealno 10-12 uzoraka s lateralnih područja prostate. Uzorci se potom upućuju na daljnju patohistološku analizu, kojom se utvrđuje stupanj diferenciranosti stanica karcinoma prostate prema 5 stupanjskoj skali po Gleasonu što donosi uvid u proširenost bolesti. Iako je zahvat sam po sebi jednostavan i prosječna razina boli niska, neke od komplikacija s kojima se pacijenti najčešće susretnu uslijed zahvata su povišena tjelesna temperatura, hematurija, retencija urina, ali i teža stanja poput sepse i drugih infekcija. Novije smjernice predviđaju kako će biopsija pod kontrolom MRI u budućnosti potpuno zamijeniti transrektalni ultrazvuk, čime će se smanjiti broj biopsija kod muškaraca s indolentnim karcinomom (26, 29).

Multiparametrijska magnetska rezonancija (mpMRI) prostate nova je tehnologija koja omogućava bolju vizualizaciju i preciznije uzorkovanje malignih lezija na prostati, pri čemu pomaže ispravno identificirati pacijente koji su kandidati za definitivnu terapiju. Nedostatci biopsije vođene transrektalnim ultrazvukom poput nemogućnosti precizne vizualizacije lezija i nasumičnog uzorkovanja tkiva doveli su do potrebe za uvođenjem mpMRI u kliničku praksu. Ova dijagnostička metoda pokazala je veću specifičnost i osjetljivost od određivanja PSA u krvi zbog čega ju Američko urološko udruženje u svojim smjernicama preporučuje koristiti prije biopsije kako bi se pravovremeno utvrdio pacijentov rizik od karcinoma. Neke od najvažnijih prednosti mpMRI opisane u literaturi su lokalizacija lezija na prostati, mogućnost vođenja biopsije, pomoć u aktivnom nadzoru pacijenata te sve važnija uloga u usmjeravanju fokalnog liječenja pacijenata. Radiolozi pomoću mpMRI mogu identificirati pacijente kojima je potrebno onkološko liječenje, ali i isključiti pacijente kojima pretjerano liječenje može naštetiti (35, 36).

1.2.4. Liječenje karcinoma prostate

Po postavljenoj dijagnozi karcinoma prostate, slijedi odluka o liječenju koju prema načelima individualnog pristupa donosi multidisciplinarni tim stručnjaka iz područja onkologije, urologije, patologije, radiologije, nuklearne medicine te drugih specijalista ovisno o kliničkoj situaciji. Odluka o vrsti terapije uvelike će ovisiti o stadiju bolesti i rizičnoj skupini pojedinog pacijenta. Prema tome, smjernice opisuju tri rizične skupine pacijenata oboljelih od karcinoma prostate: nisko rizični (PSA <10 ng/ml, Gleason score <6, stadij bolesti T1-T2a), srednje rizični (PSA 10-20 ng/ml, Gleason score 7, stadij bolesti T2b-T2c) te visoko rizični (PSA >20 ng/ml, Gleason score 8-10, stadij bolesti T3-T4) pacijenti (29, 37).

Danas u obzir dolaze tri glavne terapijske mogućnosti liječenja lokaliziranog karcinoma prostate niskog rizika, a to su radikalna prostatektomija, primarna radioterapija te

metode aktivnog nadzora i pažljivog čekanja koje sve više dobivaju na važnosti zbog svoje vrijednosti u smanjenju pretjeranog liječenja indolentnog karcinoma prostate. Europsko udruženje urologa klasificiralo je 2021. godine metode aktivnog nadzora i pažljivog čekanja kao odgođeno liječenje jer su se u skupini nisko rizičnih pacijenata pokazale jednako vrijedne kao i aktivno liječenje (4, 38).

Aktivan nadzor (engl. *active surveillance*) u pravilu je pogodan za pacijente čiji je očekivani životni vijek dulji od 10 godina, a nalaze se u skupini niskog rizika. Nadzor podrazumijeva redovito polugodišnje kontroliranje PSA iz seruma, obavljanje godišnjih digitorektalnih pregleda te ponavljane biopsije prostate svakih godinu do dvije dana. S druge strane, pažljivo čekanje (engl. *watchful waiting*) uzima se u obzir kod starijih pacijenata s očekivanim životnim vijekom kraćim od 10 godina, koji se također nalaze u skupini niskog rizika. Radi se o pacijentima za koje kurativno liječenje nije opcija, stoga se u slučaju pojave simptoma i znakova koji upućuju na progresiju bolesti započinje palijativno liječenje s ciljem ublažavanja simptoma bolesti i očuvanja kvalitete života (37, 39).

Lokalno uznapredovala bolest se najčešće liječi multimodalno, kombinacijom radioterapije, kirurgije i hormonske terapije. Metastatska bolest se još uvijek smatra neizlječivom, usprkos brojnim ostvarenim napretcima u dužini preživljenja bolesnika, a osnovu liječenja čini hormonska terapija. Hormonska terapija ili androgen deprivacijska terapija (ADT) za cilj ima smanjiti razinu testosterona i spriječiti daljnje širenje bolesti, što omogućava činjenica da je većina karcinoma prostate u osnovi hormonski ovisna. U tu svrhu razlikujemo metode kirurške i medikamentne kastracije. Kirurška kastracija podrazumijeva postupak bilateralne orhidektomije, odnosno kirurško otklanjanje testisa, nakon čega serumske vrijednosti testosterona dosežu kastracijsku razinu tijekom prvih 24 sata od zahvata. Metoda prezentira iznimnu kliničku učinkovitost, međutim zbog negativnog psihološkog učinka, većina muškaraca odlučuje se na neku od metoda medikamentne kastracije. Medikamentna kastracija obuhvaća primjenu različitih lijekova poput LHRH agonista i LHRH antagonista. Antiandrogeni lijekovi danas uobičajeno prate kastracijsku terapiju, i to od ranih, pa sve do kasnih stadija bolesti (40).

Nova hormonska terapija predstavila je revoluciju u liječenju onkoloških bolesnika s uznapredovalim karcinomom prostate. Otkriće antiandrogenih lijekova značajno je utjecalo na produljenje ukupnog preživljenja bolesnika s agresivnim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate. Dok se prva generacija antiandrogena (bikalutamid, nilutamid, flutamid) nije pokazala dovoljno učinkovitom u blokadi androgenih receptora zbog rezistentnog potencijala tumorskih stanica, djelotvornost je uvelike unaprijeđena razvojem druge generacije antiandrogena, koji danas predstavljaju standard u liječenju uznapredovale bolesti. Američka Agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je za uporabu četiri takva lijeka, abirateron-acetat, enzalutamid, apalutamid te darolutamid, koji su u uporabi u svakodnevnoj kliničkoj praksi i u Hrvatskoj (40).

Abirateron-acetat (Zytiga) prvi je antiandrogen druge generacije koji je odobren od strane FDA 2011. godine. Djeluje kao inhibitor biosinteze androgena tako što selektivno inhibira enzim CYP17, odgovoran za biosintezu androgena u testisima, nadbubrežnoj žlijezdi i prostati. Inhibicija CYP17 sprječava proizvodnju androgenih hormona u tim organima. Kao posljedica inhibicije enzima CYP17 u nadbubrežnoj žlijezdi dolazi do povećanog lučenja mineralokortikoida, stoga se abirateron-acetat primjenjuje u kombinaciji s kortikosteroidnim lijekovima prednisonom ili prednizolonom, kako bi se smanjila pojavnost mineralokortikoidnih nuspojava (40, 41). Lijek je indiciran kod visoko rizičnog metastatskog hormonski osjetljivog raka prostate (HORP) u kombinaciji s ADT-om te kod metastatskog kastracijski rezistentnog raka prostate (KRRP) prije ili nakon indicirane kemoterapije. Primjenjuje se peroralnim putem u preporučenoj dnevnoj dozi od 1000 mg (1x2 tbl a 500 mg). Tablete je potrebno uzimati na prazan želudac, najmanje dva sata nakon jela te je preporuka ne jesti barem jedan sat od uzimanja lijeka. Neke od najčešćih nuspojava zapažene u kliničkim ispitivanjima su retencija tekućine s posljedičnom hipertenzijom, hipokalemijom i perifernim edemima, a zabilježena je i hepatotoksičnost te poremećaji u radu srca (40, 42).

Enzalutamid (Xtandi) kompetitivni je antagonist androgenih receptora koji svojim djelovanjem inhibira vezanje androgena na androgene receptore čime onemogućava translokaciju receptora u jezgru te vezanje aktiviranog receptora s DNA. Posljedično tome negativno djeluje na rast tumorskih stanica te inducira apoptozu i povlačenje tumora.

Enzalutamid za razliku od antiandrogena prve generacije nema agonistički učinak na androgene receptore, što je uvelike smanjilo toksičnost lijeka. FDA ga je odobrila za uporabu 2012. godine te je danas indiciran za liječenje metastatskog i nemetastatskog HRP, kao i metastatskog i nemetastatskog KRRP (40). Preporučena peroralna dnevna doza enzalutamida je 160 mg (1x4 tbl a 40 mg), a može se uzimati sa ili bez hrane (43). U kliničkom ispitivanju AFFIRM enzalutamid je pokazao dulje ukupno preživljenje u usporedbi s placeboom kod pacijenata s progresijom bolesti nakon kemoterapije. Enzalutamid i bicalutamid direktno su uspoređeni u kliničkom ispitivanju STRIVE gdje je enzalutamid značajno smanjio rizik progresije bolesti i stopu smrti zbog karcinoma prostate kod pacijenata s metastatskim i nemetastatskim KRRP. Indikaciju enzalutamida kod nemetastatskog KRRP FDA je odobrila zahvaljujući iznimnim rezultatima iz ispitivanja PROSPER, gdje je uočen značajan napredak u ukupnom preživljenju bez metastaza. Generalno, enzalutamid je pokazao dobru kliničku podnošljivost, a neke od najčešće zabilježenih nuspojava bile su umor, hipertenzija, navale vrućine te epileptički napadaji (40, 44).

Apalutamid (Erleada) selektivni je inhibitor androgenih receptora snažnog protutumorskog djelovanja koji se veže izravno za mjesto liganda na androgenom receptoru. Odobren je od strane FDA 2018. godine za uporabu kod nemetastatskog KRRP visokog rizika, kao i kod metastatskog HRP u kombinaciji s ADT-om (40). Tablete je potrebno uzimati u preporučenoj dnevnoj dozi od 240 mg (1x4 tbl a 60 mg) neovisno o obrocima. Apalutamid je plasiran na tržište zahvaljujući rezultatima internacionalnog kliničkog ispitivanja SPARTAN provedenog u 26 država na ukupno 1207 ispitanika. Apalutamid je produžio ukupno preživljenje bez metastaza sa 16.2 na 40.5 mjeseci što opravdalo odluku da čak i pacijenti prvotno tretirani placeboom, započnu terapiju apalutamidom. Kliničko ispitivanje TITAN ispitivalo je učinkovitost i sigurnost apalutamida kod novodijagnosticiranog metastatskog KRRP kao prve linije liječenja te je također na temelju produženog preživljenja bez progresije bolesti i sveukupnog dužeg preživljenja dopustilo pacijentima na placebo početak aktivnog liječenja apalutamidom. Sveukupno, apalutamid je pokazao visoku razinu sigurnosti i podnošljivosti s naglaskom na umoru, hipertenziji, kožnim osipima, proljevu i gubitku tjelesne težine kao najčešćim nuspojavama (45).

Darolutamid (Nubequa) je inhibitor androgenih receptora jačeg potencijala od enzalutamida i apalutamida koji se visokim afinitetom veže za mjesto liganda na androgenom receptoru. Pokazuje izrazito antitumorsko djelovanje smanjujući proliferaciju tumorskih stanica karcinoma prostate. Najnoviji je lijek za karcinom prostate odobren od strane FDA 2019. godine s indikacijom kod metastatskog HORM u kombinaciji s ADT-om i docetaxelom te kod visokorizičnog nemetastatskog KRRP u kombinaciji s ADT ili bilateralnom orhidektomijom (40). Preporuka je uzimati tablete darolutamida dva puta na dan u pojedinačnoj dozi od 600 mg, što čini ukupnu dnevnu dozu od 1200 mg. Prvotno je pokazao dobru podnošljivost i sigurnost uz smanjenje tumorskih masa u kliničkim ispitivanjima ARADES i ARAFOR, međutim njegov plasman na tržište zagarantiralo je 40.4 mjesečno preživljenje bez metastaza u usporedbi s 18.5 mjesečnim kod placeba u multicentričnom ARAMIS ispitivanju provedenom na ukupno 1509 ispitanika s nemetastatskim KRRP-om. Nuspojave su uglavnom prijavljene u vidu umora, osipa na koži, hipertenzije, boli u ekstremitetima te poremećaja rada srca (46, 47).

1.3. ULOGA MEDICINSKE SESTRE KOD PACIJENATA OBOLJELIH OD KARCINOMA PROSTATE

Pacijenti oboljeli od karcinoma prostate, ulaskom u zdravstveni sustav zbog svoje dijagnoze, svakodnevno primaju zdravstvenu skrb u vidu podrške, liječenja i redovitog kontroliranja od strane medicinskih sestara, liječnika i drugog zdravstvenog osoblja na svim razinama zdravstvene zaštite. Onkološki pacijenti se u kompleksnom procesu liječenja susreću s brojnim izazovima te u različitim stadijima primanja zdravstvene njege bivaju izloženi različitim intervencijama od strane mnogobrojnog zdravstvenog osoblja. Stoga je važno da medicinska sestra, kao osoba koja provodi najviše vremena s pacijentom, bude detaljno upoznata s putem kojeg pacijent proživljava, kako bi mu omogućila pristup

kvalitetnoj zdravstvenoj njezi utemeljenoj na načelima cjelovitog pristupa s dobrobiti pacijenta u središtu interesa (48).

S obzirom na to da su se izgledi za primarnu prevenciju karcinoma prostate pokazali iznimno malima, intervencije medicinske sestre na primarnoj razini zdravstvene zaštite uglavnom su usmjerene na promociju zdravog stila života kroz redovito provođenje zdravstvenog odgoja i unaprjeđenje zdravstvene pismenosti populacije. Medicinska sestra mora prepoznati čimbenike rizika za razvoj karcinoma prostate, identificirati rizično zdravstveno ponašanje kod svojih pacijenata te ih educirati o važnosti održavanja zdravih životnih navika. Sekundarna prevencija odnosi se na provođenje programa probira te rano otkrivanje bolesti u stadiju kada ju je još moguće izliječiti. Medicinska sestra svojim radom u ambulantama obiteljske medicine, patronažnoj djelatnosti te različitim polikliničkim ustanovama motivira i ohrabruje muškarce iznad 50. godine života na odaziv Nacionalnim programima ranog otkrivanja karcinoma, validiranim upitnicima detektira muškarce sa simptomima koji ukazuju na razvoj bolesti te im sukladno tome preporučuje pregled u specijalističkoj djelatnosti. Educira o važnosti i ciljevima pravovremenog otkrivanja bolesti, svojim empatičnim pristupom i komunikacijom objašnjava principe dijagnostičkih postupaka, priprema pacijenta za izvođenje te asistira liječniku pri izvođenju istih. Tercijarna prevencija temelji se na multidisciplinarnom pristupu s ciljem poboljšanja kvalitete života pružanjem psihološke pomoći i potrebne rehabilitacije oboljelima od karcinoma prostate. Na ovoj razini od medicinske sestre se očekuje iznimna razina znanja o prirodi bolesti, procesu liječenja te popratnim nuspojavama koje liječenje sa sobom nosi. Medicinske sestre sposobne su raditi probir pacijenata kojima je potrebna psihološka pomoć, psihosocijalne intervencije i uključivanje u grupe podrške te sukladno tome uputiti pacijente i njihove obitelji na odgovarajuća mjesta gdje mogu potražiti pomoć. Medicinske sestre svakodnevno sudjeluju u pripremi i primjeni onkološke terapije prema uputi liječnika, prate pacijenta u svakom koraku njegova liječenja te uočavaju, bilježe i prijavljuju nuspojave liječenja nadležnom onkologu. Iako se mnoge nuspojave hormonske terapije manifestiraju fizički u vidu navala vrućine, erektilne disfunkcije, ginekomastije, promjena u tjelesnoj težini te gubitka libida, utjecaj koji ova stanja imaju na psihološko stanje pacijenata često biva zanemaren. Važno je da medicinska sestra potiče pacijenta na razgovor o problemima i brigama s kojima se susreće

uslijed onkološkog liječenja iz razloga što su nuspojave u psihološkom aspektu hormonske terapije često mnogo ozbiljnije od fizičkih (48-50).

Kako je već naglašeno, dijagnoza karcinoma prostate ozbiljan je događaj koji sa sobom nosi društvene, psihološke, fizičke, financijske i duhovne izazove za svakog muškarca. Uloga medicinske sestre u rukovođenju nad ovim problemima, s obzirom na porast u broju novodijagnosticiranih slučajeva, sve više dobiva na važnosti. Medicinske sestre uključene u zdravstvenu njegu bolesnika s karcinomom prostate su edukatori, pružatelji podrške, savjetnici i zastupnici pacijentovih interesa. Nužna je aktivna uloga medicinske sestre u identifikaciji problema vezanih uz onkološko liječenje te stvaranje partnerskog odnosa s pacijentom u cilju njegovog lakšeg nošenja s dijagnozom i nuspojavama. Promjene u slici o sebi, gubitak osjećaja muškosti, promjene u seksualnom obrascu te gubitak samostalnosti samo su neki od problema s kojima se muškarci, ali i njihove partnerice svakodnevno susreću. Suradnja medicinske sestre i pacijenta u identifikaciji nuspojava koje predstavljaju najveći problem za pacijentovu kvalitetu života, ujedno i nuspojava koje su prioritet u rješavanju te razvoj strategija koje za cilj imaju ublažavanje istih, predstavljaju ključ odnosa onkološke medicinske sestre i onkološkog pacijenta. Medicinske sestre trebaju razumjeti nelagodu koju njihovi pacijenti doživljavaju i biti svjesne da većina pacijenata odlučuje prešutjeti navedene probleme, a svojim profesionalnim pristupom nastojati stvoriti ugodnu atmosferu i psihosocijalno ozračje u kojem će se pacijenti osjećati shvaćeno i potaknuto iznijeti zabrinutost koju drže u sebi. Psihološki utjecaj koji metastatski karcinom prostate ima na bolesnika treba biti u središtu interesa i prioritet u njezi oboljelih. Ovi psihološki utjecaji narušavaju sve aspekte svakodnevnog života te samim time i životnu kvalitetu. Mnogi muškarci doživljavaju strah, anksioznost, depresiju i osjećaj beznađa u svezi nepredvidivog tijeka bolesti i ishoda liječenja, što uvelike utječe na njihove međuljudske odnose i svakodnevne aktivnosti te rezultira povlačenjem i izoliranošću. U kompleksnom zdravstvenom sustavu pacijenti često podliježu liječenju bez aktivnog sudjelovanja u donošenju odluke, oslanjajući se na odluke koje zdravstveni tim donosi za njih, što može rezultirati osjećajem gubitka kontrole nad vlastitim životom. Medicinske sestre kao dio multidisciplinarnog tima dužne su pobrinuti se da je pacijent educiran o svojoj dijagnozi, mogućnostima liječenja i mogućim nuspojavama te omogućiti pacijentu informirano

pristajanje na terapijski tretman koji odgovara njegovim zdravstvenim ciljevima i prioritetima. Na taj način medicinske sestre potiču pacijentovu autonomiju i ohrabruju ga da bude aktivan sudionik u svojem liječenju čime uvelike pridonose održavanju samostalnosti pacijenata. Sve je ove postupke potrebno provoditi redovito, od postavljanja dijagnoze tijekom svakog koraka liječenja, kako bi se stekao uvid u pacijentovo sveukupno psihofizičko blagostanje, održala kontinuirana optimalna kvaliteta života i pacijent bio motiviran na održavanje kontrole nad svojim mentalnim i fizičkim zdravljem (51).

Unatoč nastojanju zdravstvenih profesionalaca da pruže svakom pacijentu cjelovitu skrb visoke kvalitete, razina nezadovoljenih potreba među pacijentima oboljelim od karcinoma prostate kontinuirano zadržava visoku razinu. Jedna studija provedena u Australiji navodi kako 54% muškaraca ima nezadovoljene potrebe u procesu liječenja, dok sistemski pregled kojeg su proveli Paterson i sur. pokazuje kako su nezadovoljene potrebe kod oboljelih muškaraca uglavnom povezane s informiranošću (77%), intimnošću (65%), psihološkim (53%) te fizičkim (47%) simptomima (52). S druge strane, King i sur. u svom pregledu navode kako su podrška partnera, podrška od strane drugih oboljelih te podrška specijaliziranih onkoloških medicinskih sestara od iznimne važnosti za poboljšanje u zadovoljavanju potreba oboljelih muškaraca. Poseban naglasak stavljen je na potrebu za povećanjem dostupnosti specijaliziranih onkoloških medicinskih sestara koje su kompetentne krojiti plan suportivne zdravstvene njege prema individualnim potrebama i karakteristikama pacijenata (53).

Uvažavajući navedeno, vrijedi naglasiti kako u nekim dijelovima Europe i Amerike medicinske sestre visokog stupnja obrazovanja sa specijalizacijom iz polja onkologije svoju praksu obavljaju u privatnim klinikama pod vodstvom medicinskih sestara (engl. *nurse-led clinics*). Navedene klinike imaju potencijal značajno smanjiti opterećenost javnog zdravstvenog sustava i unaprijediti kvalitetu skrbi koja se pruža pacijentima, a sve zahvaljujući visokoj razini znanja i jedinstvenom uvidu u proces liječenja koji medicinske sestre kao zdravstveni profesionalci imaju. Djelokrug rada medicinske sestre podrazumijeva sve od dijagnostike, preko liječenja do praćenja pacijenta, s uključivanjem liječnika ukoliko pacijentovo stanje prelazi sestrinske kompetencije. Specijalizirane onkološke medicinske

sestre samostalno provode aktivan nadzor pacijenata s lokaliziranim karcinomom prostate niskog rizika. Kompetencije podrazumijevaju procjenu općeg zdravstvenog stanja, procjenu simptoma donjeg urinarnog trakta putem validiranih upitnika ili intervjuom, očitavanje nalaza serumskih vrijednosti PSA, vršenje digitorektalnog pregleda, dogovaranje biopsija prostate te raspravljanje svih nalaza s pacijentom i ukoliko je potrebno njegovom obitelji (54-56). Da je aktivan nadzor pod vodstvom medicinskih sestara siguran, učinkovit i povezan s visokom razinom zadovoljstva pacijenata pokazuju rezultati istraživanja koje su proveli Martin i sur 2018. u istočnom UK. Rezultati su pokazali kako je većina pacijenata bila upoznata s ulogom medicinske sestre prije dolaska u kliniku, gotovo svi pacijenti izrazili su sigurnost u svezi očitavanja vrijednosti njihova PSA od strane medicinske sestre te su imali sveukupno pozitivan stav prema programu aktivnog nadzora pod vodstvom medicinskih sestara (56).

Iako u Hrvatskoj sestrinstvo još nije na spomenutoj razini, medicinske sestre su neizostavan i ravnopravan član multidisciplinarnog tima zdravstvenih djelatnika koje svojim kompetencijama svakodnevno pridonose pružanju kvalitetne zdravstvene skrbi svim onkološkim pacijentima. Multidisciplinarni pristup u donošenju odluka neophodan je za postizanje optimalne zdravstvene skrbi i održavanja adekvatne kvalitete života, posebice pacijenata s uznapredovalim oblikom bolesti. Smjernice za upravljanje preživljavanjem onkoloških pacijenata redovito se unaprjeđuju te ih je potrebno zasnivati na načelima holističkog pristupa. Drugim riječima, ova vrsta skrbi treba biti prisutna na svim razinama zdravstvene zaštite te se sastojati od intervencija usmjerenih na promociju zdravlja, redovito kontroliranje i probir, nadzor nad nuspojavama, kontinuiranu psihološku podršku te koordinaciju između različitih zdravstvenih profesija.

2. CILJ RADA

Cilj ovoga rada je prema pregledanoj literaturi ispitati koje su najčešće nuspojave nove hormonske terapije (abirateron-acetat, enzalutamid, apalutamid, darolutamid) u liječenju karcinoma prostate prijavljene u svakodnevnoj kliničkoj praksi te utvrditi razlikuje li se profil toksičnosti ovisno lijeku.

3. IZVORI PODATAKA I METODE

Za izradu ovog rada korištena je baza podataka MEDLINE putem PubMed-a koristeći ključne riječi: „*prostate cancer*“, „*novel hormonal therapy*“, „*antiandrogens*“, „*side effects*“, „*safety*“ i „*real-world*“. Pretraživanje je provedeno u svibnju 2024. godine uporabom navedenih ključnih riječi te Booleovog operatera AND. Rezultati unutar pronađenih istraživanja koristiti će se za analizu podataka o sigurnosti primjene lijekova abirateron-acetat, enzalutamid, apalutamid te darolutamid u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Analizirati će se najčešće nuspojave te razlika u profilu toksičnosti navedenih lijekova primijenjenih u liječenju uznapredovalog karcinoma prostate. Zapažen je značajan porast broja istraživanja provedenih na ovu temu u posljednjih pet godina, kako u stranoj, tako i domaćoj literaturi, što pripisujemo činjenici da je predmet istraživanja skupina novijih lijekova koji predstavljaju revoluciju u liječenju metastatskog karcinoma prostate.

Prilikom pretraživanja literature uzeti su u obzir radovi objavljeni na engleskom jeziku. Odbačeni su radovi ograničeni isključivo na geografsko područje Azije, koje nije od interesa u našem pregledu literature. Također, odbačeni su radovi koji zbog vrste terapije koju opisuju u svojim rezultatima tematski ne odgovaraju našem preglednom radu.

4. REZULTATI

U tablici 1. prikazan je pregled rezultata pretraživanja baze podataka MEDLINE putem PubMed-a korištenjem ključnih riječi „*prostate cancer*“, „*novel hormonal therapy*“, „*side effects*“ i „*real-world*“. Bez upotrebe filtera pretraživanjem smo dobili 13 rezultata od kojih se šest pokazalo relevantnima za naše istraživanje.

Tablica 1. Prikaz rezultata pretraživanja

1.	Goebell PJ, Raina R, Chen S, Rege S, Shah R, Grossman JP i sur. Real-world treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the USA, Europe and Asia. <i>Future Oncol.</i> 2024 Svibanj;20(14):903-918. doi: 10.2217/fon-2023-0814.
2.	Hu J, Aprikian AG, Vanhuyse M, Dragomir A. Comparative Cardiovascular Safety of Novel Hormonal Agents in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using Real-World Data. <i>Clin Genitourin Cancer.</i> 2022 Veljača;20(1):17-24. doi: 10.1016/j.clgc.2021.08.009.
3.	Shah YB, Shaver AL, Beiriger J, Mehta S, Nikita N, Kelly WK i sur. Outcomes Following Abiraterone versus Enzalutamide for Prostate Cancer: A Scoping Review. <i>Cancers (Basel).</i> 2022 Kolovoz 3;14(15):3773. doi: 10.3390/cancers14153773.
4.	Briggs LG, Reese S, Herzog P, Nguyen DD, Labban M, Alkhatib K i sur. Neurocognitive impairment associated with traditional and novel androgen receptor signaling inhibitors ± androgen deprivation therapy: a pharmacovigilance study. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis.</i> 2023 Lipanj;26(2):331-337. doi: 10.1038/s41391-022-00541-6.
5.	Boegemann M, Khaksar S, Bera G, Birtle A, Dopchie C, Dourthe LM i sur. Abiraterone acetate plus prednisone for the Management of Metastatic Castration-

	Resistant Prostate Cancer (mCRPC) without prior use of chemotherapy: report from a large, international, real-world retrospective cohort study. <i>BMC Cancer</i> . 2019 Siječanj 14;19(1):60. doi: 10.1186/s12885-019-5280-6.
6.	Bögemann M, Facchini G, Bauernhofer T, Cathomas R, Xylinas E, Tombal B. Role of apalutamide in the treatment landscape for patients with advanced prostate cancer: an expert opinion statement of European clinical practice. <i>Ir J Med Sci</i> . 2023 Prosinac;192(6):2643-2651. doi: 10.1007/s11845-023-03303-y.

Nadalje, pretragu iste baze podataka nastavili smo korištenjem kombinacije ključnih riječi “*prostate cancer*”, „*antiandrogens*“, „*side effects*“ / „*safety*“ i „*real-world*“ što nas je dovelo do šest relevantnih članaka koje smo koristili za pisanje ovoga rada te su prikazani u tablici 2.

Tablica 2. Prikaz rezultata pretraživanja

1.	Hussain A, Jiang S, Varghese D, Appukkuttan S, Kebede N, Gnanasakthy K i sur. Real-world burden of adverse events for apalutamide- or enzalutamide-treated non-metastatic castration-resistant prostate cancer patients in the United States. <i>BMC Cancer</i> . 2022 Ožujak 22;22(1):304. doi: 10.1186/s12885-022-09364-z.
2.	Shah A, Shah R, Kebede N, Mohamed A, Botteman M, Waldeck R i sur. Real-world incidence and burden of adverse events among non-metastatic prostate cancer patients treated with secondary hormonal therapies following androgen deprivation therapy. <i>J Med Econ</i> . 2020 Travanj;23(4):330-346. doi: 10.1080/13696998.2019.1705313.
3.	Sánchez JC, Picola N, Rodriguez-Vida A, Costa M, Castañeda DM, Márquez MP i sur. Apalutamide for prostate cancer: Multicentre and multidisciplinary real-world

	study of 227 patients. <i>Cancer Med.</i> 2023 Prosinac;12(24):21969-21977. doi: 10.1002/cam4.6769.
4.	Saad F, Hamilou Z, Lattouf JB. A drug safety evaluation of enzalutamide to treat advanced prostate cancer. <i>Expert Opin Drug Saf.</i> 2021 Srpanj;20(7):741-749. doi: 10.1080/14740338.2021.1919620.
5.	Moussa M, Lazarou L, Dellis A, Abou Chakra M, Papatsoris A. An up-to-date evaluation of darolutamide for the treatment of prostate cancer. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2021 Ožujak;22(4):397-402. doi: 10.1080/14656566.2020.1845650.
6.	Conover MM, Weaver J, Fan B, Leitz G, Richarz U, Li Q i sur. Cardiovascular outcomes among patients with castration-resistant prostate cancer: A comparative safety study using US administrative claims data. <i>Prostate.</i> 2023 Svibanj;83(7):729-739. doi: 10.1002/pros.24510.

Konačno, pretraživanje baze podataka MEDLINE putem PubMed-a zaključili smo specifičnom pretragom pomoću naziva promatranih lijekova koristeći ključne riječi „*prostate cancer*“, „*abiraterone acetate*“ / „*enzalutamide*“ / „*apalutamide*“ / „*darolutamide*“, „*safety*“ i „*real-world*“ što nas je dovelo do još devet članaka uvrštenih u naš rad, koji su prikazani u tablici 3.

Tablica 3. Prikaz rezultata pretraživanja

1.	Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, Birtle A i sur. Real-World Safety and Efficacy Outcomes with Abiraterone Acetate Plus Prednisone or Prednisolone as the First- or Second-Line Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Data from the Prostate Cancer Registry. <i>Target Oncol.</i> 2021 Svibanj;16(3):357-367. doi: 10.1007/s11523-021-00807-4.
2.	Hettle R, Mihai A, Lang SH, Tatman S, Swift SL. Real-world outcomes for first line next-generation hormonal agents in metastatic prostate cancer: a systematic review. <i>Future Oncol.</i> 2023 Studeni;19(36):2425-2443. doi: 10.2217/fon-2023-0377.
3.	Gacci M, Marchioni M, DE Francesco P, Natoli C, Calabrò F, Losanno T i sur. Enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: retrospective, multicenter, real life study. <i>Minerva Urol Nephrol.</i> 2021 Kolovoz;73(4):489-497. doi: 10.23736/S2724-6051.20.03723-6.
4.	Scailteux LM, Despas F, Balusson F, Campillo-Gimenez B, Mathieu R, Vincendeau S i sur. Hospitalization for adverse events under abiraterone or enzalutamide exposure in real-world setting: A French population-based study on prostate cancer patients. <i>Br J Clin Pharmacol.</i> 2022 Siječanj;88(1):336-346. doi: 10.1111/bcp.14972.
5.	Wang X, Yang H, Hu X, Wang W, Yu X, Wang S i sur. Comparing the clinical efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. <i>J Oncol Pharm Pract.</i> 2021 Travanj;27(3):614-622. doi: 10.1177/1078155220929414.
6.	Payne H, Robinson A, Rappe B, Hilman S, De Giorgi U, Joniau S i sur. A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. <i>Int J Cancer.</i> 2022 Ožujak 1;150(5):837-846. doi: 10.1002/ijc.33845.

7.	Thiery-Vuillemin A, Poulsen MH, Lagneau E, Ploussard G, Birtle A, Dourthe LM i sur. AQUARiUS Investigators. Impact of Abiraterone Acetate plus Prednisone or Enzalutamide on Patient-reported Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final 12-mo Analysis from the Observational AQUARiUS Study. Eur Urol. 2020 Ožujak;77(3):380-387. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.019.
8.	Fang Z, Xu Z, Zhu W, Yu M, Ji C. A real-world disproportionality analysis of apalutamide: data mining of the FDA adverse event reporting system. Front Pharmacol. 2023 Lipanj 5;14:1101861. doi: 10.3389/fphar.2023.1101861.
9.	Liu J, Wang S, Yang Y, Wang S, Campobasso D, Tan YG i sur. Real-world retrospective study of prostate-specific antigen and safety assessment with darolutamide plus androgen deprivation therapy for metastasis hormone-sensitive prostate cancer. Transl Androl Urol. 2024 Ožujak 31;13(3):433-441. doi: 10.21037/tau-24-96.

5. RASPRAVA

Otkriće antiandrogenih lijekova značajno je utjecalo na produljenje ukupnog preživljenja bolesnika s agresivnim karcinomom prostate. Svojim kompetitivnim antagonističkim djelovanjem vežu se za androgene receptore na površini prostate i hipotalamusa čime blokiraju vezanje testosterona te posljedično smanjuju njegovu koncentraciju u serumu na kastracijske vrijednosti sprječavajući širenje hormonski ovisnih tumorskih stanica. Dok se prva generacija antiandrogena (bikalutamid, nilutamid, flutamid) zbog rezistentnog potencijala tumorskih stanica nije pokazala dovoljno učinkovitom u blokadi androgenih receptora, djelotvornost je značajno unaprijeđena razvojem druge generacije antiandrogena, koji danas predstavljaju standard u liječenju uznapredovale bolesti.

Druga generacija nove hormonske terapije s lijekovima abirateron-acetatom, enzalutamidom, apalutamidom i darolutamidom unaprijedila je način liječenja uznapredovalog oblika karcinoma prostate. Nakon odobrenja navedenih lijekova za uporabu kod pacijenata, ishodi liječenja i nuspojave nove hormonske terapije primijenjene u svakodnevnoj kliničkoj praksi na stvarnim pacijentima postali su središte interesa stručnjaka iz područja onkologije. Podatci o primjeni ovih lijekova u stvarnom svijetu donose uvid u način djelovanja terapije u svakodnevnoj praksi, što je od iznimne važnosti jer se ishodi liječenja u kliničkoj praksi mogu razlikovati od onih opisanih u randomiziranim kontroliranim pokusima. Najčešći razlog tome je nereprezentativan uzorak ispitanika iz kliničkih ispitivanja koji često ne odražava stvarno stanje populacije pacijenata s karcinomom prostate. U stvarnom svijetu većina pacijenata su stariji muškarci lošijeg općeg stanja s različitim komorbiditetima koje rijetko pronalazimo među ispitanicima u kliničkim ispitivanjima jer takva stanja predstavljaju isključne kriterije za ulazak ispitanika u studiju. Osim navedenog, dio nuspojava zamjećuje se tek kod produženog davanja lijeka u praksi, koji prelazi granice praćenja i izvještavanja kod studijskih protokola (40).

Iako su svojevrsna revolucija u onkološkoj terapiji, novi antiandrogeni lijekovi još nisu u cijelome svijetu uniformno postali prvi izbor u liječenju uznapredovalog karcinoma

prostate, unatoč smjernicama koje ih preporučuju zbog njihovog povoljnog profila toksičnosti. Studija provedena u SAD-u, Europi i Aziji između 2018. i 2020. godine pokazala je visoki nesrazmjer između smjernica i kliničke prakse kada je riječ o izboru terapije za metastatski HOP. Naime, najčešće propisana terapija u zemljama zapadne civilizacije (SAD, Njemačka i Francuska) bila je monoterapija ADT-om, dok je u zemljama istočne civilizacije (Kina i Japan) prevladavala prva generacija antiandrogenih lijekova u kombinaciji s ADT-om. Primjena druge generacije antiandrogena bila je niska na svim geografskim područjima, međutim uočen je porast u broju pacijenata kojima je uvedena ta terapija za vrijeme trajanja studije. Sveukupno, u uzorku od 6198 ispitanika, udio ispitanika koji nisu liječeni u skladu s preporukama iz smjernica iznosio je 76,1% (57).

Općenito, literatura o nuspojavama ovih lijekova u svakodnevnoj kliničkoj praksi je oskudna, a podatci o sigurnosnom profilu temelje se na podacima dobivenim iz postojećih kliničkih ispitivanja faze 3. Najveći broj pronađenih studija ispitivale su sigurnost i učinkovitost abirateron-acetata i enzalutamida, kao i njihovu međusobnu usporedbu, dok su rezultati za apalutamid i darolutamid bili rijetki. Ovaj pregledni rad donosi uvid u najčešće nuspojave nove hormonske terapije raka prostate, te usporedbu profila toksičnosti antiandrogenih lijekova primijenjenih u svakodnevnoj kliničkoj praksi. U daljnjem tekstu opisani su rezultati iz 19 radova pronađenih pregledom literature dostupne u bazi podataka MEDLINE putem PubMed-a. Detaljan popis prvih autora radova s lijekovima koje opisuju prikazan je u tablici 4.

Tablica 4. Prikaz opisanih radova

Ispitivani lijek	Prvi autor rada
Abirateron-acetat	Boegemann i sur. (58)
	Bjartell i sur. (59)
Enzalutamid	Gacci i sur. (60)

	Payne i sur. (61)
Usporedba abirateron-acetata i enzalutamida	Shah YB i sur. (62)
	Hu i sur. (63)
	Wang i sur. (64)
	Thiery-Vuillemin i sur. (65)
	Briggs i sur. (66)
	Shah A i sur. (67)
	Conover i sur. (68)
	Scailteux i sur. (69)
	Saad i sur. (70)
Apalutamid	Bogemann i sur. (71)
	Sanchez i sur. (72)
	Fang i sur. (73)
Darolutamid	Moussa i sur. (74)
	Liu i sur. (75)
Usporedba enzalutamida, apalutamida i darolutamida	Hussain i sur. (76)

5.1. ABIRETERON-ACETAT

Boegemann i sur. proveli su veliku internacionalnu studiju u četiri europske zemlje gdje su na ukupno 481 ispitaniku promatrali djelovanje abirateron-acetata u kombinaciji s prednizonom za liječenje metastatskog KRRP, bez prethodnog liječenja kemoterapijom. Istraživanje je provedeno na ispitanicima u Belgiji, Francuskoj, Njemačkoj i Ujedinjenom Kraljevstvu, među kojima je medijan dobi iznosio 75 godina, a više od 50% ispitanika bilo je ECOG statusa 0 ili 1. Od samog uključivanja velik broj ispitanika imao je neki komorbiditet, najčešće kardiovaskularne bolesti (58,4%), dijabetes (14,8%) i bubrežne bolesti (10,8%). 39 ispitanika imalo je barem jednu nuspojavu lijeka abirateron-acetat, od čega su najčešće nuspojave prijavljene kod troje ili više ispitanika bile hipertenzija, edemi, astenija, umor, mučnina i povraćanje te povišene vrijednosti jetrenih enzima u krvnoj slici. Abirateron-acetat je pokazao dobru podnošljivost i svega 2% ispitanika liječenje je prekinuto zbog nuspojave lijeka (58). Da je abirateron-acetat dobro podnošljiv lijek pogodnog profila toksičnosti dokazali su i Bjartell i sur. u svojoj internacionalnoj studiji provedenoj na 1148 pacijenata s metastatskim KRRP liječenih abirateron-acetatom u prvoj i drugoj (poslije docetaksela) liniji liječenja. Više od 70% ispitanika imalo je komorbiditete pri uključanju u studiju, a kao i u prethodnom istraživanju, uglavnom se radilo o kardiovaskularnim bolestima. Gotovo 64,6% ispitanika u skupini prvo linijskog liječenja abirateron-acetatom (N=754) imalo je nuspojave na lijek, dok je u skupini drugo linijskog liječenja nakon primjene docetaksela (N=354) udio nuspojave iznosio 56,3%. Uglavnom se radilo o blagim do umjereno teškim nuspojavama. Ovi rezultati podudaraju se s rezultatima iz velikih randomiziranih kontroliranih pokusa koji nalažu kako je abirateron-acetat siguran i učinkovit kao prva i druga linija liječenja metastatskog KRRP, u općoj populaciji pacijenata bez težih kardiovaskularnih komorbiditeta (59).

5.2. ENZALUTAMID

Kako bi ispitali sigurnost primjene enzalutamida u svakodnevnoj kliničkoj praksi, Gacci i sur. proveli su retrospektivnu multicentričnu studiju na 158 ispitanika s metastatskim KRRP-om u 10 talijanskih i jednom španjolskom centru. Podatci su prikupljeni između rujna 2017. i rujna 2018. godine. Toksičan učinak enzalutamida zabilježen je u 10,1% ispitanika, i to u vidu kardiovaskularne, neurološke i hepatotoksičnosti. Do progresije bolesti došlo je kod 43,7% ispitanika, a smrtni ishod zabilježen je u 19% slučajeva. Najvažnije nuspojave u promatranom uzorku ispitanika bile su umor i kardiovaskularne nuspojave. Uočene su veće razine umora i kardiovaskularnih nuspojava nego kod pacijenata u studijama AFFIRM i PREVAIL, što se pripisuje lošijem općem stanju pacijenata u stvarnom svijetu nego u kliničkim ispitivanjima (60). S druge strane, Payne i sur. proveli su prospektivnu PREMISE studiju kako bi utvrdili učinkovitost, sigurnost i ishode liječenja prijavljene od strane pacijenata s metastatskim KRRP liječenih enzalutamidom. Studija je provedena u 16 europskih zemalja na uzorku od 1732 ispitanika podijeljenih u četiri skupine, ovisno o terapiji prije uvođenja enzalutamida. Glavnina uzorka nalazila se u prve dvije skupine, skupina 1 (enzalutamid kao prva linija liječenja, N=1175) i skupina 2 (enzalutamid kao druga linija liječenja poslije kemoterapije, N=418). Udio ispitanika koji su prijavili barem jednu nuspojavu enzalutamida bio je 51% u skupini 1 i 62,2% u skupini 2. Najčešća nuspojava u svim skupinama ispitanika s više od 5% prijava bio je umor, dok je hipertenzija bila prijavljena u malom udjelu skupine 1 (2,1%) i skupine 2 (2,4%). Od ostalih nuspojava među ispitanicima u ove dvije skupine zabilježene su bol u leđima, astenija, smanjen apetit, navale vrućine, mučnina, konstipacija i anemija. Rezultatima ovog istraživanja provedenog u stvarnoj kliničkoj praksi potvrđena je učinkovitost i sigurnost enzalutamida ranije dokazana u kliničkim ispitivanjima (61).

5.3. USPOREDBA ABIRATERON-ACETATA I ENZALUTAMIDA

U opsežnom pregledu literature, Shah i sur. donose usporedbu profila toksičnosti abirateron-acetata i enzalutamida primijenjenih u stvarnoj kliničkoj praksi. Pokazalo se kako enzalutamid pridonosi boljem biokemijskom odgovoru, sporijoj progresiji bolesti te boljem sveukupnom preživljenju pacijenata u usporedbi s abirateron-acetatom. Enzalutamid je povezan s većom razinom umora i neurološkim nuspojavama, dok su za abirateron-acetat specifične kardiološke nuspojave u vidu hipertenzije, retencije tekućine i hipokalemije. Neurotoksičnost enzalutamida većinom se manifestirala simptomima središnjeg živčanog sustava poput amnezije, konfuzije, gubitka pamćenja i poremećaja kognicije, stoga se preporučuje zaobići enzalutamid kod pacijenata s neurološkim poremećajima u povijesti bolesti. Osim što je mnogo češći kod enzalutamida, umor kao nuspojava predstavljao je glavni razlog smanjenja doze i prekida terapije enzalutamidom. Valja spomenuti i nuspojave prednizona koji se primjenjuje u kombinaciji s abirateron-acetatom, jer često uzrokuje preklapajuće mineralokortikoidne nuspojave poput hipertenzije, retencije tekućine i hiperkalemije. Shodno tome, abirateron-acetat se ne preporučuje pacijentima s kroničnim poremećajima rada srca i bubrega (62). Rezultati ovog pregleda u skladu su s drugim studijama koje dokazuju kardiotoksičnost abirateron-acetata te neurotoksičnost enzalutamida (63-66).

Ove i druge nuspojave nove hormonske terapije u kliničkoj praksi predstavljaju izrazit ekonomski izazov za zdravstveni sustav. Shah i sur. proučavali su kako nuspojave nove hormonske terapije utječu na korištenje resursa u zdravstvenom sustavu, izravne medicinske troškove i prekid u liječenju navedenim lijekovima. Promatrani uzorak obuhvaćao je 532 ispitanika od kojih je 38% doživjelo neki oblik neuroloških nuspojava te 46% ostale nuspojave liječenja (umor, kožni osip, bol, slabost). Donesen je zaključak kako nuspojave liječenja znatno ekonomski opterećuju zdravstveni sustav uzrokujući produljeni boravak pacijenata u zdravstvenim ustanovama te posljedično povećanje troškova liječenja (67).

Slijedom navedenog, brojne studije ispitivale su najčešće razloge hospitalizacije zbog pojave ozbiljnih nuspojava uslijed liječenja abirateron-acetatom i enzalutamidom. Općenito,

kardiovaskularne bolesti su najčešći komorbiditet kod bolesnika s karcinomom prostate neovisno o vrsti liječenja. Jedna studija provedena u SAD-u ispitala je incidenciju hospitalizacija zbog srčanog zatajenja, akutnog infarkta miokarda i moždanog udara kod 2322 ispitanika liječenih abirateron-acetatom i 2827 liječenih enzalutamidom. Uočena je značajna statistička razlika u broju hospitalizacija zbog srčanog zatajenja uz povećan rizik kod pacijenata liječenih abirateron-acetatom, što je u skladu s već poznatim profilom toksičnosti tog lijeka. Statistička značajnost u hospitalizaciji zbog akutnog infarkta miokarda i moždanog udara nije zabilježena kod primjene ovih dvaju lijekova (68). S druge strane, studija provedena u Europi na francuskoj populaciji, proučavala je pojavnost nuspojava abirateron-acetata i enzalutamida koje su dovele do hospitalizacije zbog njihove upotrebe u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Od interesa su bile fibrilacija atriya, akutno srčano zatajenje, akutno bubrežno zatajenje, moždani udar, produljenje QT intervala, hepatitis i epileptički napadaji. U uzorku od 11 534 ispitanika akutno bubrežno zatajenje, oštećenje jetrene funkcije i fibrilacija atriya bile su značajno zastupljenije nuspojave u skupini koja je liječena abirateron-acetatom u usporedbi sa enzalutamidom (69). Da su hospitalizacije zbog nuspojava liječenja značajno učestalije kod abirateron-acetata nego kod enzalutamida potvrdila je i retrospektivna analiza provedena na 3876 pacijenata s uznapredovalim karcinomom prostate i postojećim kardiovaskularnim komorbiditetom koja je pokazala 41% manju stopu hospitalizacija kod primjene enzalutamida (70).

5.4. APALUTAMID

Apalutamid u kombinaciji s ADT-om je lijek indiciran za primjenu u širokoj populaciji pacijenata s karcinomom prostate čiji su pogodan profil toksičnosti i dobra podnošljivost dokazani za nemetastatski KRRP i metastatski HORP u pivot kliničkim studijama SPARTAN i TITAN. Iskustvo s apalutamidom u svakodnevnoj kliničkoj praksi potvrđuje učinkovitost i sigurnost iz kliničkih ispitivanja, s naglaskom na najčešće nuspojave poput

osipa kože, umora, hipertenzije, navala vrućine, artralgijske i povišenog rizika za prijelome kostiju. Bogemann i skupina europskih urologa i onkologa saželi su svoje iskustvo u radu s apalutamidom te donijeli smjernice za postupanje u slučaju pojave najčešćih nuspojava lijeka. U svojoj ekspertizi Bogemann i sur. naglašavaju kako osip kože gradusa 2 rijetko nastupa nakon šest mjeseci primjene terapije, dok u slučaju pojave osipa kože gradusa 3 uvijek treba prekinuti terapiju te pristupiti liječenju osipa upotrebom lokalnih i sistemskih kortikosteroida te oralnih antihistaminika. Osip kože uglavnom se javlja u prva tri mjeseca primjene apalutamida, a vjerojatnost pojave nakon šest mjeseci primjene gotovo je nepostojeća. Također, autori naglašavaju rijetke, ali moguće kardiološke nuspojave te potrebu za kardiološkom evaluacijom pacijenta unutar šest mjeseci prije uvođenja apalutamida. Ističu poseban oprez u svezi visokog rizika za padove i prijelome te savjetuju uzimanje lijeka u večernjim satima i održavanja visoke razine fizičke aktivnosti tijekom dana kako bi se nuspojava umora svela na minimalnu razinu (71).

S ciljem ispitivanja učinkovitosti i sigurnosti primjene apalutamida u svakodnevnoj kliničkoj praksi Sanchez i sur. proveli su 2023. godine multicentričnu studiju u osam akademskih centara u Barceloni. U ukupnom uzorku od 227 ispitanika, 209 je imalo dijagnozu metastatskog HORM-a, a 18 dijagnozu nemetastatskog KRRP-a. Nuspojave su prijavljene u 40.1% ispitanika s metastatskim HORM-om i 44,4% ispitanika s nemetastatskim KRRP-om te su se uglavnom ogledale u pojavi osipa kože, umora, proljeva ili konstipacije, hipertenzije i artralgijske. Izveden je zaključak kako su učinkovitost i sigurnost primjene apalutamida u stvarnom životu u skladu s onim opisanim u kliničkim ispitivanjima (72). Sigurnosni profil apalutamida u svakodnevnoj kliničkoj praksi detaljno su ispitali Fang i sur. analizom podataka iz FDA-ovog sustava za prijavu nuspojava lijekova. Ukupno 4156 pronađenih izvještaja uključivalo je oko 7959 pacijenata liječenih apalutamidom, pri čemu je više od 77% izvještaja prijavljeno u SAD-u. Analize disproporcionalnosti, uključujući izvješćivanje omjera izgleda (ROR), provedene su kako bi se identificirali signali nuspojava kod pacijenata koji su primali apalutamid. Nuspojave prijavljene u najvećem broju izvještaja bile su osip kože (N=444, ROR=8,25), umor (N=325, ROR=3,17), proljev (N=151, ROR=1,79), navale vrućine (N=154, ROR=17,93), padovi (N=125, ROR=2,90), gubitak tjelesne težine (N=108, ROR=4,04), hipertenzija (N=82, ROR=3,22) i vrtoglavica (N=102,

ROR=1,77). Autori naglasak stavljaju na neuobičajene nuspojave koje se rijetko opisuju u kliničkoj praksi poput dermatoloških zbivanja po tipu lihen planusa (N=4, ROR=15,66), povišenih eozinofila u krvnoj slici (N=8, ROR=6,30), bakterijske upale pluća (N=7, ROR=6,03), tuberkuloze (N=4, ROR=8,05) i hidronefroza (N=8, ROR=8,76) (73).

5.5. DAROLUTAMID

Darolutamid je lijek s dokazano najmanjom pojavnošću nuspojava u skupini antiandrogenih lijekova druge generacije. Gotovo sve prijavljene nuspojave darolutamida imaju kategorizaciju gradusa 1 ili 2, dok su nuspojave gradusa 3 rijetkost u praksi. Uglavnom se radi o umoru, boli u leđima te artralgijsama. Glavna prednost darolutamida u usporedbi s drugim antinadrogenima je izostanak epileptičkih napadaja čak i kod pacijenata s prethodnim epizodama napadaja u anamnezi. Pretpostavlja se da je za to zaslužna kemijska struktura darolutamida zbog koje lijek slabije prodire kroz krvno-moždanu barijeru od primjerice enzalutamida (74).

Liu i sur. proveli su retrospektivnu studiju na malom uzorku od 51 ispitanika s metastatskim HORM-om kako bi utvrdili sigurnost primjene darolutamida u kombinaciji s ADT-om u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Nuspojave su uključivale umor i bol u ruci te su sve bile gradusa 1 ili 2. Izveden je zaključak kako je darolutamid učinkovit lijek u ranom održavanju niske razine PSA u krvi uz pogodan sigurnosni profil dokazan u kliničkim ispitivanjima (75).

5.6. USPOREDBA ENZALUTAMIDA, APALUTAMIDA I DAROLUTAMIDA

Velika retrospektivna studija provedena na 43 centra u SAD-u pod vodstvom Hussaina i sur. usporedila je profil toksičnosti lijekova enzalutamid i apalutamid u uvjetima svakodnevne kliničke prakse. Studija je uključivala ukupno 699 ispitanika s nemetastatskim KRRP-om. U ukupnom uzorku ispitanika, barem jednu nuspojavu doživjelo je 72% ispitanika liječenih apalutamidom i 78,7% ispitanika liječenih enzalutamidom. Najčešće nuspojave bile su umor (34,3%), navale vrućine (13,9%) i artralgijska (13,6%). Iz ukupnog uzorka ispitanika nasumično je izdvojeno 250 (125 liječenih enzalutamidom i 125 liječenih apalutamidom) onih koji su doživjeli jednu ili više nuspojava. Izdvojeni uzorak većinski su sačinjavali muškarci bijele rase, medijana dobi od 71 godine, ECOG statusa 0-1 i prosječne vrijednosti PSA 23,2 ng/mL. Kao i u ukupnom uzorku najčešće nuspojave bile su umor, navale vrućine i artralgijska s medijanom vremena od inicijacije terapije do pojave prve nuspojave 56 dana za oba lijeka. Od 250 ispitanika u izdvojenoj skupini, njih 95 (38%) je zahtijevalo medicinsku intervenciju zbog neke od nuspojava. Intervencije su uključivale hospitalizaciju (4,8%), prekid terapije (10,4%) i smanjenje doze lijeka (7,6%). Nuspojave koje su najčešće zahtijevale medicinsku intervenciju bile su hipertenzija, artralgijska, proljev i periferni edemi, dok je osip kože bio najčešći razlog prekida terapije. Najčešći razlog hospitalizacije bili su epileptički napadaji, padovi i prijelomi, hipertenzija i drugi kardiovaskularni poremećaji, a prosječna duljina boravka u bolnici 4,58 dana (76).

Iako djelovanje enzalutamida, apalutamida i darolutamida do sada nije direktno uspoređeno u kliničkom ispitivanju, rezultati o njihovim zasebnim djelovanjima iz pivot studija indirektno su uspoređeni. Pokazalo se kako su padovi, prijelomi i osipi kože statistički značajno učestaliji kod apalutamida nego kod darolutamida, dok su padovi, vrtoglavica, neurološka oštećenja i umor statistički značajno rjeđi kod darolutamida nego kod enzalutamida (76).

S obzirom na to da je glavni cilj liječenja pacijenata s uznapredovalim karcinomom prostate produljenje preživljenja bez metastaza i sveukupnog preživljenje uz održavanje adekvatne životne kvalitete, pacijentima je od iznimne važnosti omogućiti terapiju pogodnog sigurnosnog profila s prihvatljivim nuspojavama koje neće utjecati na aktivnosti u njihovom svakodnevnom životu. Dolaskom nove hormonske terapije na tržište, obogaćena je dostupnost terapijskih opcija za takve pacijente, međutim daljnji napredak u poboljšanju sigurnosnog profila ostaje nezadovoljena potreba i važan cilj (76). Najčešće ograničenje istraživanja provedenih na pacijentima s karcinomom prostate je već spomenut nereprezentativan uzorak ispitanika koji ne odražava stvarno stanje populacije oboljelih, uglavnom starijih muškaraca s prisutnim komorbiditetima. (72).

6. ZAKLJUČCI

Ovim preglednim radom, prema navedenoj literaturi, utvrđene su najčešće nuspojave nove hormonske terapije u liječenju uznapredovalog karcinoma prostate prijavljene u svakodnevnoj kliničkoj praksi te su utvrđene razlike u profilu toksičnosti ovisno o lijeku koji se primjenjuje. Lijekovi Abirateron-acetat, enzalutamid, apalutamid i darolutamid pokazali su širok spektar nuspojava sa sveukupno dobrom podnošljivošću i pogodnim sigurnosnim profilom za primjenu kod pacijenata u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Abirateron-acetat je uz lakše nuspojave poput hipertenzije i perifernih edema pokazao određenu razinu kardiotoksičnog učinka zbog čega njegova upotreba nije preporučena kod pacijenata s kardiovaskularnim komorbiditetima, dok je kod enzalutamida osim izrazitog umora, mučnine i navala vrućine zabilježen neurotoksičan učinak zbog čega, kao takav, ne bi trebao biti lijek prvog izbora kod pacijenata s neurološkim oštećenjima u povijesti bolesti. Pokazalo se kako je stopa hospitalizacija zbog ozbiljnih nuspojava znatno veća kod abirateron-acetata u usporedbi s enzalutamidom. S druge strane, Apalutamid i darolutamid pokazali su značajno manje nuspojave i pogodniji profil toksičnosti, međutim pojava osipa kože, hipertenzije i prijeloma nije izostala kod primjene apalutamida, kao ni pojava artralgija, boli u leđima i umora kod primjene darolutamida. Pokazalo se kako su padovi, prijelomi i osipi kože statistički značajno učestaliji kod apalutamida nego kod darolutamida, dok su padovi, vrtoglavica, epileptički napadaji i umor statistički značajno rjeđi kod darolutamida nego kod enzalutamida.

Konačno, vrijednost istraživanja provedenih u stvarnom svijetu, u uvjetima svakodnevne, standardne kliničke prakse leži u prikupljanju važnih podataka koji nadopunjuju i proširuju spoznaje dobivene inicijalnim randomiziranim kontroliranim pokusima te daju uvid stručnjacima u najbolji dostupan terapijski izbor za onkološke pacijente oboljele od karcinoma prostate.

7. LITERATURA

1. Šamija M i sur. Rak prostate. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
2. Marušić A, Grković I. Anatomija čovjeka. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2023.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2022.
4. Sekhoacha M, Riet K, Motloung P, Gumenku L, Adegoke A, Mashele S. Prostate Cancer Review: Genetics, Diagnosis, Treatment Options, and Alternative Approaches. *Molecules*. 2022 Rujan;5;27(17):5730. doi: 10.3390/molecules27175730.
5. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019 Travanj;10(2):63-89. doi: 10.14740/wjon1191.
6. Bergengren O, Pekala KR, Matsoukas K, Fainberg J, Mungovan SF, Bratt O i sur. 2022 Update on Prostate Cancer Epidemiology and Risk Factors-A Systematic Review. *Eur Urol*. 2023 Kolovoz;84(2):191-206. doi: 10.1016/j.eururo.2023.04.021.
7. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A i sur. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 Travanj. doi: 10.1002/ijc.33588.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj u 2021. godini. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024 [pristupljeno 01.06.2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2021-godini/>
9. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. godine. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022 [pristupljeno 01.06.2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2020-godine/>
10. Nossiter J, Morris M, Parry MG, Sujenthiran A, Cathcart P, van der Meulen J i sur. Impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis and treatment of men with prostate cancer. *BJU Int*. 2022 Kolovoz;130(2):262-270. doi: 10.1111/bju.15699.
11. Mostafavi Zadeh SM, Tajik F, Gheyntanhi E, Kiani J, Ghods R, Madjd Z. COVID-19 pandemic impact on screening and diagnosis of prostate cancer: a systematic review.

- BMJ Support Palliat Care. 2023 Rujan 25:spcare-2023-004310. doi: 10.1136/spcare-2023-004310.
12. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin.* 2022 Siječanj;72(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21708.
 13. Nair SS, Chakravarty D, Dovey ZS, Zhang X, Tewari AK. Why do African-American men face higher risks for lethal prostate cancer? *Curr Opin Urol.* 2022 Siječanj 1;32(1):96-101. doi: 10.1097/MOU.0000000000000951.
 14. Rude T, Walter D, Ciprut S, Kelly MD, Wang C, Fagerlin A i sur. Interaction between race and prostate cancer treatment benefit in the Veterans Health Administration. *Cancer.* 2021 Studeni 1;127(21):3985-3990. doi: 10.1002/cncr.33643.
 15. McKay RR, Sarkar RR, Kumar A, Einck JP, Garraway IP, Lynch JA i sur. Outcomes of Black men with prostate cancer treated with radiation therapy in the Veterans Health Administration. *Cancer.* 2021 Veljača 1;127(3):403-411. doi: 10.1002/cncr.33224.
 16. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int.* 2003 Lipanj;91(9):789-94. doi: 10.1046/j.1464-410x.2003.04232.x.
 17. Mucci LA, Hjelmborg JB, Harris JR, Czene K, Havelick DJ, Scheike T i sur. Nordic Twin Study of Cancer (NorTwinCan) Collaboration. Familial Risk and Heritability of Cancer Among Twins in Nordic Countries. *JAMA.* 2016 Siječanj 5;315(1):68-76. doi: 10.1001/jama.2015.17703.
 18. Galić J, Vidas Ž, Savić I, Štajcar D, Rajković Z, Arslani N i sur. Etiologija raka prostate. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2015 [pristupljeno 01.06.2024.];69(5):459-465. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/154197>
 19. Bhanji Y, Isaacs WB, Xu J, Cooney KA. Prostate Cancer Predisposition. *Urol Clin North Am.* 2021 Kolovoz;48(3):283-296. doi: 10.1016/j.ucl.2021.03.001.
 20. Vietri MT, D'Elia G, Caliendo G, Resse M, Casamassimi A, Passariello L i sur. Hereditary Prostate Cancer: Genes Related, Target Therapy and Prevention. *Int J Mol Sci.* 2021 Travanj 4;22(7):3753. doi: 10.3390/ijms22073753.

21. Nyberg T, Tischkowitz M, Antoniou AC. BRCA1 and BRCA2 pathogenic variants and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2022 Travanj;126(7):1067-1081. doi: 10.1038/s41416-021-01675-5.
22. Wasim S, Lee SY, Kim J. Complexities of Prostate Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 Studeni 17;23(22):14257. doi: 10.3390/ijms232214257.
23. Šamija M. Klinički pregled i dijagnostika raka prostate. *Medix* [Internet]. 2005 [pristupljeno 01.06.2024.];60:83-85. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/30745>
24. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija*. 3. obnovljeno i izmijenjeno izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
25. Šitum M, Gotovac J i sur. *Urologija*. 2. Izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
26. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M i sur. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021 Veljača;79(2):243-262. doi: 10.1016/j.eururo.2020.09.042.
27. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, Schröder FH. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*. 2008 Rujan;54(3):581-8. doi: 10.1016/j.eururo.2008.03.104.
28. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, Dennis B, Lautenbach D, Kavanagh O i sur. Digital Rectal Examination for Prostate Cancer Screening in Primary Care: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Fam Med*. 2018 Ožujak;16(2):149-154. doi: 10.1370/afm.2205.
29. Williams IS, McVey A, Perera S, O'Brien JS, Kostos L, Chen K i sur. Modern paradigms for prostate cancer detection and management. *Med J Aust*. 2022 Listopad 17;217(8):424-433. doi: 10.5694/mja2.51722.
30. Moradi A, Srinivasan S, Clements J, Batra J. Beyond the biomarker role: prostate-specific antigen (PSA) in the prostate cancer microenvironment. *Cancer Metastasis Rev*. 2019 Rujan;38(3):333-346. doi: 10.1007/s10555-019-09815-3.

31. Albertsen PC. PSA testing, cancer treatment, and prostate cancer mortality reduction: What is the mechanism? *Urol Oncol*. 2023 Veljača;41(2):78-81. doi: 10.1016/j.urolonc.2021.08.010.
32. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Pokrenut Posebni program za probir i rano otkrivanje raka prostate u Republici Hrvatskoj. [Internet]. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2024 [pristupljeno 01.06.2024.] Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/pokrenut-posebni-program-za-probir-i-rano-otkrivanje-raka-prostate-u-republici-hrvatskoj/>
33. Sperandeo G, Sperandeo M, Morcaldi M, Caturelli E, Dimitri L, Camagna A. Transrectal ultrasonography for the early diagnosis of adenocarcinoma of the prostate: a new maneuver designed to improve the differentiation of malignant and benign lesions. *J Urol*. 2003 Veljača;169(2):607-10. doi: 10.1097/01.ju.0000045640.71845.b8.
34. Porfyrus O, Al-Awon A, Liatsikos E, Kallidonis P. Novel imaging in prostate cancer. *Urol Ann*. 2020 Srpanj-Rujan;12(3):205-211. doi: 10.4103/UA.UA_37_20.
35. O'Connor L, Wang A, Walker SM, Yerram N, Pinto PA, Turkbey B. Use of multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) in localized prostate cancer. *Expert Rev Med Devices*. 2020 Svibanj;17(5):435-442. doi: 10.1080/17434440.2020.1755257.
36. Magnetta MJ, Catania R, Girometti R, Westphalen AC, Borhani AA, Furlan A. Prostate MRI: staging and decision-making. *Abdom Radiol (NY)*. 2020 Srpanj;45(7):2143-2153. doi: 10.1007/s00261-020-02431-8.
37. Solarić M, Fröbe A, Huić D, Zahirović D, Kaštelan Ž, Bulimbašić S i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate. *Liječnički vjesnik* [Internet]. 2019 [pristupljeno 01.06.2024.];141(11-12):313-325. Dostupno na: <https://doi.org/10.26800/LV-141-11-12-41>
38. Yuan QM, Lin TH, Jin K, Qiu S, Zhou XH, Jin D i sur. The comparison of survival between active surveillance or watchful waiting and focal therapy for low-risk prostate cancer: a real-world study from the SEER database. *Asian J Androl*. 2022 Svibanj-Lipanj;24(3):305-310. doi: 10.4103/aja202159.

39. Walker CH, Marchetti KA, Singhal U, Morgan TM. Active surveillance for prostate cancer: selection criteria, guidelines, and outcomes. *World J Urol.* 2022 Siječanj;40(1):35-42. doi: 10.1007/s00345-021-03622-8.
40. Rice MA, Malhotra SV, Stoyanova T. Second-Generation Antiandrogens: From Discovery to Standard of Care in Castration Resistant Prostate Cancer. *Front Oncol.* 2019 Kolovoz 28;9:801. doi: 10.3389/fonc.2019.00801.
41. Manceau C, Mourey L, Pouessel D, Ploussard G. Abiraterone acetate in combination with prednisone in the treatment of prostate cancer: safety and efficacy. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Kolovoz;20(8):629-638. doi: 10.1080/14737140.2020.1785289.
42. Groenland SL, van Nuland M, Bergman AM, de Feijter JM, Dezentje VO, Rosing H i sur. Concomitant intake of abiraterone acetate and food to increase pharmacokinetic exposure: real life data from a therapeutic drug monitoring programme. *Eur J Cancer.* 2020 Svibanj;130:32-38. doi: 10.1016/j.ejca.2020.02.012.
43. Lennep BW, Mack J, Poondru S, Hood E, Looney BD, Williams M i sur. Enzalutamide: Understanding and Managing Drug Interactions to Improve Patient Safety and Drug Efficacy. *Drug Saf.* 2024 Travanj 12. doi: 10.1007/s40264-024-01415-7.
44. Tombal BF, Freedland SJ, Armstrong AJ, Beer TM, Stenzl A, Sternberg CN i sur. Impact of enzalutamide on patient-reported fatigue in patients with prostate cancer: data from the pivotal clinical trials. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022 Veljača;25(2):288-295. doi: 10.1038/s41391-021-00447-9.
45. Shen J, Chowdhury S, Agarwal N, Karsh LI, Oudard S, Gartrell BA i sur. Apalutamide efficacy, safety and wellbeing in older patients with advanced prostate cancer from Phase 3 randomised clinical studies TITAN and SPARTAN. *Br J Cancer.* 2024 Siječanj;130(1):73-81. doi: 10.1038/s41416-023-02492-8.
46. Abbasi A, Movahedpour A, Amiri A, Najaf MS, Mostafavi-Pour Z. Darolutamide as a Second-Generation Androgen Receptor Inhibitor in the Treatment of Prostate Cancer. *Curr Mol Med.* 2021;21(4):332-346. doi: 10.2174/1566524020666200903120344.
47. Bögemann M, Shore ND, Smith MR, Tammela TLJ, Ulys A, Vjaters E i sur. Efficacy and Safety of Darolutamide in Patients with Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Stratified by Prostate-specific Antigen Doubling Time: Planned Subgroup

- Analysis of the Phase 3 ARAMIS Trial. *Eur Urol.* 2023 Ožujak;83(3):212-221. doi: 10.1016/j.eururo.2022.07.018.
48. Turner B. Diagnosis and treatment of patients with prostate cancer: the nurse's role. *Nurs Stand.* 2007 Lipanj 6-12;21(39):48-56; quiz 58. doi: 10.7748/ns2007.06.21.39.48.c4568.
 49. Ravlić A. Uloga medicinske sestre u prevenciji karcinoma prostate [Završni rad]. Koprivnica: Sveučilište Sjever; 2020 [pristupljeno 01.06.2024.] Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:122:218432>
 50. De Sousa A, Sonavane S, Mehta J. Psychological aspects of prostate cancer: a clinical review. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2012 Lipanj;15(2):120-7. doi: 10.1038/pcan.2011.66.
 51. Bennett C, Davis ID, Hamid AA. Nursing Implications of Recent Changes in Management Practices for Metastatic Prostate Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2020 Kolovoz;36(4):151047. doi: 10.1016/j.soncn.2020.151047.
 52. Ralph N, Chambers SK, Laurie K, Oliffe J, Lazenby M, Dunn J. Nurse-Led Supportive Care Intervention for Men With Advanced Prostate Cancer: Healthcare Professionals' Perspectives. *Oncol Nurs Forum.* 2020 Siječanj 1;47(1):33-43. doi: 10.1188/20.ONF.33-43.
 53. King AJ, Evans M, Moore TH, Paterson C, Sharp D, Persad R i sur. Prostate cancer and supportive care: a systematic review and qualitative synthesis of men's experiences and unmet needs. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2015 Rujan;24(5):618-34. doi: 10.1111/ecc.12286.
 54. Fleure L, Sara S. An exploration of the Role of the Prostate Cancer Specialist Nurse from Two International Perspectives. *Semin Oncol Nurs.* 2020 Kolovoz;36(4):151043. doi: 10.1016/j.soncn.2020.151043.
 55. Cadet M, Allen D, Patterson-Johnson J. Prostate Cancer: How Nurse Practitioners Can Aid in Disease Diagnosis and Management. *Clin J Oncol Nurs.* 2019 Lipanj 1;23(3):247-250. doi: 10.1188/19.CJON.247-250.
 56. Martin E, Persaud S, Corr J, Casey R, Pillai R. Nurse-led active surveillance for prostate cancer is safe, effective and associated with high rates of patient satisfaction-results of

- an audit in the East of England. *Ecancermedicalscience*. 2018 Srpanj 25;12:854. doi: 10.3332/ecancer.2018.854.
57. Goebell PJ, Raina R, Chen S, Rege S, Shah R, Grossman JP, i sur. Real-world treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer in the USA, Europe and Asia. *Future Oncol*. 2024 Svibanj;20(14):903-918. doi: 10.2217/fon-2023-0814.
 58. Boegemann M, Khaksar S, Bera G, Birtle A, Dopchie C, Dourthe LM, et al. Abiraterone acetate plus prednisone for the Management of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) without prior use of chemotherapy: report from a large, international, real-world retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2019 Siječanj 14;19(1):60. doi: 10.1186/s12885-019-5280-6.
 59. Bjartell A, Lumen N, Maroto P, Paiss T, Gomez-Veiga F, Birtle A i sur. Real-World Safety and Efficacy Outcomes with Abiraterone Acetate Plus Prednisone or Prednisolone as the First- or Second-Line Treatment for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Data from the Prostate Cancer Registry. *Target Oncol*. 2021 Svibanj;16(3):357-367. doi: 10.1007/s11523-021-00807-4.
 60. Gacci M, Marchioni M, DE Francesco P, Natoli C, Calabrò F, Losanno T i sur. Enzalutamide in patients with castration-resistant prostate cancer: retrospective, multicenter, real life study. *Minerva Urol Nephrol*. 2021 Kolovoz;73(4):489-497. doi: 10.23736/S2724-6051.20.03723-6.
 61. Payne H, Robinson A, Rappe B, Hilman S, De Giorgi U, Joniau S i sur. A European, prospective, observational study of enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: PREMISE. *Int J Cancer*. 2022 Ožujak 1;150(5):837-846. doi: 10.1002/ijc.33845.
 62. Shah YB, Shaver AL, Beiriger J, Mehta S, Nikita N, Kelly WK i sur. Outcomes Following Abiraterone versus Enzalutamide for Prostate Cancer: A Scoping Review. *Cancers (Basel)*. 2022 Kolovoz 3;14(15):3773. doi: 10.3390/cancers14153773.
 63. Hu J, Aprikian AG, Vanhuysse M, Dragomir A. Comparative Cardiovascular Safety of Novel Hormonal Agents in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Using Real-World Data. *Clin Genitourin Cancer*. 2022 Veljača;20(1):17-24. doi: 10.1016/j.clgc.2021.08.009.

64. Wang X, Yang H, Hu X, Wang W, Yu X, Wang S i sur. Comparing the clinical efficacy and safety of abiraterone and enzalutamide in metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 *Travanj*;27(3):614-622. doi: 10.1177/1078155220929414.
65. Thiery-Vuillemin A, Poulsen MH, Lagneau E, Ploussard G, Birtle A, Dourthe LM i sur. AQUARiUS Investigators. Impact of Abiraterone Acetate plus Prednisone or Enzalutamide on Patient-reported Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final 12-mo Analysis from the Observational AQUARiUS Study. *Eur Urol.* 2020 *Ožujak*;77(3):380-387. doi: 10.1016/j.eururo.2019.09.019.
66. Briggs LG, Reese S, Herzog P, Nguyen DD, Labban M, Alkhatib K i sur. Neurocognitive impairment associated with traditional and novel androgen receptor signaling inhibitors ± androgen deprivation therapy: a pharmacovigilance study. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2023 *Lipanj*;26(2):331-337. doi: 10.1038/s41391-022-00541-6.
67. Shah A, Shah R, Kebede N, Mohamed A, Botteman M, Waldeck R i sur. Real-world incidence and burden of adverse events among non-metastatic prostate cancer patients treated with secondary hormonal therapies following androgen deprivation therapy. *J Med Econ.* 2020 *Travanj*;23(4):330-346. doi: 10.1080/13696998.2019.1705313.
68. Conover MM, Weaver J, Fan B, Leitz G, Richarz U, Li Q i sur. Cardiovascular outcomes among patients with castration-resistant prostate cancer: A comparative safety study using US administrative claims data. *Prostate.* 2023 *Svibanj*;83(7):729-739. doi: 10.1002/pros.24510.
69. Scailteux LM, Despas F, Balusson F, Campillo-Gimenez B, Mathieu R, Vincendeau S i sur. Hospitalization for adverse events under abiraterone or enzalutamide exposure in real-world setting: A French population-based study on prostate cancer patients. *Br J Clin Pharmacol.* 2022 *Siječanj*;88(1):336-346. doi: 10.1111/bcp.14972.
70. Saad F, Hamilou Z, Lattouf JB. A drug safety evaluation of enzalutamide to treat advanced prostate cancer. *Expert Opin Drug Saf.* 2021 *Srpanj*;20(7):741-749. doi: 10.1080/14740338.2021.1919620.
71. Bögemann M, Facchini G, Bauernhofer T, Cathomas R, Xylinas E, Tombal B. Role of apalutamide in the treatment landscape for patients with advanced prostate cancer: an

- expert opinion statement of European clinical practice. *Ir J Med Sci.* 2023 *Prosinac*;192(6):2643-2651. doi: 10.1007/s11845-023-03303-y.
72. Sánchez JC, Picola N, Rodriguez-Vida A, Costa M, Castañeda DM, Márquez MP i sur. Apalutamide for prostate cancer: Multicentre and multidisciplinary real-world study of 227 patients. *Cancer Med.* 2023 *Prosinac*;12(24):21969-21977. doi: 10.1002/cam4.6769.
73. Fang Z, Xu Z, Zhu W, Yu M, Ji C. A real-world disproportionality analysis of apalutamide: data mining of the FDA adverse event reporting system. *Front Pharmacol.* 2023 *Lipanj* 5;14:1101861. doi: 10.3389/fphar.2023.1101861.
74. Moussa M, Lazarou L, Dellis A, Abou Chakra M, Papatsoris A. An up-to-date evaluation of darolutamide for the treatment of prostate cancer. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 *Ožujak*;22(4):397-402. doi: 10.1080/14656566.2020.1845650.
75. Liu J, Wang S, Yang Y, Wang S, Campobasso D, Tan YG i sur. Real-world retrospective study of prostate-specific antigen and safety assessment with darolutamide plus androgen deprivation therapy for metastasis hormone-sensitive prostate cancer. *Transl Androl Urol.* 2024 *Ožujak* 31;13(3):433-441. doi: 10.21037/tau-24-96.
76. Hussain A, Jiang S, Varghese D, Appukkuttan S, Kebede N, Gnanasakthy K i sur. Real-world burden of adverse events for apalutamide- or enzalutamide-treated non-metastatic castration-resistant prostate cancer patients in the United States. *BMC Cancer.* 2022 *Ožujak* 22;22(1):304. doi: 10.1186/s12885-022-09364-z.

8. ŽIVOTOPIS

Osobni podaci

Ime i prezime	Zvonimir Puljić
Adresa	Matice hrvatske 22, 21000 Split
E-mail	puljiczvonimir@gmail.com
Datum rođenja	13.05.1998.
Mjesto rođenja	Split, Hrvatska

Obrazovanje

2005. – 2013.	Osnovna škola Lučac, Split
2013. – 2017.	Zdravstvena škola Split, Farmaceutski tehničar
2017. – 2020.	Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split, Preddiplomski studij Sestrinstva
2021. – 2024.	Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Split, Diplomski studij Sestrinstva

Postignuća

2018./2019.	STEM državna stipendija
2019./2020.	STEM državna stipendija Nagrada i priznanje za najbolji prosjek ocjena na preddiplomskim studijima Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija Rektorova nagrada za izvrsnost
2020./2021.	Nagrada i priznanje za izniman završni rad
2021./2022.	Nagrada i priznanje za izniman angažman u izvannastavnim aktivnostima
2022./2023.	Nagrada i priznanje za najbolji prosjek ocjena na diplomskim studijima Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija

Članstva

2018./2019.	Studentski zbor Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu (predstavnik sestrinstva) Stručno vijeće Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu (član)
-------------	--

2019./2020.

Studentski zbor Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija
Sveučilišta u Splitu (predsjednik)

Vijeće studentskog zbora Sveučilišta u Splitu (član)

Stručno vijeće Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija
Sveučilišta u Splitu (član)

Vijeće Odsjeka za sestrinstvo Sveučilišnog odjela
zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu (član)

Vijeće Povjerenstva za nastavu Sveučilišnog odjela
zdravstvenih studija Sveučilišta u Splitu (član)

Dodatne informacije

Poznavanje rada na računalu u MS Office

Aktivno znanje engleskog jezika