

# Funkcija štitnjače u bolesnika s novootkrivenim karcinomom prostate

---

**Petranović Ovčariček, Petra**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2020**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:927698>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Petranović Ovčariček**

**Funkcija štitnjače u bolesnika s  
novootkrivenim karcinomom prostate**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2020.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Petra Petranović Ovčariček**

**Funkcija štitnjače u bolesnika s  
novootkrivenim karcinomom prostate**

**DISERTACIJA**

**Zagreb, 2020.**

Disertacija je izrađena u Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice, u suradnji s Klinikom za urologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice i Zavodom za urologiju Kliničke bolnice Sveti Duh u Zagrebu.

Voditelj rada: doc. dr. sc. Tomislav Jukić, dr. med.

Zahvaljujem se svima koji su mi pomogli u izrade ove disertacije

- doc. dr. sc. Tomislavu Jukiću, dr. med.,
- prof. dr. sc. Boži Krušlinu, dr. med.
- dr. sc. Juri Murgiću, dr. med.
- dr. sc. Danici Jakovčević, dr. med.
- Mariji Bosak Butković, dr. med.
- prof. dr. sc. Milanu Miloševiću, dr. med
- izv. prof. dr. sc. Ivani Ogrizek Biškupić
- svim ispitanicima u istraživanju

Hvala suprugu Slavenu i moje troje djece na potpori i velikom strpljenju.

# SADRŽAJ

|            |  |            |
|------------|--|------------|
| <b>1</b>   | <b>UVOD</b> .....  | <b>1</b>   |
| <b>1.1</b> | <b>Karcinom prostate</b> .....   | <b>1</b>   |
| 1.1.1      | Epidemiologija karcinoma prostate .....                                  | 1          |
| 1.1.2      | Etiopatogeneza karcinoma prostate .....                                  | 2          |
| 1.1.3      | Biomarkeri karcinoma prostate.....                                       | 4          |
| 1.1.3.1    | <i>Krvni biomarkeri</i> .....  | 4          |
| 1.1.3.2    | <i>Urinarni biomarkeri</i> .....   | 7          |
| 1.1.3.3    | <i>Tkivni biomarkeri</i> .....   | 9          |
| 1.1.4      | Patohistološka podjela karcinoma prostate prema Grade grupama .....      | 12         |
| 1.1.5      | TNM klasifikacija karcinoma prostate.....                                | 13         |
| <b>1.2</b> | <b>Štitnjača</b> .....   | <b>16</b>  |
| 1.2.1      | Normalna funkcija štitnjače.....   | 16         |
| 1.2.1.1    | <i>Tireotropin (TSH)</i> .....   | 17         |
| 1.2.1.2    | <i>Tiroksin (T4) i trijodtironin (T3)</i> .....                          | 17         |
| 1.2.2      | Hipotireoza.....   | 18         |
| 1.2.3      | Hipertireoza.....  | 19         |
| <b>1.3</b> | <b>Uloga hormona štitnjače i tireotropina u nastanku karcinoma</b> ..... | <b>20</b>  |
| <b>2</b>   | <b>HIPOTEZA</b> .....  | <b>33</b>  |
| <b>3</b>   | <b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....  | <b>34</b>  |
| 3.1        | Opći cilj .....  | 34         |
| 3.2        | Specifični ciljevi.....  | 34         |
| <b>4</b>   | <b>ISPITANICI I METODE</b> .....   | <b>35</b>  |
| 4.1        | Ispitanici.....  | 35         |
| 4.2        | Metode.....  | 36         |
| 4.3        | Statistička obrada podataka .....  | 37         |
| <b>5</b>   | <b>REZULTATI</b> .....   | <b>39</b>  |
| <b>6</b>   | <b>RASPRAVA</b> .....  | <b>65</b>  |
| <b>7</b>   | <b>ZAKLJUČCI</b> .....   | <b>73</b>  |
| <b>8</b>   | <b>SAŽETAK</b> .....   | <b>75</b>  |
| <b>9</b>   | <b>SUMMARY</b> .....   | <b>76</b>  |
| <b>10</b>  | <b>LITERATURA</b> .....  | <b>77</b>  |
| <b>11</b>  | <b>ŽIVOTOPIS</b> .....   | <b>109</b> |

## POPIS SLIKA I TABLICA

### POPIS SLIKA

|   |    |
|---|----|
| Slika 1. Razlike u raspodjeli pojedinih Grade grupa između bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate.....   | 44 |
| Slika 2. Razlike u raspodjeli pojedinih GS između bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate. ....   | 45 |
| Slika 3. Razlike u pT stadiju između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P<0,001).<br>.....  | 46 |
| Slika 4. Razlike u pozitivnim kirurškim rubovima između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P=0,001).....                              | 47 |
| Slika 5. Razlike u pozitivnoj kapsuli između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P<0,001).....   | 48 |
| Slika 6. Razlike u udjelu tumora između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P=0,003).....  | 49 |
| Slika 7. Razlike u zahvaćenosti sjemenih mjehurića između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P<0,001). ....                           | 50 |
| Slika 8. Razlike u vrijednostima T3 između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P=0,047).....   | 53 |
| Slika 9. Razlike u vrijednostima PSA između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P<0,001).....  | 54 |
| Slika 10. Razlike u vrijednostima udjela tumora između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P<0,001).....                               | 55 |
| Slika 11. Razlike u vrijednostima fT4 između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P=0,680).....   | 56 |
| Slika 12. Razlike u vrijednostima TSH između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate (P=0,801).....   | 57 |
| Slika 13. Razlike u korelacijskim koeficijentima između vrijednosti T3 (nmol/L) i udjela tumora obzirom na bolje i slabije diferencirane tumore prostate..... | 64 |

### POPIS TABLICA

|   |    |
|---|----|
| Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma prostate. ....   | 14 |
| Tablica 2. Kliničke odrednice ispitanika prikazane kroz kategorijske vrijednosti. ....  | 40 |
| Tablica 3. Kliničke odrednice ispitanika prikazane kroz kvantitativne vrijednosti i odgovarajuće mjere centralne tendencije (ukupan N=125 ispitanika). ....   | 41 |
| Tablica 4. Razlike u kliničkim vrijednostima prikazanim kroz kategorijske varijable obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate: Fisher-Freeman-Haltonov test. .... | 42 |
| Tablica 5. Razlike u kliničkim vrijednostima prikazanim kroz kvantitativne varijable obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate.....                               | 51 |
| Tablica 6. Razlike u kliničkim vrijednostima obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate: Mann-Whitney U test.....  | 52 |
| Tablica 7. Korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti na cjelokupnom uzorku (N=125). ....   | 58 |
| Tablica 8. Korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti u skupini bolje diferenciranih tumora (N=62). ....  | 60 |

|   |    |
|---|----|
| Tablica 9. Korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti u skupini slabije diferenciranih tumora (N=63). ..... | 62 |
|---|----|

## **POPIS KRATICA**

**AJCC** - Američki ujedinjeni odbor za rak (od engl. *American Joint Committee on Cancer*).

**Anti-TPO** - protutijela na tireoidnu peroksidazu.

**Anti-Tg** - protutijela na tireoglobulin.

**Akt/PKB** - protein-kinaza B/serin-treonin kinaza.

**AKR1C1 – 3** - aldo-keto reduktaze 1-3.

**AS** - aktivno praćenje (od engl. *Active Surveillance*).

**BMI** - indeks tjelesne mase (od engl. *Body Mass Index*).

**BPH** - benigna hiperplazija prostate.

**BTG2 gen** - B-stanični translokacijski gen 2 (od engl. *B-cell Translocation Gene 2*).

**CI** - interval pouzdanosti (od engl. *Confidence Interval*).

**CLIA** - kemoluminiscentni imunotest (od engl. *chemoluminiscent immunoassay*).

**CCP** - progresija staničnog ciklusa (od engl. *Cell Cycle Progression*).

**cPSA** – kompleksni prostatični specifični antigen (od engl. *complexed prostate specific antigen*).

**cT** - klinički T stadij.

**CTC** - cirkulirajuće tumorske stanice (od engl. *Circulating Tumor Cell*).

**D1** - dejodinaze tip 1.

**D2** - dejodinaze tip 2.

**D3** - dejodinaze tip 3.

**DNK**- deoksiribonukleinska kiselina.

**DRP** - digitorektalni pregled.

**ECLIA** - elektrokemiluminiscentni imunotest (od engl. *Electrochemoluminiscent Immunoassay*).

**ERK1/2** - vanstanično regulirane protein kinaze 1 i 2 (od engl. *Extracellular Signal-Regulated Protein Kinases 1 and 2*).

**E2** - 17beta-estradiol.

**FDA** - Agencija za hranu i lijekove (od engl. *The Food and Drug Administration*).



**fPSA** - slobodni PSA (od engl. *free PSA*).

**f/t PSA** - slobodni/ukupni PSA (od engl. *free/total PSA*).

**FTC** - folikularni karcinom štitnjače (od engl. *Follicular Thyroid Cancer*).

**fT3** - slobodni trijodtironin (od engl. *free Triiodothyronine*).

**fT4** - slobodni tiroksin (od engl. *free Thyroxin*).

**GLUT** - prijenosnik glukoze (od engl. *Glucose Transporter*).

**GPS** - genomski prostatični skor (od engl. *Genomic Prostate Score*).

**GS** - Gleason skor (od engl. *Gleason Score*).

**HDL** - lipoproteini visoke gustoće (od engl. *High Density Lipoproteins*).

**HIF1** - čimbenik koji potiče hipoksiju (od engl. *Hypoxia-Inducible Factor 1*).

**HR** - omjer rizika (od engl. *Hazard Ratio*).

**ISUP** - međunarodno udruženje uropatologa (od engl. *International Society of Urological Pathology*).

**MAPK** - mitogenom aktivirana protein-kinaza (od engl. *Mitogen-Activated Protein Kinase*).

**NCCN** - Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (od engl. *National Comprehensive Cancer Network*).

**NSCLC** - nemalostanični rak pluća (od engl. *Non-Small Cell Lung Cancer*).

**NPV** - negativna prediktivna vrijednost.

**OATP** - polipeptidi koji transportiraju organske anione (od engl. *Organic Anion-Transporting Polypeptides*).

**OS** - ukupno preživljenje (od engl. *Overall Survival*).

**PCA 3** – PCA antigen 3 (od engl. *Prostate Cancer Antigen 3*).

**PSA** -prostatični specifični antigen

**PFKP** - trombocitna fosfofruktokinaza (od engl. *Platelet-type Phosphofruktokinase*).

**PHI** - prostatični indeks (od engl. *Prostate Health Index*).

**PI3K** - fosfatidilinozitol-3-kinaze (od engl. *Phosphoinositide 3-Kinases*).

**PFS** - preživljenje bez progresije bolesti (od engl. *Progression-Free Survival*).

**PSAV** - uvećanje PSA (od engl. *PSA Velocity*).

**PSA-DT** - vrijeme udvostručenja PSA (od engl. *PSA Doubling Time*).

**pT** - patološki T stadij.

**PTU** - propiltiouracil.

**RNK** - ribonukleinska kiselina.

**RR** - relativni rizik.

**SŽS** - središnji živčani sustav.

**T3** - trijodtironin.

**rT3** - obrnuti trijodtironin (od engl. *Reverse Triiodothyronine*).

**T2** - dijodotironin.

**T4** - tiroksin.

**TBG** - tireoglobulin.

**Tetrac** - tetrajodotirooctena kiselina (od engl. *Tetraiodothyroacetic acid*).

**THR $\alpha$**  - receptor za hormone štitnjače  $\alpha$  (od engl. *Thyroid Hormone Receptor  $\alpha$* ).

**THR $\beta$**  - receptor za hormone štitnjače  $\beta$  (od engl. *Thyroid hormone receptor  $\beta$* ).

**TKI** - inhibitori tirozin kinaze (od engl. *Tyrosine kinase inhibitors*).

**TPO** - protutijela na tireoidnu peroksidazu.

**tPSA** - ukupni prostatični specifični antigen (od engl. *total Prostate Specific Antigen*).

**SMR** - standardizirani omjer smrtnosti (od engl. *Standardized Mortality Ratio*).

**TRH** - tireotropin oslobađajući hormon (od engl. *Thyrotropin-Releasing Hormone*).

**TSH** - tireotropin (od engl. *Thyroid-Stimulating Hormone*).

**VEGF** - vaskularni endotelni faktor rasta (od engl. *Vascular Endothelial Growth Factor*).

**4K score test** - 4K skor test (od engl. *4 Kalikrein score test*).

# 1 UVOD

## 1.1 Karcinom prostate

### 1.1.1 Epidemiologija karcinoma prostate

Karcinom prostate je vrlo proširena zloćudna bolest i kao takav predstavlja vrlo značajan javnozdravstveni problem, pogotovo u razvijenim zemljama svijeta koje imaju sve stariju populaciju. Drugi je po učestalosti zloćudni tumor u Hrvata te u stopu slijedi maligne tumore pluća, traheje i bronha. U 2015. godini od karcinoma prostate u Republici Hrvatskoj je obolio 2141 muškarac, što čini 18 % ukupnog broja oboljelih od malignih tumora u muškoj populaciji (1). Karcinom prostate je druga najčešće dijagnosticirana maligna bolest u svijetu i peti uzrok smrtnosti u muškaraca, s oko 1,3 milijuna novodijagnosticiranih i 360 000 umrlih u 2018. godini (2). U čak 105 zemalja svijeta, karcinom prostate je najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest, a u 46 zemalja vodeći je uzrok smrtnosti (2). Velik utjecaj na incidenciju u zadnjih nekoliko desetljeća ima uvođenje testiranja na prostatični specifični antigen (PSA), odnosno određivanje serumske koncentracije PSA. Međutim, time se otkriva sve više latentnih karcinoma. Testiranje je postalo dostupno 1980.-ih u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), a 1990.-ih u Europi što dovodi do naglog porasta incidencije, prvo u SAD-u, a zatim u europskim zemljama (3). Porast je osobito zabilježen u nordijskim zemljama, prvo u Finskoj, Švedskoj, Norveškoj i Islandu, a nekoliko godina kasnije i u Danskoj (4). Bilježi se značajan porast incidencije i u drugim razvijenim zemljama.

Najviša stopa incidencije je među Afroamerikancima u SAD-u, a najniža u Azijata koji žive u svojoj domovini (5). Međutim, stopa incidencije karcinoma prostate u Azijata se povećava ako se presele u SAD (6), što govori u prilog o vanjskim čimbenicima rizika. S druge strane, najveća stopa smrtnosti je na području Kariba te srednje i južne Afrike, a najniža u istočnoj Aziji te središnjem dijelu južne Azije (5). U zapadnoeuropskim zemljama i SAD-u bilježi se pad stope smrtnosti. Navedena činjenica se može objasniti ranijim dijagnosticiranjem zbog uvođenja PSA testiranja i stoga ranijim liječenjem bolesti (7). Nasuprot tome, u afričkim zemljama u kojima se ne provodi PSA testiranje, bilježi se porast stope smrtnosti.

### 1.1.2 Etiopatogeneza karcinoma prostate

Nedovoljno je poznata etiologija karcinoma prostate, usprkos velikoj proširenosti bolesti. Nepromjenjivi faktori rizika su starija životna dob, crna rasa te genetska predispozicija i pozitivna obiteljska anamneza.

Jasno je da incidencija raste s dobi, osobito u starijih od 55 godina (8) te je najveći broj oboljelih u starijoj populaciji. Vrlo rijetko se karcinom prostate javlja u mlađih od 40 g.

Kao što je prije spomenuto, bilježi se visoka incidencija navedene bolesti među Afroamerikancima u SAD-u, ali i na Karibima, što govori o etničkoj i genetskoj predispoziciji (9). Navedena je činjenica dijelom objašnjena većim genetskim rizikom kod crne rase, gdje je pronađeno 9 rizičnih varijanti na kromosomskom lokusu 8q24 (10).

Smrtnost od karcinoma prostate također je 2,4 puta veća kod crne rase u usporedbi s bijelom (8).

Pozitivna obiteljska anamneza također ima veliku ulogu u riziku od obolijevanja od karcinoma prostate. Muškarci kojima otac ili brat boluju od karcinoma prostate, imaju 2-3 puta veći rizik za obolijevanje od iste bolesti, a ako i otac i brat boluju od karcinoma prostate, rizik raste na gotovo 9 puta (11). Rodbina oboljelog u prvom koljenu ima dvostruko veći rizik za razvoj karcinoma prostate od preostale populacije (12). Isto tako, rodbina u prvom koljenu, muškaraca koji obole prije 60-te godine života, ima 4 puta veći rizik za razvoj karcinoma prostate (13). Slično se ustanovilo i za smrtnost od karcinoma prostate. Naime, muškarci kojima je otac ili brat umro od karcinoma prostate imaju dvostruko veći rizik da će umrijeti od iste bolesti, u usporedbi s oboljelima bez pozitivne obiteljske anamneze (14).

Osim toga, postoji jasna veza između rizika za obolijevanje od karcinoma prostate i visine bolesnika. Isto tako, postoji povezanost između uznapredovale bolesti i visine bolesnika. Zuccolo i sur. su meta-analizom 58 studija ustanovili da je na svakih 10 cm visine, omjer izgleda za obolijevanje od karcinoma prostate 1,06 (95% CI: 1,03-1,09), a za uznapredovalu agresivnu bolest čak 1,12 (95% CI: 1,05–1,19) (15).

Postoje dokazi o utjecaju stila života na incidenciju karcinoma prostate. Giovannucci i sur. su u studiji na 51 529 ispitanika ustanovili da je incidencija agresivne fatalne bolesti povećana u pretilih osoba (16,17). Calle i sur. su u velikoj prospektivnoj studiji, u koju je uključeno 404 576 muškaraca, došli do sličnog zaključka (18). Naime, s porastom indeksa tjelesne mase (BMI, od engl. *Body Mass Index*) raste i stopa smrtnosti od karcinoma prostate.

Spominje se i utjecaj povećanog unosa mliječnih proizvoda i kalcija na rizik od obolijevanja od karcinoma prostate (19), kao i protektivni učinak vitamina E (20) i selena (21). Unos kalcija i mliječnih proizvoda pozitivno korelira s incidencijom karcinoma prostate u većini dosadašnjih studija. U studiji iz 2005. godine, Gao i sur. su meta-analizom ustanovili da muškarci s najvećim unosom kalcija imaju relativni rizik od 1,39 (95% CI: 1,09–1,77,  $P=0,018$ ) za obolijevanje od karcinoma prostate. Isto tako, oni s najvećim ukupnim unosom mliječnih proizvoda imaju relativni rizik od 1,11 (95% CI: 1,00–1,22,  $P=0,047$ ) (22). Novije studije pokazuju da intenzivna tjelesna aktivnost u ranijoj životnoj dobi može smanjiti rizik od obolijevanja od karcinoma prostate (23). Naime, postoji statistički značajna negativna korelacija između učestalosti intenzivne tjelesne aktivnosti u dobi 19–34 godine i rizika za obolijevanje od karcinoma prostate ( $P=0,013$ ). Ispitanici u najaktivnijoj kvartilnoj skupini imali su 33% manji rizik u odnosu na ispitanike u najmanje aktivnoj skupini (OR=0,67, 95% CI 0,45–1,01).

U studiji iz 2005. Giovannucci i sur. su ustanovili da intenzivna fizička aktivnost smanjuje rizik za uznapređovalu bolest (RR 0,33, 95% CI: 0,17–0,62) u dobnoj skupini iznad 65 godina (24).

Pušenje je također povezano s uznapređovalom bolesti i smrtnosti od karcinoma prostate. Kenfield i sur. su u prospektivnoj studiji na 5366 ispitanika s karcinomom prostate ustanovili da pušači imaju znatno veći rizik od smrtnosti od ove bolesti, u usporedbi s nepušačima (HR 1,61; 95% CI: 1,11–2,32). S druge strane, bivši pušači koji ne puše zadnjih 10 godina imaju sličan rizik za smrtnost od karcinoma prostate (HR 0,60; 95% CI: 0,42–0,87), kao i nepušači (HR 0,61; 95% CI: 0,42–0,88) (25).

Povećan unos likopena i proizvoda od rajčice prema većini dosadašnjih studija ima protektivni učinak. Naime, njihovim konzumiranjem smanjuje se rizik za obolijevanje od karcinoma prostate, kao i rizik za progresiju bolesti. Etminan i sur. su meta-analizom ustanovili da bolesnici koji unose velike količine svježih rajčica (5. kvintila unosa) imaju manji rizik za obolijevanje od karcinoma prostate (RR 0,89; 95% CI 0,80–1,00), od onih s minimalnim unosom rajčica (1. kvintila unosa) (26). Isto tako, ustanovili su da je u ispitanika s visokim unosom kuhane rajčice manji rizik za obolijevanje od karcinoma prostate (RR 0,81 95% CI 0,71–0,92).

Key i sur. su u studiji u kojoj je sudjelovao 137 001 ispitanik ukazali na protektivni učinak likopena (27). Ispitanici koji su imali najviše serumske koncentracije likopena, imali su manji

rizik za uznapredovali karcinom prostate (RR 0,40; 95% CI: 0,19- 0,88), od onih koji su imali najniže serumske koncentracije likopena.

Povećan unos ribe također ima protektivni učinak, prema većini studija. Populacije koje konzumiraju velike količine ribe (Eskimi) imaju manju incidenciju karcinoma prostate, u usporedbi sa zapadnjačkim populacijama koje se hrane znatno manjim količinama ribe, što se povezuje s povećanim unosom omega-3 nezasićenih masnih kiselina (28). Szymanski i sur. su meta-analizom ustanovili značajno manju smrtnost od karcinoma prostate u ispitanika koji konzumiraju veće količine ribe (RR: 0,37; 95% CI: 0,18, 0,74) (29).

Prema dosadašnjim studijama, kava također ima protektivni učinak. Discacciati i sur. su meta-analizom zaključili da unos 3 šalice kave dnevno smanjuje rizik za obolijevanje od agresivnog karcinoma prostate stupnja diferenciranosti prema Gleasonovu sustavu (GS, od engl. *Gleason Score*) 8-10 (RR: 0,84; 95% CI 0,72–0,98) (30).

Statini su također pokazali protektivni učinak u brojnim studijama. Bansal i sur. su meta-analizom 27 studija ustanovili da statini smanjuju rizik za obolijevanje od karcinoma prostate za 7% (RR 0,93, 95% CI 0,87–0,99, P=0,03), a za uznapredovali oblik karcinoma za čak 20% (RR 0,80, 95% CI 0,70–0,90, P<0,001) (31). Isto tako, dugotrajnim uzimanjem statina, rizik za karcinom prostate se ne mijenja značajno (RR 0,94, 95% CI 0,84–1,05, P=0,31).

### 1.1.3 Biomarkeri karcinoma prostate

Biomarkeri pomažu u dijagnostici karcinoma prostate, ali i u prognostičke svrhe. Otkriva se sve veći broj latentnih karcinoma prostate, za koje se smatra da se pretjerano liječe zbog njihove indolentne prirode. Međutim, često je teško reći koji će se karcinom ponašati indolentno, a koji će prerasti u agresivnu bolest. Iz navedenih razloga danas se provode brojna istraživanja s ciljem pronalaženja prognostičkih biomarkera.

Idealni biomarkeri trebali bi imati visoku osjetljivost i specifičnost. Rezultat testiranja morao bi biti reproducibilan, a testiranje jednostavno. Osim toga, rezultat analize trebao bi biti posve jasan kliničarima za daljnje postupanje s bolesnikom.

#### 1.1.3.1 Krvni biomarkeri

**Prostata specifični antigen (PSA)** je jedan od najčešće korištenih biomarkera u otkrivanju karcinoma prostate, čija je šira uporaba 1980-ih u SAD-u i 1990-ih u Europi i drugim

razvijenim zemljama svijeta, dovela do značajnog porasta incidencije karcinoma prostate. To je protein koji izlučuju normalne stanice prostate, ali i zloćudne, samo obično u većoj koncentraciji. Agencija za hranu i lijekove (FDA, od engl. *Food and Drug Administration*) ga je odobrila 1986. za praćenje karcinoma prostate, a 1994. i za rano otkrivanje (32).

Prostatični specifični antigen u serumu postoji u obliku više varijanti: PSA vezan na alfa-1-anti-kimotripsin (PSA-ACT kompleks), nevezani slobodni oblik PSA (fPSA, od engl. *free PSA*) i vezan na alfa-2-makroglobulin, koji se ne detektira imunotestom (33).

Prostatični specifični antigen je vrlo osjetljiv biomarker, ali nespecifičan, jer je uvećan i kod prostatitisa i BPH. U većini studija granična vrijednost je 4,0 ng/mL. Wolf i sur. navode da se pri ovoj serumskoj koncentraciji otkriva ukupno 21% oboljelih od karcinoma prostate te 51% oboljelih od karcinoma prostate GS  $\geq 8$ , uz specifičnost od 91% (34). Uz graničnu vrijednost od 3,0 ng/mL osjetljivost raste na 32% za ukupni karcinom prostate te 68% za karcinom prostate GS  $\geq 8$ , a specifičnost pada na 85%. Catalona i sur. navode da pozitivna prediktivna vrijednost (PPV) pri graničnoj serumskoj koncentraciji PSA od 4,0 ng/mL iznosi oko 30%, pri koncentracijama 4,0-10,0 ng/mL oko 25%, a iznad 10,0 ng/mL oko 42% (35). Thompson i sur. navode da je negativna prediktivna vrijednost (NPV) pri serumskoj koncentraciji PSA  $\leq 4,0$  ng/mL oko 85% (36).

Osim PSA, koriste se i njegove razne inačice i formule, kao što su:

- **f/t PSA (slobodni/ukupni PSA, od engl. *free/total PSA*)** je značajan u određivanju rizika za postojanje karcinoma prostate kod vrijednosti ukupnog PSA 4-10 ng/ml i negativnog digitorektalnog pregleda (37). Što je vrijednost niža, veći je rizik za postojanje karcinoma prostate. Pri vrijednostima f/t PSA  $< 0.1$  ng/ml, karcinom prostate je nađen u 56% bolesnika, kod vrijednosti f/t PSA 0,2 - 0,25 ng/ml u njih 16%, a pri f/t PSA  $> 0.25$  ng /ml u 8% ispitanika (38). Dakle, veća serumska koncentracija tPSA i manja koncentracija fPSA su povezane s većim rizikom za karcinom prostate.
- **PSAD (PSA gustoća, od engl. *PSA density*)** je količnik serumске koncentracije PSA i volumena prostate određenog transrektalnim ultrazvukom. Što je veća gustoća, veća je vjerojatnost postojanja karcinoma prostate (37). Nordström i sur. su u studiji iz 2018. godine zaključili da bi PSA gustoća mogla pomoći u odluci o biopsiji prostate i poštediti neke bolesnike nepotrebnog zahvata i dijagnosticiranja

indolentnog oblika karcinoma prostate (39). U studiju je uključen 5291 muškarac sa  $PSA \geq 3$  ng/ml. PSA gustoća je bila povezana s rizikom za klinički značajan karcinom prostate, definiran s  $GS \geq 7$  (OR 1,07, 95% CI: 1,06-1,08). Nebiopsirajući ispitanike s PSA gustoćom  $\leq 0,07$  ng/ml<sup>2</sup> smanjio bi se broj biopsija za 19,7%, ali bi ostalo neotkriveno 6,9% ispitanika s karcinomom prostate  $GS \geq 7$ . Uzevši u obzir granicu od 0,10 ng/ml<sup>2</sup> detektira se 77% karcinoma prostate  $GS \geq 7$ , a uz granicu od 0,15 ng/ml<sup>2</sup> 49% takvih karcinoma.

- **PSAV (brzina rasta PSA, od engl. *PSA velocity*)** je apsolutno godišnje uvećanje serumskog PSA (ng/mL/g) (40). PSAV raste brže u muškaraca s karcinomom prostate, nego u onih bez karcinoma. Ima malu dijagnostičku i prognostičku vrijednost.
- **PSA-DT (od engl. *PSA doubling time*)** je eksponencijalno uvećanje serumskog PSA kroz vrijeme (41). PSA-DT je prognostički marker (42), dok je manje vrijedan u dijagnostičke svrhe.
- **cPSA (od engl. *complexed PSA*)** je kompleksni PSA vezan na  $\alpha 1$ -antikimotripsin. U multicentričnoj prospektivnoj studiji Sözen i sur. su ustanovili da je cPSA bolji od ukupnog PSA i f/t PSA u otkrivanju karcinoma prostate (43). U studiji je sudjelovalo 408 ispitanika koji su imali serumski PSA 2,5 - 20 ng/ml. AUC (od engl. *area under the curve*) za cPSA je bila bolja od PSA i f/t PSA kod vrijednosti PSA 2,5–10 ng/ml, 4–10 ng/ml, kao i 2,5- 20 ng/ml.
- **proPSA** je protein koji nastaje odcjepljivanjem aminokiselina iz molekule PSA. Najčešće su varijante [-4]proPSA, [-5]proPSA, and [-2]proPSA (44). Zadnja je varijanta najzastupljenija u stanicama karcinoma prostate i smatra se jednim od prediktora agresivne bolesti. U multicentričnoj prospektivnoj studiji na 489 ispitanika ustanovilo se da je [-2]proPSA važan prediktor pT3 stadija i  $GS \geq 7$  ( $P \leq 0,001$ ) (45).
- **%p2PSA** je matematička formula  $[(p2PSA/fPSA) \times 100]$  koja se temelji na različitom udjelu [-2]proPSA i fPSA. Huang i sur. su došli do zaključka da %p2PSA ima veću osjetljivost i specifičnost u otkrivanju karcinoma prostate u usporedbi s tPSA i fPSA (46). Osim toga, povezuje se s agresivnijom bolešću te bi njegova upotreba mogla potencijalno smanjiti pretjerano liječenje indolentnih



karcinoma.

- **PHI (od engl. *Prostate Health Index*)** je matematička formula  $[(p2PSA/fPSA) \times \sqrt{tPSA}]$  koja se temelji na različitoj zastupljenosti specifičnih biomarkera (fPSA, tPSA, -2proPSA) (44). U prospektivnoj multicentričnoj kliničkoj studiji na 892 ispitanika je dokazano da je PHI specifičniji od PSA ili drugih kombinacija proPSA (47). Povišen PHI je povezan s 4,7 x većim rizikom za karcinom prostate i 1,61 x većim rizikom za karcinom prostate GS  $\geq 4+3$ .
- **4K (od engl. *4 Kalikrein score test*)** koji se temelji na mjerenju slobodnog, intaktnog i ukupnog PSA i hK2 (kalikrein-like peptidaza 2). Svrha ovog biomarkera je smanjiti broj nepotrebnih biopsija prostate, iako se pokazalo da ima i prognostičko značenje (48). Naime, u studiji na 40 379 muškaraca ustanovljeno je da 4K u skupini ispitanika sa PSA  $>2$  ng/ml značajnije ukazuje na mogućnost metastaziranja od samoga PSA. PHI i 4K potencijalno mogu razlučiti indolentni od agresivnog oblika karcinoma prostate.
- **CTC (cirkulirajuće tumorske stanice, od engl. *Circulating Tumor Cell*)** mogu se otkriti u krvi oboljelih od karcinoma prostate, a njihov broj nam je prognostički prediktor. De Bono i sur. su u studiji na 276 ispitanika ustanovili da su CTC prediktor ukupnog preživljenja (OS, od engl. *Overall Survival*) bolesnika koji boluju od kastracijski rezistentnog karcinoma prostate (49). Ispitanici s nepovoljnim brojem CTC ( $\geq 5/7,5$  mL) imali su kraće ukupno preživljenje (medijan OS 11,5 mj), od ispitanika s povoljnim brojem CTC ( $<5/7,5$  mL), čiji je medijan OS bio 21,7 mj (HR 3,3,  $P < 0,0001$ ). Osim toga, CTC (AUC 81-87%) su bolje determinirale ukupno preživljenje od pada PSA za 30% (58-68%) ( $P = 0,0218$ ).

### 1.1.3.2 Urinarni biomarkeri

**PCa antigen 3 (PCA3)** je nekodirajući mRNA biomarker specifičan za prostatu, koji je visokoekspimiran u stanicama karcinoma prostate (44). Detektira se u sedimentu urina komprimiranjem prostate 3 x za vrijeme DRP-a. Pokazao se bolji od ukupnog i slobodnog PSA za otkrivanje karcinoma prostate (50).

U studiji Marksa i sur. na 233 ispitanika, od kojih se u njih 226 dobio se adekvatan uzorak za analizu PCA3, ustanovilo se da je ovaj biomarker značajno bolji od PSA u detekciji

karcinoma prostate (51). Ponovljene biopsije prostate detektirale su karcinom prostate u 60 od 223 ispitanika. AUC je iznosila 0,68 za PCA3, za razliku od 0,52 za PSA. Uzevši u obzir granicu od 35, osjetljivost PCA3 je iznosila 58%, a specifičnost 72% (OR 3,6).

Merola i sur. su u studiji na 407 ispitanika ustanovili da osim dijagnostičke, ovaj biomarker ima i prognostičku važnost (52). Uspoređujući dvije skupine ispitanika, s biopsijskim patohistološkim nalazom  $GS \leq 6$  i  $GS \geq 7$ , pokazala se značajna povezanost vrijednosti PCA3 i GS ( $P=0,02$ ). Crawford i sur. su u prospektivnoj studiji na 1962 uzorka, od kojih 1913 bilo adekvatno za PCA3 testiranje, ustanovili da ovaj biomarker, zajedno sa PSA, značajno smanjuje broj nepotrebnih biopsija prostate (53).

**SelectMDX** test se temelji na izolaciji HOXC6 i DLX1 mRNA iz urina za procjenu rizika od karcinoma na biopsiji prostate, kao i za detekciju agresivnijih oblika karcinoma (54). Leyten i sur. su u studiji iz 2015. ustanovili da panel od 3 gena (HOXC6, TDRD1 i DLX1) ima veću preciznost (AUC 0,771; 95% CI: 0,71-0,83) u detekciji  $GS \geq 7$  na biopsiji prostate, u usporedbi s PCA3 (AUC 0,68; 95% CI: 0,62-0,75) i PSA (AUC 0,72; 95% CI: 0,65–0,78) (55). Osim toga, kombinacija ova 3 gena i PSA dodatno poboljšava preciznost detekcije  $GS \geq 7$  (AUC 0,81; 95% CI: 0,75–0,86).

**TMPRSS2-ERG** je androgenima reguliran gen specifičan za prostatu, koji kodira fuziju proteina. Sam ima nisku osjetljivost, ali visoku specifičnost za detekciju karcinoma prostate (44). Međutim, Salami i sur. su u studiji publiciranoj 2013. ustanovili da TMPRSS2-ERG u kombinaciji sa PSA (do 10 ng/mL) i PCA3 postiže specifičnost 90%, a osjetljivost 80%, uz AUC od 0,88 (95% CI 0,75-0,98) (56). Deplus i sur. su u *in vivo* studiji na animalnom modelu pokazali da je ekspresija ovog biomarkera povezana s metastaziranjem karcinoma prostate u kosti (57)

**ExoDx (Exosome Diagnostics)** je genetski biomarker koji je prvenstveno osmišljen u svrhu razlikovanja  $GS7$ ,  $GS6$  i benignog nalaza na biopsiji prostate (44). U studiji iz 2016. McKiernan i sur. su ustanovili da ima osjetljivost 92%, specifičnost 34%, NPV 91% te PPV 36% za razlikovanje  $GS \geq 7$  od  $GS 6$  i benignog nalaza (58). ExoDx zajedno s drugim faktorima (PSA, godine, rasa, obiteljska anamneza) je statistički značajno poboljšao razlikovanje  $GS \geq 7$  od  $GS6$  i benignog nalaza (AUC 0,77, 95% CI: 0,71-0,83) nego sami navedeni faktori bez ExoDx (AUC 0,66, 95% CI: 0,58-0,72) ( $P < 0,001$ ). U prospektivnoj studiji iz 2018. McKiernan i sur. su zaključili da ovaj biomarker može ukazati na karcinom prostate  $\geq GG2$  na inicijalnoj biopsiji te poštediti bolesnike daljnjih biopsija (59). Pokazao se

boljim od standardnih kliničkih podataka i postojećih kalkulatora rizika u predviđanju  $\geq$ GG2 patohistološkog nalaza. U studiji su sudjelovala 503 ispitanika, starija od 50 g, sa serumskom koncentracijom PSA 2-10 ng/ml. Ovaj biomarker (AUC 0,70) je bio superioran standardnim kliničkim parametrima (AUC 0.62). Koristeći se validiranom graničnom vrijednošću od 15,6, izbjeglo bi se 26% nepotrebnih biopsija prostate. Negativna prediktivna vrijednost je iznosila 89%. Međutim, ne bi bilo detektirano 7% karcinoma prostate  $\geq$ GG2. Uzevši u obzir graničnu vrijednost ovog biomarkera od 20, izbjeglo bi se 40% nepotrebnih biopsija. Negativna prediktivna vrijednost bi bila 89%, ali bi 11% karcinoma  $\geq$ GG2 ostalo nedetektirano. Konsenzusom je dogovorena granična vrijednost od 15,6.

**SChLAP1** je potencijalni biomarker metastatskog potencijala karcinoma prostate. Visoka ekspresija ovog markera je povezana s većim rizikom biokemijskog recidiva, metastaziranja i smrtnosti od karcinoma prostate. Prensner i sur. su u multivarijatnom modelu ustanovili da je ekspresija ovog biomarkera neovisni prediktor metastaziranja unutar 10 godina (OR 2,45, 95% CI: 1,70–3,53;  $p < 0,0001$ ) (60). U drugoj studiji se pokazalo da navedeni biomarker može pomoći u razlikovanju indolentnih od agresivnih karcinoma prostate (61). Mehra i sur. su u studiji na 937 ispitanika ustanovili da je SChLAP1 koristan biomarker za identifikaciju bolesnika s karcinomom prostate letalnog ishoda (62). Naime, ovaj biomarker je bio snažno povezan s mortalitetom od karcinoma prostate (HR 2,2, 95% CI 1,1–4,1).

**Michigan Prostate Score (MiPS)** je kombinacija PSA, PCA3 i TMPRSS2-ERG koja daje skor za PCA3 i TMPRSS2-ERG normalizirajući urinarnu mRNK s urinarnom mRNK od PSA (63). Tomlins i sur. su u studiji iz 2016. pokazali da je MiPS (AUC 0,751) učinkovitiji u detekciji ukupnog, kao i klinički značajnog karcinoma prostate, u usporedbi s PSA (AUC 0,585), PSA i PCA3 (AUC 0,726) te TMPRSS2-ERG i PSA (AUC 0,693) (64). Njegovom upotrebom, izbjeglo bi se do 47% biopsija prostate, a u manjeg broja bolesnika (1,0-2,3%) bi se kasnije dijagnosticirao klinički značajan karcinom prostate.

### **1.1.3.3 Tkivni biomarkeri**

**ConfirmMDx** je epigenetski test za detekciju karcinoma prostate u slučaju negativnog nalaza biopsije. Princip detekcije je DNA metilacija. Koristi se trima epigenetskim biomarkerima - GSTP1, APC, i RASSF1 (44). Klinički je validiran te je ustanovljeno da ima NPV od 90% (65). U MATLOC studiji na biopsijskim uzorcima tkiva prostate od 498 ispitanika NPV testa je bila 90% (95% CI: 87-93), a u multivarijatnoj analizi, ovaj test je bio neovisan prediktor

ishoda bolesti (OR 3.17, 95% CI 1.81-5.53) (66).

**Decipher** je genetski test za predviđanje metastaza kod bolesnika s karcinomom prostate visokog rizika. Koristi 22 različita gena u procjeni rizika za metastaziranje rangiranog genomskim zbrojem 0-1. Ukazuje na vjerojatnost za biokemijski recidiv unutar 3 godine od radikalne prostatektomije, te klinički metastatsku bolest 5-10 g po navedenom zahvatu (44). Koristi se kod visokog T stadija bolesti (pT3), u slučaju pozitivnih kirurških rubova i kod porasta PSA. Klinički je validiran na velikom broju ispitanika. U studiji na 1010 ispitanika s karcinomom prostate, ustanovljeno je da kumulativna incidencija metastaza 5 godina po radikalnoj prostatektomiji iznosi 2,4% u ispitanika s niskim genomskim zbrojem, 6,0% u slučaju srednje vrijednosti genomskog zbroja te 22,5% u ispitanika s visokom vrijednosti genomskog zbroja ( $P < 0,001$ ) (67). U novijoj studiji na 169 ispitanika ustanovljeno je da za svakih 10% porasta genomskog zbroja, HR raste za 1,72 (CI 1,07-2,81,  $P = 0,02$ ) (68).

**ELAVL1** je tkivni biomarker koji radi na principu proteina koji se veže na RNK (44). Melling i sur. su u studiji iz 2016. imunohistokemijski analizirali 12 427 uzoraka tkiva prostate na navedeni biomarker (69). Pokazalo se da normalno tkivo prostate ima blagu do umjerenu, većinom jezgenu, ekspresiju ELAVL1, dok tumorske stanice često pokazuju jaku jezgenu i citoplazmatsku ekspresiju ovog biomarkera. Ustanovljeno je da je jaka ekspresija ELAVL1 povezana s visokim Gleason stupnjem ( $P < 0,0001$ ), visokim pT stadijem ( $P < 0,0001$ ), pozitivnim limfnim čvorovima ( $P < 0,0001$ ) i biokemijskim recidivom definiranim porastom PSA ( $P < 0,0001$ ).

**Oncotype DX PCa assay** je genetski test koji se koristi za detaljniju podjelu karcinoma prostate niskog do nisko-srednjeg rizika (GS 6 ili GS 3+4 malog volumena) (44). Koristi 12 različitih gena koji se dovode u vezu s karcinomom, a rezultati se prikazuju kao genomski prostatični zbroj (GPS, od engl. *Genomic Prostatic Score*), koji govori o agresivnosti karcinoma prostate na individualnoj bazi. Genomski prostatični zbroj  $< 20$  govori u prilog indolentnijeg karcinoma prostate koji se može aktivno pratiti, dok nepovoljni GPS ukazuje na agresivniji karcinom koji bi trebalo aktivno liječiti (70). Svako povećanje navedenog zbroja za 20 predviđa agresivni oblik karcinoma prostate (OR 2,3; 95% CI: 1,5–3,7,  $P < 0,001$ ) i veći stadij bolesti (OR 1,9; 95% CI: 1,3–3,0,  $P = 0,003$ ) na patohistološkom nalazu po radikalnoj prostatektomiji (71).

**Prolaris score** je genetski test koji se temelji na ekspresiji mRNK 31 gena progresije staničnog ciklusa u odnosu na 15 protektivnih gena (44). Rezultati su prikazani u obliku

zbroja progresije staničnog ciklusa (CCP, od engl. *Cell Cycle Progression*). U studiji na 761 pozitivnom uzorku tkiva po biopsiji prostate, ustanovilo se da promjena za jednu jedinicu CCP skora nosi sa sobom HR 2,08 (95% CI:1,76 – 2,46,  $P < 10^{-13}$ ) za smrtnost od karcinoma prostate (72). Prognostička važnost navedenog skora, ustanovljena je i u studiji na 582 ispitanika (73). U univarijatnoj analizi CCP skor je bio snažan prediktor biokemijskog recidiva (HR po jedinici zbroja - 1,60, 95% CI 1,35–1,90,  $P = 2.4 \times 10^{-7}$ ), kao i u multivarijatnoj analizi (HR po jedinici zbroja - 1,47, 95% CI 1.23–1.76,  $P = 4.7 \times 10^{-5}$ ). Shore i sur. su u studiji publiciranoj 2016. ustanovili da upotreba navedenog testa značajno mijenja daljnje liječenje (74). Od 1206 ispitanika koji su zadovoljili uvjete za analizu, ovaj test je promijenio daljnje liječenje u njih 47,8%, od kojih je u 72,1% promjena bila u smislu redukcije liječenja, a u 26,9% u vidu dodatnog liječenja.

**ProMark** je tkivni biomarker koji se bazira na 8 proteinskih markera (75). Rezultat se izražava u obliku stupnja rizika u rasponu 0 - 1. Blume-Jensen i sur. su u validacijskoj studiji ustanovili da vrijednost  $\leq 0.33$  predviđa povoljan patohistološki nalaz u slučaju karcinoma prostate vrlo niskog (prediktivna vrijednost 95%) i niskog rizika (prediktivna vrijednost 81,5%), a vrijednost  $> 0.80$  ukazuje na nepovoljnu patologiju kod svih skupina rizika (prediktivna vrijednost 76,9%) prema NCCN (76). Ova studija je razdvojila povoljne od nepovoljnih patohistoloških nalaza (AUC 0,68;  $P < 0,0001$ ; OR 20,9). Isto tako, razdvojen je GS 6 od ostalih GS (AUC 0,65;  $P < 0,0001$ ; OR 12,95).

**Prostate Core Mitomic Test** je tkivni biomarker koji se temelji na RT-PCR-u mitohondrijske DNA (75). Robinson i sur. su u studiji na biopsijskim uzorcima tkiva 101 ispitanika koji su unutar godinu dana podvrgnuti ponovljenoj biopsiji, ustanovili da su osjetljivost i specifičnost ovog biomarkera 84%, odnosno 54% (AUC 0,749). Negativna prediktivna vrijednost je iznosila čak 91%. U 17 od 22 ispitanika biomarker je ukazao na prisutnost tumora koji nije detektiran biopsijom prostate godinu dana prije dijagnoze (77).

**PTEN/TMPRSS2:ERG** je tkivni biomarker koji se temelji na PTEN mutaciji te fuziji transkripcijskog faktora ERG i transmembranske proteaze, serina 2 (75). Ovo su najčešće genomske aberacije u bolesnika s karcinomom prostate (78). PTEN/TMPRSS2:ERG se koristi kod bolesnika s atipičnim patohistološkim nalazom biopsije prostate, u slučaju in situ neoplazije visokog stupnja te kod biopsijskog nalaza GS 3+3 i GS 3+4 u svrhu procjene rizika, odnosno odluke o aktivnom praćenju ili liječenju bolesnika (75). U retrospektivnoj studiji na 125 tkiva karcinoma prostate Yoshimoto i sur. su ustanovili povezanost karcinoma

prostate bez TMPRSS2:ERG fuzije i PTEN mutacije i povoljnog kliničkog tijeka bolesti (78). U multivarijantnoj analizi PTEN homozigotna delecija ( $P=0.013$ ) i istovremena TMPRSS2:ERG fuzija i PTEN delecija ( $P=0.036$ ) bili su povezani s recidivom bolesti. U 82 analizirana tkiva određena je učestalost TMPRSS2:ERG fuzije i/ili PTEN delecije te su karcinomi prostate grupirani u 3 prognostičke skupine na temelju biokemijskog recidiva. Najlošiju prognostičku skupinu činili su karcinomi s TMPRSS2:ERG fuzijom i PTEN delecijom (23/82, 28%), skupinu srednjeg rizika karcinomi s jednom od dvije navedene aberacije (35/82, 43%), a najpovoljniju prognostičku skupinu, oni bez navedenih aberacija (24/82, 29%).

#### 1.1.4 Patohistološka podjela karcinoma prostate prema Grade grupama

Godine 2014. postignut je konsenzus ISUP-a (od engl. *International Society of Urological Pathology*) o podjeli karcinoma prostate na temelju GS (od engl. *Gleason Score*) u 5 Grade grupa (79). Svrha nove klasifikacije ISUP 2014/WHO 2016 je uspostaviti točniju i jednostavniju podjelu karcinoma prostate te smanjiti broj pretjerano liječenih indolentnih karcinoma (80).

Podjela je izvršena na sljedeći način:

Grade grupa 1: GS (od engl. *Gleason Score*)  $\leq 6$

Grade grupa 2: GS (od engl. *Gleason Score*)  $3 + 4 = 7$

Grade grupa 3: GS (od engl. *Gleason Score*)  $4 + 3 = 7$

Grade grupa 4: GS (od engl. *Gleason Score*)  $4 + 4 = 8$ ,  $3 + 5 = 8$ ,  $5 + 3 = 8$

Grade grupa 5: GS (od engl. *Gleason Score*)  $9 - 10$

Prema novoj klasifikaciji više se ne opisuju nalazi *Gleason gradus* 1 i 2 na uzorku biopsije prostate, čiji se prognostički značaj i tako ne razlikuje od *Gleason gradus* 3 (81).

Prema novoj WHO klasifikaciji kribriiformne žlijezde uvijek pripadaju u *Gleason gradus* 4 (82), za razliku od prethodne WHO klasifikacije iz 2004 (83). Pokazalo se da je kribriiformna varijanta povezana s biokemijskim recidivom (84), metastaziranjem i mortalitetom od karcinoma prostate (85). Mucinozni karcinom ne bi trebalo uvijek svrstati u *Gleason gradus*

4, nego ovisno o tipu rasta žlijezda u odgovarajući *Gleason gradus*. Sada *Gleason gradus* 4 uključuje: kribriformne, fuzionirane, slabije formirane i glomeruloidne žlijezde. Također je preporučeno navesti postotak *Gleason gradus* 4 u GS 7, ukoliko on prevladava (82).

Također, pokazalo se da je GS 7 vrlo heterogena grupa, te da se nalaz GS7 (3+4) i GS 7 (4+3) značajno razlikuju (86). Bolesnici s karcinomom prostate GS 4+3, imaju tri puta veću smrtnost od onih s GS 3+4 (87). Karcinomi GS 9 i 10 su spojeni u istu kategoriju - *Grade grupa* 5 (82).

Podjela u 5 *Grade grupa* ima prognostičko značenje, što je potvrđeno u velikoj multiinstitucionalnoj studiji na više od >20 000 bolesnika po radikalnoj prostatektomiji (RP) (88). Navedena podjela ima genetsku i molekularnu podlogu (89). *Grade grupa* 1, kao najniži GS, ima i najbolju prognozu (88). Iz navedenog razloga, bolesnici kojima je dijagnosticiran karcinom prostate *Grade grupe* 1, uzevši u obzir i druge parametre (serumski PSA, klinički stadij, postotak tumora na nalazu biopsije), mogli bi biti kandidati za aktivno praćenje (80,82). Isto vrijedi i za neke bolesnike s dijagnozom karcinoma prostate *Grade grupe* 2 s niskim postotkom *Gleason gradus* 4 (90).

Novija studija na više od 330 000 bolesnika s karcinomom prostate ustanovila je da se na osnovu navedene podjele u *Grade grupe* može predvidjeti mortalitet od karcinoma prostate, neovisno o primljenoj terapiji i kliničkom stadiju bolesti (91).

### **1.1.5 TNM klasifikacija karcinoma prostate**

U Tablici 1. prikazana je TNM klasifikacija karcinoma prostate, napravljena prema TNM klasifikaciji malignih tumora Bierley i sur. (92).

T označava primarni tumor, N zahvaćenost limfnih čvorova, a M presadnice. Svrha klasifikacije je svrstavanje bolesnika u podskupine sa sličnom prognozom te prema tome i odgovarajućim liječenjem.

Razlikujemo klinički i patološki T stadij bolesti, ovisno o tome je li stadij određen na temelju kliničkog pregleda ili patohistološkog nalaza po operativnom zahvatu. Patološki T2a-c ne postoji, za razliku od kliničkog, već samo pT2.

**Tablica 1. TNM klasifikacija karcinoma prostate.**

| <b>T - primarni tumor</b>                        |  |
|--|--|
| <b>Tx</b>  | Primarni tumor se ne može odrediti.  |
| <b>T0</b>  | Nema dokaza o postojanju primarnog tumora.   |
| <b>T1</b>  | Klinički nepalpabilan tumor.   |
|  | T1a Tumor je slučajan nalaz u $\leq 5\%$ reseciranog tkiva.  |
|  | T1b Tumor je slučajan nalaz u $\geq 5\%$ reseciranog tkiva.  |
|  | T1c Tumor detektiran biopsijom prostate (zbog povišene razine PSA).  |
| <b>T2</b>  | Palpabilan tumor ograničen na prostatu.  |
|  | T2a Tumor zahvaća $\leq 1/2$ jednog lobusa prostate.   |
|  | T2b Tumor zahvaća $> 1/2$ jednog lobusa prostate, ali ne oba lobusa.   |
|  | T2c Tumor zahvaća oba lobusa prostate.   |
| <b>T3</b>  | Tumor se širi kroz kapsulu prostate <sup>1</sup> .   |
|  | T3a Ekstrakapsularno širenje (unilateralno ili bilateralno), uključujući mikroskopsku invaziju vrata mokraćnog mjehura.          |
|  | T3b Tumor zahvaća sjemeni/e mjehurić/e.  |
| <b>T4</b>  | Tumor je fiksiran ili zahvaća okolne strukture, osim sjemenih mjehurića: vanjski sfinkter, rektum, mišić levator i/ili zdjelicu. |
| <b>N - regionalni limfni čvorovi<sup>2</sup></b> |  |
| <b>Nx</b>  | Ne može se odrediti zahvaćenost limfnih čvorova.   |
| <b>N0</b>  | Bez presadnica u regionalne limfne čvorove.  |
| <b>N1</b>  | Presadnice u regionalnim limfnim čvorovima.  |



| M - Udaljene presadnice <sup>3</sup> |                                   |
|--------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>M0</b>                            | Bez udaljenih presadnica.         |
| <b>M1</b>                            | Udaljene presadnice.              |
|                                      | M1a Neregionalni limfni čvor/ovi. |
|                                      | M1b Kost/i.                       |
|                                      | M1c Drugo/a mjesto/a.             |

<sup>1</sup> Invazija apeksa ili kapsule prostate (bez proboja) se klasificira kao T2, a ne T3.

<sup>2</sup> Presadnice koji nisu veće od 0,2 cm mogu se klasificirati kao pNmi.

<sup>2</sup> T2a do c postoji samo za klinički T2 (cT2). Patološki samo pT2 postoji.

<sup>3</sup> U slučaju više od jedne presadnice, koristi se najveća kategorija (M1c).

Izvor: Brierley J, Gospodarowicz MK (Mary K., Wittekind C (Christian). *TNM classification of malignant tumours*. 253 p.

## 1.2 Štitnjača

### 1.2.1 Normalna funkcija štitnjače

Štitnjača je endokrini žlijezda, smještena na prednjoj strani vrata ispred grkljana. Podijeljena je u 2 lobusa, lijevi i desni, koji su međusobno povezani istmusom.

Tkivo štitnjače je građeno od vezivne strome i specifičnog žljezdanog parenhima koji se sastoji od folikula. Oni sadrže koloid okružen epitelnim folikularnim stanicama (93). U koloidu nastaju hormoni trijodtironin i tiroksin, čije je stvaranje regulirano povratnom spregom preko hormona hipofize tireotropina - TSH (od engl. *Thyroid-Stimulating Hormone*) i hipotalamičkog tireotropin-oslobađajućeg hormona - TRH (od engl. *Thyrotropin-Releasing Hormone*) (94).

Tireotropin se veže za TSH receptore na folikularnim stanicama. Njegovo vezanje dovodi do aktivnog transporta iona jodida ( $I^-$ ) iz krvotoka u citosol folikularne stanice, putem natrij jodidnog simportera (95). Navedeno rezultira puno većom koncentracijom iona joda u folikularnoj stanici u usporedbi s koncentracijom u krvi. Ioni jodida ( $2 I^-$ ) zatim podliježu oksidaciji uz djelovanje enzima tireoidne peroksidaze (TPO) te nastaje jod ( $I_2$ ), koji prelazi iz folikularne stanice u koloid. Unutar koloida, enzimi peroksidaze vežu jod za aminokiselinu tirozin na molekuli tireoglobulina (96). Na taj način nastaju monojodtirozin i dijodtirozin, čijim vezanjem dobivamo hormone trijodtironin ( $T_3$ ) i tetrajodotironin, odnosno tiroksin ( $T_4$ ). Navedeni hormoni vezani su na tireoglobulin. Djelovanjem TSH dolazi do endocitoze koloida u folikularne stanice, gdje lizosomalni enzimi odvajaju tireoglobulin, oslobađajući slobodni  $T_3$  i  $T_4$ , koji zatim difundiraju u krvotok. U krvi manje od 1%  $T_3$  i  $T_4$  ostaje u slobodnom obliku (fT3, od engl. *free T3*, fT4, od engl. *free T4*), u kojem može prijeći membrane stanica. Preostalih više od 99% je vezano za tiroksin vezujući globulin (TBG, od engl. *Thyroxine Binding Globuline*), albumin i druge plazmatske proteine, kao što su transtiretin i HDL (97). Kada se snizi koncentracija slobodnih hormona, vezani  $T_3$  i  $T_4$  se oslobađaju i prelaze membrane ciljnih stanica u kojima se oslobađanjem jednog atoma joda  $T_4$  može konvertirati u daleko potentniji  $T_3$  (98).

Sinteza hormona ovisi o dovoljnoj količini i urednom metabolizmu joda, urednoj sintezi proteina tireoglobulina, urednoj funkciji enzima te funkcioniranju osovine hipotalamus – hipofiza - štitnjača.

### **1.2.1.1 Tireotropin (TSH)**

Tireotropin je hormon koji se izlučuje iz prednjeg dijela hipofize, a njegovo izlučivanje stimulira TRH iz prednjeg dijela hipotalamusa. S druge strane, hormoni štitnjače, smanjuju sintezu i izlučivanje TSH i TRH. TSH se sastoji se od 2 podjedinice, specifične  $\beta$  podjedinice i  $\alpha$  podjedinice koja je zajednička glikoproteinskim hormonima (99). Tireotropin vezanjem na specifične receptore na tireocitima potiče sintezu i sekreciju T3 i T4.

### **1.2.1.2 Tiroksin (T4) i trijodtironin (T3)**

Hormoni štitnjače utječu na metabolizam, termogenezu, rast, razvoj, funkciju kardiovaskularnog, središnjeg živčanog, reproduktivnog i drugih sustava. Djeluju prvenstveno genomski preko nuklearnih receptora  $THR\alpha$  i  $THR\beta$  koji su kodirani genima za  $THR\alpha$  smještenim na dva različita kromosoma (99,100).  $TR\alpha$  pokazuju dominantnu ekspresiju u mozgu, dok  $TR\beta$  dominiraju u bubrezima i jetri gdje djeluju na metabolizam lipida te smanjuju serumsku koncentraciju lipoproteina i triglicerida (101,102). Međutim, hormoni štitnjače imaju i negenomsko djelovanje preko membranskih receptora na integrinu  $\alpha_v\beta_3$  koji prenose signal na MAPK (ERK1/2) i djeluju na metabolizam proteina, staničnu proliferaciju i angiogenezu (103).

Tiroksin se sintetizira u potpunosti unutar štitnjače i djeluje kao prohormon za sintezu T3, dok se samo 20% T3 hormona sintetizira u štitnjači, a ostatak nastaje monodejodinacijom na periferiji (104). Dejodinacija se odvija putem selenoenzima - dejodinaze tip 1 (D1), dejodinaze tip 2 (D2) i dejodinaze tip 3 (D3).

Dejodinaza tip 1, koja se nalazi u jetri, bubregu, štitnjači i hipofizi te D2 iz SŽS-a (središnjeg živčanog sustava), prednjeg dijela hipofize, smeđeg masnog tkiva i placente, djeluju na konverziju T4 u T3 (104–106). S druge strane D3 iz SŽS-a, placente, kože i fetalnog tkiva uzrokuje konverziju T4 u inaktivni rT3 (reverzni trijodtironin), kao i inaktivaciju T3 u T2 (3,5-dijodo-L-tironin) (105).

Međutim, osim dejodinacije, na metabolizam hormona štitnjače djeluje i konjugacija sa sulfatnom i glukuronskom kiselinom, pospješujući njihovu bilijarnu i urinarnu ekskreciju (104,107) te dekarboksilacija i deaminacija koje konvertiraju T3 i T4 u triiodotirooctenu i tetrajodotirooctenu kiselinu (104).

Djelovanje hormona štitnjače u ciljnim tkivima regulirano je njihovim ciljnim receptorima, te

transporterima, kao što su OATPs, MCT te transporteri aminokiselina i žučnih kiselina (100).

## 1.2.2 Hipotireoza

Hipotireoza je poremećaj metabolizma najčešće uzrokovan smanjenom koncentracijom hormona štitnjače u krvi. To je ujedno i najčešći poremećaj funkcije štitnjače. Iznimno, koncentracije hormona štitnjače mogu biti u granicama referentnih vrijednosti ili povišene, a poremećaj je na razini receptora ili drugdje u stanici. Hipotireoza također rijetko može biti uzrokovana bolestima hipofize (sekundarna), što rezultira smanjenom serumskom koncentracijom tireotropina i posljedično smanjenom produkcijom hormona štitnjače. Vrlo rijetko, hipotireoza može biti i posljedica bolesti hipotalamusa (tercijarna), što rezultira smanjenom serumskom koncentracijom TRH i posljedičnom smanjenom produkcijom TSH i hormona štitnjače. Sekundarna i tercijarna hipotireoza zovu se još i centralna hipotireoza (108). Karakterizirane su niskom koncentracijom TSH u serumu.

Najčešći uzrok hipotireoze u zemljama s dostatnim unosom joda je Hashimotov tireoiditis, kronična autoimuna bolest štitnjače (109). Hipotireozu može uzrokovati i radioaktivni jod I-131 koji se daje u terapijske svrhe u liječenju hipertireoze, operacije štitnjače, vanjsko zračenje vrata, neki lijekovi (tionamidi, amiodaron, litij, jod, interferon, sunitinib..), jodni kontrasti, i dr. Subakutni, tihi i postporođajni tireoiditis uzroci su prolazne hipotireoze (110).

Hipotireoza također može biti uzrokovana i manjkom joda u prehrani, a može biti i prirođena (poremećaj enzima u metabolizmu hormona, ageneza štitnjače...) (111).

Uvođenje visoko osjetljivih testova za određivanje TSH u serumu dovelo je do dijagnoze subkliničkih poremećaja funkcije štitnjače. Subklinička hipotireoza je stanje blago povišene serumске razine TSH uz normalnu koncentraciju fT4 u serumu (112).

Rizični čimbenici za hipotireozu su starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza na bolesti štitnjače, pozitivna osobna anamneza na druge autoimune bolesti (dijabetes tip 1, celijakija, Adisonova bolest i dr.). Hipotireoza je također češća u žena, nakon liječenja radioaktivnim jodom, zračenja vrata, operacija štitnjače, za vrijeme trudnoće i poslije poroda.

Simptomi i znakovi koji se javljaju su posljedica usporenog metabolizma: dobivanje na tjelesnoj masi, slabost, pospanost, depresija (113), iregularne mjesečnice (114), konstipacija, pojačana osjetljivost na hladnoću, suhoća kože, promukao glas (115), suhoća kose (116), pojačano opadanje kose, tanki izbrazdani nokti (117), parestezije, bradikardija (118), usporeni

pokreti (119), usporen govor (120), hiporefleksija, oslabljeno pamćenje (121), anemija (122), neplodnost (123,124), gušavost (125), hiperlipidemija (126), edemi i miksedemska koma u najgorim slučajevima (127). U novorođene bebe može uzrokovati mentalnu i fizičku retardaciju, ukoliko se ne liječi unutar prvih tjedana života. U terapijske svrhe uzimaju se hormoni štitnjače.

### 1.2.3 Hipertireoza

Hipertireoza je poremećaj metabolizma uzrokovan povišenom koncentracijom hormona štitnjače u krvi. Najčešći uzrok hipertireoze je Graves - Basedowljeva bolest, autoimuna bolest štitnjače (128). Osim toga, hipertireoza može biti uzrokovana toksičnim adenomom, multinodoznom toksičnom strumom, subakutnom upalom štitnjače, postpartalnim tireoiditisom (110), unosom jodom (129), nekim lijekovima (130). Hipertireoza vrlo rijetko može biti uzrokovana bolestima hipofize (sekundarna), što rezultira povišenom serumskom koncentracijom tireotropina i posljedično povećanom produkcijom hormona štitnjače. Izuzetno rijetko, hipertireoza je posljedica bolesti hipotalamusa (tercijarna), što dovodi do povećane produkcije TRH te posljedično povišene serumske koncentracije TSH i hormona štitnjače. Sekundarna i tercijarna hipertireoza zovu se još i centralna hipertireoza (131).

Osim toga, često detektiramo i subkliničku hipertireozu, kada je TSH snižen, a hormoni štitnjače su uredni.

Rizični čimbenici za hipertireozu su: pozitivna obiteljska anamneza (posebno u slučaju Graves - Basedowljeve bolesti), pozitivna osobna anamneza na autoimune bolesti, kao što su dijabetes tip 1, perniciozna anemija i primarna adrenalna insuficijencija. Hipertireoza je također češća u žena.

Simptomi i znakovi hipertireoze su posljedica ubrzanog metabolizma i djelovanja protutijela - gubitak na tjelesnoj težini usprkos pojačanom apetitu, anksioznost (132), drhtanje ruku, srčane aritmije (133), tahikardija (134), hipertenzija (134), gubitak kose (135), topla i stanjena koža (136), prekomjerno znojenje (137), pojačana crijevna peristaltika (138), mišićna slabost i dispneja (139), osteoporoza (138), neredovite ili izostale mjesečnice u žena (140), oftalmopatija u slučaju Graves - Basedowljeve bolesti (141)...

Liječenje ovisi o uzroku hipertireoze. U obzir dolaze antitireoidni lijekovi, radioaktivni jod - 131 ili kirurško liječenje (142).

### 1.3 Uloga hormona štitnjače i tireotropina u nastanku karcinoma

Hormone štitnjače se obično prepoznaje u nastanku hipotireoze i hipertireoze. Međutim, hormoni štitnjače i njihovi receptori imaju ulogu i u karcinogenezi.

Geni THRA na kromosomu 17 i THRB na kromosomu 3, kodiraju TR $\alpha$  i TR $\beta$  jezgrene receptore (143). Postoji više izoformi obje vrste receptora, od kojih su najpoznatiji TR $\alpha$ 1 i TR $\alpha$ 2 te TR $\beta$ 1 i TR $\beta$ 2. T3 se veže snažnim afinitetom za sve navedene receptore, osim TR $\alpha$ 2, i to 10-15 puta jače nego T4 (144). Vezanjem za navedene receptore on uzrokuje transkripciju ciljnih gena i to je poznato kao *klasični* model indukcije gena. Međutim, hormoni i njihovi receptori djeluju i drugim mehanizmom, poznatim kao *neklasični* model. Vezanjem hormona na TR $\beta$  može se aktivirati put fosfatidilinozitol-3-kinaze (PI3K) kroz fosforilaciju Akt/PKB (Akt/protein kinaza B) što zatim dovodi do ekspresije ciljnih gena, a neovisno je o vezanju TR $\beta$  receptora za DNA (145). Sličan učinak ima vezanje i na TR $\alpha$ 1 receptore (146). Osim navedenog djelovanja putem jezgrenih receptora, hormoni štitnjače djeluju i putem membranskog proteina,  $\alpha\beta$ 3 integrina, koji putem S1 i S2 podjedinice veže hormone štitnjače (144,145). T3 se veže na S1 podjedinicu i dovodi do aktivacije PI3K, a S2 podjedinica veže na sebe T4 i manjim dijelom T3 te aktivira put ERK1/2 (144). Kompleksan način djelovanja hormona štitnjače može igrati ulogu u razvoju raznih tumora.

Studija na humanim fibroblastima je pokazala da T3 najveći utjecaj ima na indukciju gena za AKR1C1–3 (aldo-keto reduktaze 1-3) (147). Oni su dijelom odgovorni za agresivnost karcinoma prostate zbog povećane konverzije adrenalnih androgena u testosteron (101,105). AKR1C3 smanjuje koncentraciju  $\Delta^4$ -androgen-3,17-diona u korist testosterona, AKR1C2 snižava razinu 5 $\alpha$ -dihidrotosterona, a AKR1C1 stimulira proizvodnju 3 $\beta$ -androstenediola (148).

Onkogeni put PI3K, koji je često mutiran u stanicama tumora, ubrzava rast stanica i inhibira apoptozu. Između ostalog, on se aktivira hormonima štitnjače putem TR $\alpha$  i TR $\beta$  jezgrenih receptora te S1 podjedinice  $\alpha\beta$ 3 integrina (149). Putem PI3K, T3 također inducira ekspresiju  $\alpha$  podjedinice transkripcijskog faktora HIF1, i njegovih ciljnih gena (GLUT)1, PFKP i (MCT)4 (150). Produkti ovih gena imaju važnu ulogu u staničnom glukoznom metabolizmu. Povišene razine HIF-1 u su povezane s mortalitetom bolesnika i rastom tumora, a ciljni geni HIF-1 dovode se u vezu s važnim aspektima biologije tumora, od angiogeneze i adaptacije na hipoksiju do metastaziranja (151). HIF-1 inhibitori su s druge strane pokazali antitumorski učinak (152). HIF-1 $\alpha$  se pokazao kao važan transkripcijski faktor u biologiji tumora dojke i

prostate (153).

Hormoni štitnjače, djelujući preko S2 podjedinice  $\alpha\beta 3$  integrina te aktivirajući ERK1/2 put, mogu inducirati faktor rasta fibroblasta 2 te djelovati proangiogenetski (154).

Navedene *in vitro* studije, idu u prilog studijama na bolesnicima koji boluju od raznih tumora, pa tako i karcinoma prostate.

Ustanovljeno je da su koncentracije T3 hormona veće kod bolesnika s BPH (benignom hiperplazijom prostate) i karcinomom prostate, u odnosu na zdravu skupinu ispitanika (155). Osim toga, Lehrer i sur. su ustanovili da su veće koncentracije T3 povezane s uznapredovalim kliničkim stadijem bolesti i rizikom od recidiva bolesti (156). U istraživanju je sudjelovalo 68 bolesnika s karcinomom prostate, koji su podijeljeni u tri skupine prema riziku od recidiva. Skupina s niskim rizikom od recidiva definirana je serumskom vrijednošću PSA <10, stadijem  $\leq T2a$  ili GS  $\leq 6$ , skupina srednjeg rizika obuhvaćala je ispitanike sa serumskim PSA 10–15, stadijem  $\leq T2b$  ili GS 7, a visokorizična skupina je definirana sa serumskim PSA >15, stadijem T2c ili T3 te GS >7. Ustanovljene su statistički značajno veće serumske koncentracije T3 hormona u visokorizičnoj skupini, u usporedbi sa skupinom srednjeg (P=0,013) i niskog rizika od recidiva (P=0,041).

Mondul i sur. su u prospektivnoj studiji iz 2012. u kojoj su sudjelovala 402 bolesnika s karcinomom prostate, ustanovili povezanost većih serumskih koncentracija TSH i hipotireoidnog stanja sa smanjenim rizikom od obolijevanja od karcinoma prostate (157). Naime, bolesnici u hipotireozu, imali su manji rizik od obolijevanja od karcinoma prostate, u usporedbi s eutireoidnim bolesnicima (OR=0,48, 95% CI: 0,28–0,81, P=0,006).

Prospektivna studija iz 2017. na populaciji zapadne Australije, u skladu s prije navedenim, potvrdila je da su manje serumske koncentracije TSH i veće koncentracije fT4 povezane s povećanim rizikom od obolijevanja od karcinoma prostate (158). U studiji je sudjelovalo 3649 ispitanika koji su praćeni tijekom 20 g, od kojih je u njih 126 dijagnosticiran karcinom prostate. Veće serumske koncentracije TSH povezane su s manjim rizikom od obolijevanja od karcinoma prostate, i to za čak 30% na svakih 1 IU/L (HR: 0,70, 95% CI: 0,55-0,90, P=0,005). Isto tako, veće koncentracije fT4 su povezane s povećanim rizikom od obolijevanja od karcinoma prostate (HR: 1,11 na povećanje od 1 pmol/L, 95% CI: 1,03-1,19, P=0,009).

Hellevik i sur. su u velikoj prospektivnoj studiji iz 2009. u kojoj je sudjelovalo gotovo 30 000

ispitanika, koji su podijeljeni u 5 skupina prema serumskoj koncentraciji TSH (jedna skupina s TSH ispod donje granice referentnih vrijednosti, 3 skupine s TSH unutar referentnih vrijednosti i jedna skupina s TSH iznad gornje granice referentnih vrijednosti), ustanovili da ispitanici u stanju hipertireoze imaju veći rizik za razvoj karcinoma nego ispitanici u bilo kojoj drugoj skupini, i to uglavnom na račun karcinoma kolona, prostate, pluća i dojke (159). Osim toga, ispitanici u stanju hipertireoze, imali su daleko veći rizik za obolijevanje od karcinoma prostate (HR 1,97; 95% CI: 1,04-3,76) od eutireoidnih bolesnika. Štoviše, ustanovljena je povezanost ovisna o dozi, odnosno serumskoj koncentraciji hormona te je svaki pad TSH koncentracije bio povezan s dodatnim rizikom za obolijevanje od karcinoma.

Istraživanja na animalnim modelima idu u prilog prethodno navedenim studijama na ispitanicima s karcinomom prostate. Istraživanje iz 1999., na miševima kojima su inokulirane stanice karcinoma prostate PC-3, ukazuje na povezanost hipotireoidnog stanje i manjeg rasta tumora (160). Miševi koji su bili na terapiji propiltiouracilom (PTU) imali su značajno manju tumorsku masu, od miševa koji nisu dobili navedenu terapiju. U skladu s navedenim rezultatima je i istraživanje Theodossiou i sur. iz 2000. godine (161). Stanice karcinoma prostate PC-3 i DU 145 imale su brži rast u skupini miševa u eutireozu, u usporedbi sa skupinom miševa u hipotireozu. Naime, nakon mjesec dana, eutireoidni miševi imali su volumenom dvostruko veće tumore.

*In vitro* istraživanje Zhanga i sur. iz 2016., ukazalo je na prometastatski učinak tiroksina i blokirajući učinak tetrajodoctene kiseline na stanice karcinoma prostate (162). Naime, T4 je putem MAPK/ERK stimulirao migraciju stanica i istovremeno djelovao antiapoptotski, dok je tetrajodoctena kiselina, kompetitivni antagonist tiroksina, blokirala navedeni učinak.

Što se tiče drugih vrsta karcinoma, kao što je karcinom dojke, Cristofanilli i sur. su u retrospektivnoj studiji iz 2005. ustanovili da je bolesnicama u hipotireozu, karcinom dojke dijagnosticiran u kasnijoj životnoj dobi i ranijem stadiju bolesti, u usporedbi s eutireoidnim bolesnicama (163). Osim toga, bolesnice u hipotireozu su češće imale manji tumor, promjera do 2 cm, i češće su bile bez znakova limfogenog širenja bolesti. Rezultati ove studije ukazuju da bolesnice s dijagnozom primarne simptomske hipotireoze imaju manje šanse za dijagnozu invazivnog karcinoma dojke, za razliku od bolesnica u eutireozu. Utvrđeni rizik je manji za čak 61%. Isto tako, bolesnice s invazivnim karcinomom dojke, ali u hipotireozu, imaju veće šanse za manje agresivnu bolest i indolentnije ponašanje tumora. Osim toga, utvrđeno je da bolesnice u stanju hipotireoze imaju manje hormonski negativnih tumora, ali



razlika nije bila statistički značajna.

Tosovic i sur. su u prospektivnoj studiji publiciranoj 2010. pratili 2 696 žena tijekom 19,3 godina i ustanovili povezanost većih serumskih koncentracija T3 i rizika za obolijevanje od karcinoma dojke kod postmenopauzalnih žena (164). Također je utvrđeno da je povezanost ovisna o dozi, odnosno s porastom serumske koncentracije T3, raste i rizik od obolijevanja od karcinoma dojke. Relativni rizik je bio veći kod žena koje su imale serumsku koncentraciju T3 u drugoj (3,26; 0,96 – 11,1), trećoj (5,53; 1,65 – 18,6) i četvrtoj (6,87; 2,09 – 22,6) kvartili, u usporedbi s onima koje su imale koncentraciju T3 u prvoj kvartili ( $P < 0,001$ ).

Angelousi i sur. su u novijoj studiji iz 2017. ustanovili da su serumske koncentracije slobodnog tiroksina statistički značajno veće u populaciji žena s karcinomom dojke te da je stanje hipotireoze povezano s manjom incidencijom metastaziranja u limfne čvorove (165).

Shoemaker i sur. su u studiji na animalnom modelu, ustanovili povezanost lijekovima inducirane hipotireoze i manjeg rasta adenokarcinoma dojke, kao i produljenog preživljenja (166). Skupina miševa koja je dobivala PTU od 14. dana po implantaciji tumorskih stanica do 48. dana, imala je značajno manju tumorsku masu ( $8,3 \pm 5,1 \text{ cm}^3$ ), u odnosu na skupinu miševa koji nisu bili pod terapijom PTU ( $17,6 \pm 8,2 \text{ cm}^3$ ). U skladu s tim, i preživljenje je bilo značajno duže u skupini miševa pod terapijom ( $58,9 \pm 24,7$  dana), u odnosu na skupinu miševa koji su bili bez navedene terapije ( $42,7 \pm 10,4$  dana).

Martínez-Iglesias i sur. su u studiji iz 2009. proučavali utjecaj hipotireoze inducirane metimazolom na progresiju i metastaziranje karcinoma dojke te su dobili kontradiktorne rezultate (167). Stanje hipotireoze je bilo značajno povezano sa smanjenjem tumorske mase, Ki67 indeksa te povećanjem nekroze tumora. S druge strane, lokalna invazivnost i metastaziranje su također bili češći u skupini miševa u hipotireozu, u odnosu na skupinu eutireoidnih miševa.

*In vitro* studija iz 1978., na stanicama karcinoma dojke, ukazuje na proliferativni učinak trijodtironina putem nuklearnih receptora za hormone štitnjače (168).

Do zanimljivog su zaključka došli Hall i sur. proučavajući učinak trijodtironina i 17beta-estradiola (E2) na stanice karcinoma dojke MCF-7 i T47-D. Ustanovili su da T3 potiče proliferaciju navedenih stanica putem estrogenskih receptora, ali i pojačava učinak E2 na T47-D stanice (169).

Flamini i sur. u novijoj studiji iz 2017. došli su do zaključka da T3 stimulira migraciju stanica

putem  $\alpha\beta3$  integrina (170).

*In vivo* studija na Erlichovu tumoru je pokazala da stanje hipertireoze stimulira rast tumora (171).

Što se tiče karcinoma grlića maternice, *in vitro* istraživanja su pokazala da T4 inducira mitogen-aktivirajuću protein kinazu (MAPK) putem membranskih receptora te na taj način djeluje protumorski (172,173).

Provedeno je više *in vivo* i *in vitro* istraživanja na hepatomu.

Mishkin i sur. su u studiji na animalnom modelu ustanovili povezanost hipotireoze inducirane terapijom  $^{131}\text{I}$  i smanjenog rasta hepatoma, manjeg širenja tumora te produljenog preživljenja (174). Miševi su bili podijeljeni u 3 skupine, ovisno o vremenu indukcije hipotireoze propiltiouracilom, jodom  $^{131}\text{I}$  ili tireoidektomijom. U prvoj skupini miševa, gdje je hipotireoza inducirana 2 tjedna po implantaciji tumora, ustanovljen je manji rast tumora, smanjenje broja i veličine plućnih metastaza te produljeno preživljenje za čak 70-80%, u odnosu na kontrolnu skupinu eutireoidnih miševa. U drugoj skupini, gdje je hipotireoza inducirana 6 tjedana po implantaciji tumora, detektiran je manji rast tumora za 39%, smanjenje broja i veličine plućnih metastaza za oko 80% te produljeno preživljenje za 35%, u odnosu na eutireoidne miševe. U trećoj skupini, hipotireoza je inducirana jodom  $^{131}\text{I}$  11 tjedana po implantaciji tumora. Reduciran je rast tumora za 19%, broj plućnih metastaza za 72%, njihova veličina za 50%, a preživljenje je produljeno za 17%, u odnosu na skupinu eutireoidnih miševa.

U *in vitro* istraživanju na stanicama hepatoma, Chen i sur. su ustanovili da T3 potiče migraciju i invaziju tumorskih stanica putem receptora za hormone štitnjače (175). Do sličnog su zaključka došli Chung i sur. u novijem istraživanju publiciranom 2015., gdje je također ustanovljeno da je T3 promotor stanične migracije i invazije (176).

Kumar i sur. su u studiji na animalnom modelu istraživali utjecaj tiroksina na rast i metastaziranje sarkoma i fibrosarkoma (177). Masa tumora i metastatski indeks su bili značajno veći u skupini miševa na terapiji tiroksinom, za razliku od kontrolne skupine koja nije primala tiroksin. Naime, u kontrolnoj skupini miševa s implantiranim sarkomom, 14 dana po zahvatu, izmjerena je prosječna masa tumora od 582 +/- 60 mg, detektirano je metastaziranje u poplitealne limfne čvorove u 57% slučajeva, a metastaziranje u timus u 5% slučajeva. S druge strane, u skupini miševa tretiranih tiroksinom, prosječna tumorska masa iznosila je 808 +/- 56 mg ( $P < 0,001$ ), poplitealne metastaze detektirane su u 90% slučajeva, a

metastaze u timus u 35% slučajeva. Sličan rezultat dobiven je u drugom modelu s Lewis fibrosarkomom, kada se učinak tiroksina promatrao 28. dan po implantaciji tumora. Masa tumora u kontrolnoj skupini bila je 385 +/- 26 mg, a metastatski indeks je iznosio 30 +/- 25, dok je u tiroksinom tretiranoj skupini masa tumora bila 694 +/- 25 mg ( $P < 0,005$ ), a metastatski indeks 84 +/- 29 ( $P < 0,001$ ). U skladu s tim, terapija s  $^{131}\text{I}$ , odnosno posljedična hipotireoza, imala je suprotan učinak te je dovela do manjeg rasta tumora, kao i nižeg metastatskog indeksa.

Publicirano je i više studija o utjecaju hormona štitnjače na karcinom pluća. Hercbergs i sur. su u retrospektivnoj studiji na 1979 ispitanika s karcinomom pluća ustanovili da je primarna hipotireoza povezana s indolentnijim tijekom bolesti (178). Ispitanici s AJCC stadijima bolesti 1-4 u stanju hipotireoze imali su medijan preživljenja 14,5 mj, za razliku od ispitanika u eutireozi čiji je medijan preživljenja bio 11,1 mj ( $P = 0,014$ ). Uzevši u obzir samo ispitanike sa stadijem 4 bolesti, medijan preživljenja ispitanika u hipotireozi bio je 11 mj, za razliku od eutireoidnih ispitanika, čiji je medijan bio 5 mj ( $P = 0,0018$ ). U ispitanika u hipotireozi, karcinom pluća je dijagnosticiran u kasnijoj životnoj dobi (medijan 73 g), za razliku od eutireoidnih ispitanika (medijan 64 g) ( $P = 0,0006$ ).

U retrospektivnoj studiji na 7338 žena Goldman i sur. su zabilježili statistički značajno povećanje smrtnosti od karcinoma pluća među ženama u stanju hipertireoze ( $\text{SMR} = 2,2$ , 95% CI 1,3-3,5) (179).

Kinoshita i sur. su u studiji na animalnom modelu ustanovili da T4 stimulira rast stanica Lewis karcinoma pluća 3LL, kao i njihovo metastaziranje (180). Carmona-Cortés i sur. su u drugom istraživanju na stanicama 3LL došli do istog zaključka što se tiče rasta tumora (181). Štoviše, ustanovili su da T4 također stimulira i angiogenezu. U skladu s navedenim, Theodossiou i sur. su došli do zaključka da hipotireoza smanjuje rast adenokarcinoma pluća (160). Naime, tumori pluća u skupini miševa koji su bili pod terapijom PTU (u stanju hipotireoze), značajno su sporije rasli od tumora u skupini miševa u eutireozi ili hipertireozi. U skladu s tim, nakon ukidanja PTU terapije, tumori su počeli brže rasti.

Djelovanje hormona štitnjače na rast tumora i angiogenezu uvidjelo se i u istraživanju iz 2012. na stanicama karcinoma pluća - NSCLC H1299 (182). Istraživanje je učinjeno na stanicama tumora *in vitro*, tumorskim stanicama na pilećoj korioalantoijskoj membrani te stanicama tumora implantiranim u miša. Pokazalo se da hormoni štitnjače potiču rast stanica NSCLC H1299, kao i angiogenezu, te da se navedeni efekti blokiraju protutijelima na integrin

$\alpha\beta3$  te tetrajodotirooctenom kiselinom (tetrac), što govori da je njihovo djelovanje ovisno o navedenom integrinu. Meng i sur. su u istraživanju na stanicama NSCLC NCI-H522 i mikrokarcinoma pluća NCI-H510A također ustanovili da hormoni štitnjače T3 i T4 djeluju proliferativno putem  $\alpha\beta3$  integrina (183). Lin i sur. su u istraživanju na stanicama NSCLC H522 došli do zaključka da T4 inducira ekspresiju HIF-1 $\alpha$ , koji ima važnu ulogu u karcinogenezi (184).

*In vivo* studije na karcinomu želuca su dodatno potvrdile protumorski učinak hormona štitnjače. Iishi i sur. su u studiji na animalnom modelu ustanovili da hipertireoza povećava incidenciju karcinoma želuca (185).

Liu i sur. su *in vitro* studiji na stanicama karcinoma želuca MKN28 došli do zaključka da T3 putem Akt inducira VEGF i HIF1 $\alpha$  (186).

Slično je ustanovljeno i u studijama na karcinomu štitnjače.

Novija studija iz 2018. je ukazala na povezanost obolijevanja od karcinoma štitnjače i redovnog uzimanja nadomjesne terapije tiroksinom u hipotireoidnih bolesnika (OR 8,68; 95%CI, 4,34-17,34) (187).

S druge strane, Diessl i sur. su u retrospektivnoj studiji publiciranoj 2012. ustanovili da su veće serumske koncentracije fT3 povezane s kraćim preživljenjem oboljelih od karcinoma štitnjače (188). U studiji je sudjelovalo 157 bolesnika s diferenciranim karcinomom štitnjače koji su razvili udaljene metastaze. Bolesnici sa serumskom koncentracijom fT3 >7 pmol/L (N=24), imali su statistički značajno kraće preživljenje, od bolesnika s koncentracijom fT3  $\leq$ 7 pmol/L (N=133) (P=0,001).

Yalcin i sur. su u istraživanju publiciranom 2010. ustanovili blokirajući učinak Tetraca, kompetitivnog analoga tiroksina, na stanice folikularnog karcinoma štitnjače FTC-236 (189). Tetrac je učinkovito blokirao rast stanica folikularnog karcinoma štitnjače čime se nameće njegova potencijalna uloga u terapiji navedenog karcinoma. Slično je istraživanje napravljeno na stanicama medularnog karcinoma štitnjače čime se pokazao blokirajući učinak Tetraca na rast i angiogenezu navedenog tumora (190).

Publicirane su brojne studije o pozitivnoj povezanosti hipotireoze inducirane inhibitorima tirozin-kinaze (TKI, od engl. *Tyrosine Kinase Inhibitors*) i preživljenja onkoloških bolesnika. Naime, inhibitori tirozin kinaze vrlo često kao nuspojavu imaju hipotireozu, pogotovo u slučaju sunitiniba, gdje je hipotireoza utvrđena u 14–85% bolesnika (191).

Bilen i sur. su u novijoj retrospektivnoj studiji iz 2016. na bolesnicima koji su primali TKI za različite vrste tumora (dojke, kolorektalni karcinom, melanom, NSCLC, gušterače, i dr) ustanovili da je novostečena hipotireoza povezana s pozitivnim odgovorom na terapiju (192). U istraživanju je sudjelovalo 197 ispitanika, od kojih je 52 (26%) razvilo hipotireozu. Pozitivan odgovor na terapiju zabilježen je u 50% hipotireoidnih, za razliku od samo 34% eutireoidnih ispitanika.

Što se tiče karcinoma bubrega, objavljene su brojne studije koje ukazuju na povoljni učinak hipotireoze u oboljelih od navedenog karcinoma.

Wolter i sur. su u studiji iz 2008. ustanovili pozitivnu povezanost sunitinibom inducirane hipotireoze i ukupnog preživljenja (OS) te preživljenja bez progresije bolesti (PFS, od engl. *Progression-Free Survival*) u oboljelih od karcinoma bubrega (193). U navedenom istraživanju 28 od 40 ispitanika je razvilo hipotireozu i njihov OS je bio duži (18,2 mj; 95%CI: 7,5-22,3), nego kod ostalih 12 eutireoidnih ispitanika (6,6 mj; 95%CI: 3,3-7,9, long rank  $P=0,13$ ). PFS je u ispitanika u hipotireozu također bio duži (10,3 mj; 95%CI: 5,0-18,4), nego u eutireoidnih ispitanika (3,6 mj; 95%CI: 2,3-6,0, long rank  $P=0,047$ ).

U prospektivnoj studiji Schmidingera i sur. sudjelovalo je 87 ispitanika s karcinomom bubrega koji su bili pod terapijom sunitinibom i sorafenibom. Od 87 ispitanika, njih 30 je kroz 2 mj. razvilo subkliničku hipotireozu (194). Stopa remisije je bila statistički značajno veća u skupini ispitanika u hipotireozu (28.3%) u odnosu na ispitanike u eutireozu (3.3%,  $P<0,001$ ). Medijan preživljenja je također bio duži; 13,9 mj u ispitanika u hipotireozu, dok u eutireoidnih nije dosegnut (HR 0,35; 95% CI: 0,14-0,85,  $P = 0,016$ ). U multivarijatnoj analizi subklinička hipotireoza bila je nezavisni prediktor preživljenja (HR 0,31;  $P=0,014$ ).

Riesenbeck i sur. su u prospektivnoj studiji na 66 ispitanika s metastatskim karcinomom bubrega, ustanovili pozitivnu povezanost hipotireoze i PFS-a (195). Od 66 ispitanika, koji su bili na terapiji sunitinibom ili sorafenibom, 21 ispitanik je razvio hipotireozu. Preživljenje bez progresije bolesti je bilo statistički značajno duže u bolesnika u hipotireozu ( $16 \pm 0,8$  mj) u odnosu na eutireoidne ispitanike ( $6 \pm 0,8$  mj,  $P = 0,032$ ). U multivarijatnoj analizi hipotireoza je bila nezavisni prognostički parametar ( $P = 0,01$ ).

Speranza i sur. su u studiji publiciranoj 2011. ukazali na pozitivnu povezanost hipotireoze i učinka terapije cediranibom (196). Od 504 ispitanika na terapiji navedenim lijekom, 168 je razvilo hipotireozu. Odgovor na terapiju je zabilježen u 25% bolesnika u hipotireozu, za

razliku od 8,6% eutireoidnih ispitanika ( $P < 0,001$ ).

U prospektivnoj studiji iz 2012. Baldazzi i sur. su potvrdili da je sunitinibom inducirana hipotireoza povezana s dužim PFS-om (197). U studiju su uključena 22 ispitanika s metastatskim karcinomom bubrega, od kojih je 13 razvilo hipotireozu pod navedenom terapijom. PFS je bio značajno duži u ispitanika u hipotireozi (8,55 mj), u odnosu na eutireoidne ispitanike (7,03 mjeseca) ( $P < 0,05$ ).

S druge strane, Sabatier i sur. su u prospektivnoj studiji iz 2012. ustanovili da ispitanici u hipotireozi koji primaju nadomjesnu terapiju tiroksinom, nemaju značajno duži PFS (198). U studiji je sudjelovalo 69 ispitanika s karcinomom bubrega, koji su bili pod terapijom sunitinibom. Ukupno 45 ispitanika je razvilo hipotireozu te su primali nadomjesnu terapiju tiroksinom. Njihov medijan PFS-a je bio 18,9 mjeseci. Eutireoidnim ispitanicima ( $N=24$ ), medijan PFS-a je iznosio 15,9 mjeseci. Razlika međutim nije bila statistički značajna ( $P=0,94$ , HR 1,02, CI: 0,54-1,93).

Song i sur. su u retrospektivnoj studiji iz 2016. na 155 bolesnika s metastatskim karcinomom bubrega, ustanovili pozitivnu povezanost hipotireoze i odgovora na terapiju s TKI, kao i hipotireoze i PFS-a (199). Od ukupnog broja ispitanika, njih 57 (36,8%) je imalo hipotireozu. Pozitivan odgovor na terapiju je zabilježen u 32,7% eutireoidnih ispitanika, 54,5% ispitanika u prvom stupnju hipotireoze i 70,8% ispitanika u drugom stupnju hipotireoze ( $P=0,001$ ). Medijan PFS-a je bio 9,1 mjesec u eutireoidnih ispitanika, 13,7 mjeseci u ispitanika u prvom stupnju hipotireoze te 23,8 mjeseci u ispitanika u drugom stupnju hipotireoze ( $P=0,017$ ).

Buda-Nowak i sur. su u studiji iz 2017. potvrdili da je stanje hipotireoze pozitivni biljeg PFS-a (200). U navedenom istraživanju je sudjelovalo 27 ispitanika, od kojih je 44% razvilo hipotireozu. Medijan PFS-a eutireoidnih ispitanika bio je 28,3 mjeseci (95%CI 20,4-36,2 mj.), a ispitanika u hipotireozi 9,8 mj. (6,4-13,1 mj.) ( $P = 0,022$ ).

Lechner i sur. su u novijoj retrospektivnoj studiji iz 2018. ukazali na pozitivnu korelaciju kliničke hipotireoze i ukupnog preživljenja (201). U istraživanju je sudjelovalo 538 ispitanika s malignomom netireoidnog sijela, koji su bili pod TKI terapijom. Ukupno su 144 bolesnika razvila kliničku, a 72 subkliničku hipotireozu. U eutireoidnih ispitanika medijan OS je bio 685 dana, u ispitanika u subkliničkoj hipotireozi 1005 dana, a onih u kliničkoj hipotireozi 1643 dana. U odnosu na eutireoidne ispitanike, razlika je bila statistički značajna u ispitanika u kliničkoj hipotireozi ( $P < 0,0001$ ), za razliku od onih u subkliničkoj hipotireozi ( $P=0,796$ ).

Osim navedenih studija o povezanosti hormona štitnjače i preživljenja bolesnika s karcinomom bubrega, provedene su i *in vivo* studije na animalnim modelima o utjecaju hormona štitnjače i njihovih analoga na rast navedenog karcinoma.

Yalcin i sur. su u studiji iz 2009. ustanovili blokirajući učinak tetraaminoocetene kiseline, kompetitivnog analoga tiroksina, na rast stanica adenokarcinoma bubrega (202). Korištena su dva modela, stanice adenokarcinoma implantirane na pileću korioalantoinsku membranu i ksenograft implantiran mišu. U prvom modelu tetraaminoocetena kiselina je blokirala rast tumora i angiogenezu, a u drugom modelu, navedeni analog tiroksina je kroz 20 dana značajno smanjio volumen tumora ( $P < 0,01$ ).

Publicirano je više studija i o povezanosti hormona štitnjače i karcinoma glave i vrata.

Hercbergs i sur. su 2003. objavili studiju o pozitivnoj korelaciji hipotireoze i preživljenja bolesnika s astrocitomom gradus III i IV (203). U istraživanju su sudjelovala 22 ispitanika. Ukupno 11 ispitanika je primilo propiltiouracil u svrhu indukcije hipotireoze. Medijan preživljenja je bio značajno duži u ispitanika u hipotireozu (10,1mj.), u odnosu na eutireoidne ispitanike (3,6mj,  $P=0,02$ ). Nitko od bolesnika u hipotireozu nije imao simptome klinički manifestne hipotireoze.

Nelson i sur. su u retrospektivnoj studiji na bolesnicima s uznapredovalim karcinomima glave i vrata, ustanovili da bolesnici u stanju hipotireoze imaju značajno manju stopu recidiva bolesti, u usporedbi s bolesnicima u eutireozu (204). U istraživanje je uključeno 155 bolesnika, od kojih je 59 (38,1%) bilo u hipotireozu, vjerojatno kao posljedica provedene radioterapije. Od 59 bolesnika u hipotireozu, 16 je razvilo recidiv, a od 96 eutireoidnih, 41 bolesnik je dobio recidiv bolesti. Hipotireoza je bila statistički značajno povezana s manjim recidivom bolesti ( $P=0,02$ ). Osim toga, pozitivno je korelirala i s preživljenjem i duljim PFS-om.

U novijoj prospektivnoj studiji iz 2018. Patil i sur. su proučavali utjecaj hipotireoze na ishod bolesnika s karcinomima glave i vrata liječenih kemoterapijom i zračenjem (205). Razvoj hipotireoze u navedenih bolesnika je imao pozitivan utjecaj na lokoregionalnu stopu recidiva (HR 0,342, 95% CI 0,121-0,968,  $P=0,043$ ), kao i na ukupno preživljenje (HR 0,336, 95% CI 0,175-0,643,  $P=0,001$ ).

Osim navedenih studija, publicirano je više *in vitro* i *in vivo* studija na animalnim modelima o povezanosti hormona štitnjače i tumora glave i vrata.

Sudha i sur. su u studiji na animalnom modelu, ustanovili da tetraaminooctena kiselina inhibira rast i vaskularizaciju stanica glioblastoma putem  $\alpha_v\beta_3$  integrina (206). Lin i sur. su u *in vitro* studiji proučavali utjecaj hormona štitnjače na stanice glioblastoma U-87 MG (207). Ustanovili su da navedeni hormoni uzrokuju proliferaciju stanica glioblastoma, također putem  $\alpha_v\beta_3$  integrina. Do sličnog su zaključka došli Davis i sur. u studiji na stanicama glioma C6, F98 i GL261 (208). Hormoni štitnjače su također uzrokovali proliferaciju navedenih stanica putem istog integrina. Lin i sur. su u studiji na C6 stanicama glioma i U87MG stanicama glioblastoma ustanovili da T4 djeluje antiapoptotski putem  $\alpha_v\beta_3$  integrina (209).

Publicirano je i više studija o povezanosti hormonskog statusa štitnjače i karcinoma gušterače.

U velikoj populacijskoj studiji na ispitanicima s karcinomom gušterače Ko i sur. su ustanovili da je hipertireoza povezana s povećanim rizikom (OR = 2.1, 95% CI = 1.0–4.2) za razvoj navedenog tumora (210).

U retrospektivnoj studiji Goldman i sur. su zabilježili statistički značajno povećanje smrtnosti od karcinoma gušterače (SMR = 2,6, 95% CI 1,4-4,3) kod žena u stanju hipertireoze (211).

U novijoj retrospektivnoj studiji na 504 bolesnika s karcinomom gušterače, Sarosiek i sur. su ustanovili da ispitanici na nadomjesnoj terapiji hormonima štitnjače, imaju 3 puta veću šansu za perineuralnu tumorsku invaziju, 2x veću šansu za viši T stadij bolesti, limfogeno širenje bolesti i ukupno lošiju prognozu od eutireoidnih ispitanika ( $P < 0,05$ ) (212).

Publicirana je i studija o povezanosti hormona štitnjače i karcinoma jednjaka.

Turkyilmaz i sur. su u prospektivnoj studiji objavljenoj 2016. ustanovili pozitivnu povezanost hipertireoze i obolijevanja od karcinoma jednjaka (213). U istraživanju su sudjelovala 102 ispitanika s karcinomom jednjaka, te 160 zdravih ispitanika. U prvoj skupini ispitanika, hipertireoza je bila statistički značajno zastupljenija, nego u kontrolnoj skupini ( $P < 0,001$ ). 20,58% (N=21) ispitanika prve skupine je bilo u stanju hipertireoze, za razliku od 5% (N=8) ispitanika kontrolne skupine.

Provedena su istraživanja i o povezanosti hormonalnog statusa štitnjače i melanoma.

Bilen i sur. su u studiji iz 2016. u kojoj su sudjelovali bolesnici s melanomom na terapiji s TKI, ustanovili pozitivnu povezanost hipotireoze i povoljnog odgovora na navedenu terapiju (192).

Fabian i sur. su 2015. u *in vivo* studiji na animalnom modelu ustanovili da hipotireoza



usporava progresiju melanoma i produljuje preživljenje (214). Rast tumora je detektiran značajno kasnije u skupini životinja koje su bile na terapiji PTU, za razliku od skupine koja je primala tiroksin ( $P=0,003$ ). Isto tako, vrijeme preživljenja je bilo značajno duže u skupini koja je bila pod PTU terapijom, u odnosu na skupinu koja je primala tiroksin ( $P<0,001$ ).

Publicirane su i studije o povezanosti hormona štitnjače i karcinoma jajnika.

Ness i sur. su u studiji na 767 žena s karcinomom jajnika ustanovili da je hipertireoza povezana s povećanim rizikom za razvoj navedenog karcinoma (215).

Shinderman-Maman i sur. su u *in vitro* studiji na stanicama karcinoma jajnika ukazali na proliferativni učinak T3 i T4 hormona na navedene stanice, i to putem  $\alpha\beta3$  integrina (216).

Objavljeno je više studija o povezanosti hormona štitnjače i multiplog mijeloma.

Dalamaga i sur. su u studiji iz 2008. ustanovili da bolesnici s multiplim mijelomom imaju prosječno veće serumske koncentracije T3 te manje koncentracije TSH u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (217).

Godine 2011. objavljena je *in vitro* studija o utjecaju hormona štitnjače na stanice multiplog mijeloma (218). Naime, Cohen i sur. su ustanovili da T3 i T4 potiču diobu tumorskih stanica, kao i angiogenezu, vezanjem na  $\alpha\beta3$  integrin, što za posljedicu ima aktivaciju MAPK puta.

Cohen i sur. 2014. su godine objavili studiju kojom je dodatno potvrđeno da T3 i T4 potiču proliferaciju, angiogenezu, ali i invaziju multiplog mijeloma putem  $\alpha\beta3$  integrina (219).

Godine 2015. publicirana je studija na stanicama istog tumora koja je pokazala da hormoni štitnjače potiču proliferaciju, ali i vijabilnost navedenih stanica putem istog integrina (220).

U skladu s prije navedenim studijama je i novije istraživanje iz 2019. koje je pokazalo da tetrac ima antiproliferativno djelovanje i proapoptotski učinak na stanice multiplog mijeloma (221). Naime, on blokira vezanje hormona štitnjače na  $\alpha\beta3$  integrin i tako poništava njihov proliferativni učinak.

Publicirano je više *in vivo* i *in vitro* studija o povezanosti hormona štitnjače i T-staničnog limfoma.

Sterle i sur. su 2014. objavili studiju na animalnom modelu koja je pokazala da je stanje hipertireoze povezano s bržim rastom T-staničnog limfoma i kraćim preživljenjem bolesnika, za razliku od eutireoidnog stanja (222). Međutim, nije utvrđena statistički značajna razlika u proliferaciji tumorskih stanica i preživljenju između stanja hipotireoze i eutireoze.

Godine 2016. objavljena je studija na animalnom modelu kojom se također ustanovilo da je stanje hipertireoze povezano s rastom stanica T-staničnog limfoma (223).

Cayrol i sur. 2015. godine publicirali su *in vitro* studiju o utjecaju hormona štitnjače na stanice T-staničnog limfoma, koja je pokazala da navedeni hormoni potiču proliferaciju tumorskih stanica, angiogenezu te ekspresiju VEGF-a putem  $\alpha v\beta 3$  integrina (224).

Publicirana je i studija o povezanosti hormonskog statusa štitnjače i mijelodisplastičnog sindroma.

Dalamaga i sur. su u *case-control* studiji ustanovili da bolesnici s mijelodisplastičnim sindromom imaju prosječno veće serumske koncentracije FT3 i FT4 te manje koncentracije TSH u usporedbi s kontrolnom skupinom zdravih ispitanika (225).

Dakle, većina navedenih studija ide u prilog protumorskom djelovanju hormona štitnjače, odnosno stanja hipertireoze, dok hipotireoza s druge strane ima protektivni učinak.

## **2 HIPOTEZA**

Koncentracije ukupnog trijodtironina (T3) i slobodne frakcije tiroksina (fT4) su veće, dok je koncentracija tireotropina (TSH) manja u bolesnika s patohistološki agresivnijim karcinomom prostate.

### 3 CILJEVI ISTRAŽIVANJA

#### 3.1 Opći cilj

Ustanoviti povezanost funkcije štitnjače i karcinoma prostate u svrhu boljeg razumijevanja karcinogeneze, kao i otkrivanje potencijalnog biomarkera u nastanku patohistološki agresivnijeg karcinoma prostate.

#### 3.2 Specifični ciljevi

1. Procijeniti funkciju štitnjače u bolesnika s karcinomom prostate, na temelju serumskih koncentracija ukupnog trijodtironina (T3), slobodne frakcije tiroksina (fT4), tireotropina (TSH), protutijela na tireoidnu peroksidazu (Anti-TPO) te protutijela na tireoglobulin (Anti-TgA).
2. Ustanoviti razliku u postotku tumora i patološkom stadiju bolesti po radikalnoj prostatektomiji između skupine ispitanika s bolje diferenciranim i skupine ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate.
3. Ustanoviti razliku u zahvaćenosti kapsule prostate između navedene dvije skupine ispitanika.
4. Ustanoviti razliku u zahvaćenosti sjemenih mjehurića karcinomom prostate među navedenim skupinama ispitanika.
5. Ustanoviti razliku u pozitivnim, odnosno tumorom zahvaćenim, kirurškim rubovima po radikalnoj prostatektomiji između skupine ispitanika s bolje diferenciranim i skupine ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate.
6. Odrediti povezanost serumskih koncentracija T3, fT4 i TSH s *Grade* grupama po radikalnoj prostatektomiji.
7. Ustanoviti povezanost serumskih koncentracija T3, fT4 i TSH s *Gleason* skorom po radikalnoj prostatektomiji.
8. Ustanoviti povezanost serumskih koncentracija T3, fT4 i TSH s pT stadijem bolesti.
9. Ustanoviti povezanost serumskih koncentracija T3, fT4 i TSH s postotkom tumora po radikalnoj prostatektomiji.
10. Ustanoviti povezanost serumskih koncentracija T3, fT4 i TSH s infiltracijom kapsule prostate.

## 4 ISPITANICI I METODE

### 4.1 Ispitanici

Ispitanici su bolesnici kojima je biopsijom prostate dokazan karcinom prostate. Podijeljeni su u 2 eksplorativne skupine:

1. **skupina:** bolesnici s *Grade* grupom (GG) 1 i 2 karcinoma prostate prema patohistološkom nalazu po radikalnoj prostatektomiji.

*Grade* grupa 1: *Gleason score*  $\leq 6$

*Grade* grupa 2: *Gleason score*  $3 + 4 = 7$

2. **skupina:** bolesnici s *Grade* grupom 3, 4 i 5 karcinoma prostate prema patohistološkom nalazu po radikalnoj prostatektomiji.

*Grade* grupa 3: *Gleason score*  $4 + 3 = 7$

*Grade* grupa 4: *Gleason score*  $4 + 4 = 8, 3 + 5 = 8, 5 + 3 = 8$

*Grade* grupa 5: *Gleason score* 9–10

Podjela je izvršena prema zadnjem konsenzusu ISUP-a o patohistološkoj klasifikaciji karcinoma prostate donesenom 2014. godine, odnosno WHO klasifikaciji iz 2016. (79,226). Petogodišnje preživljenje bez biokemijskog recidiva za navedene *Grade* grupe (1-5) na temelju patohistološkog nalaza po radikalnoj prostatektomiji bilo je 96, 88, 63, 48 i 26% (88).

S obzirom na navedenu razliku u preživljenju, kao i razliku u diferenciranosti tumora, između GG 2 i GG 3, ispitanici su podijeljeni u 2 skupine: s bolje diferenciranim karcinomom prostate (GG 1-2) i slabije diferenciranim karcinomom prostate (GG 3-5).

Podjela prema postotku tumora u prostati po radikalnoj prostatektomiji iznosila je  $\leq 10\%$ ,  $>10-20\%$ ,  $> 20\%$ , po uzoru na studije koje su prethodno proučavale navedeni parametar (227).

Ukupan broj ispitanika je 140. Kriterij za uključenje ispitanika je biopsijom dokazan karcinom prostate predviđen za radikalnu prostatektomiju, tj. bolesnici s lokaliziranim i lokalno uznapredovalim karcinomom prostate, bez evidentnih udaljenih metastaza. Dodatni kriteriji za uključenje su dob 60-70 godina, bolesnici bez poznatih bolesti štitnjače, koji u zadnjih godinu dana nisu bili na radiološkoj pretrazi s jodnim kontrastom, ne uzimaju lijekove koji bi mogli utjecati na funkciju štitnjače (amiodaron, litij, hormonska terapija, agonisti i

antagonisti dopamina, antikonvulzivi, neuroleptici, interferon), bez anamnestičkih podataka o vanjskom zračenju vratne regije te bez težih komorbiditeta.

Isključni kriterij se temelji na analizi uzorka krvi, odnosno detektiranim povišenim koncentracijama protutijela (Anti-TPO  $\geq 34$  kIU/L i/ili Anti-Tg  $\geq 115$  kIU/L) i/ili koncentraciji TSH izvan referentnih vrijednosti ( $< 0.4$  ili  $> 4$  mIU/L).

Na temelju *power* analize za studiju je bilo dovoljno 90 ispitanika, 45 po skupini. Međutim, obrađeno je ukupno 140 ispitanika, s planiranih 70 ispitanika po skupini, jer se očekivalo da će dio bolesnika biti isključen iz istraživanja zbog novootkrivenog poremećaja funkcije štitnjače, odustanka bolesnika od operativnog zahvata ili istraživanja, odustanka urologa od zahvata, ili odustanka urologa od radikalne prostatektomije zbog intraoperativnog nalaza.

Iz istraživanja je isključeno 15 ispitanika, 10 na temelju analize uzorka krvi, 2 zbog odustanka urologa od radikalne prostatektomije na temelju intraoperativnog nalaza, a u 3 ispitanika se odustalo od operacije.

Broj ispitanika u prvoj skupini, s bolje diferenciranim karcinomom prostate bio je 62, a u drugoj skupini, sa slabije diferenciranim karcinomom 63.

## 4.2 Metode

U prospektivnoj studiji je sudjelovalo ukupno 140 ispitanika. Korišten je upitnik koji obuhvaća pitanja vezana uz kriterije za uključenje/isključenje iz istraživanja, pitanja vezana uz obiteljsku anamnezu karcinoma, profesiju i edukaciju, navike (pušenje cigareta), tjelesnu težinu i visinu, lijekove, bubrežne bolesti, mjesto stanovanja.

Ispitanicima su u serumu preoperativnih uzoraka krvi određeni T3, fT4, TSH, Anti-TPO i Anti-Tg.

Uzorci krvi uzeti su preoperativno, na Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice i Zavodu za urologiju Kliničke bolnice Sveti Duh, a analizirani su u laboratoriju Klinike za onkologiju i nuklearnu medicinu Kliničkog bolničkog centra Sestre milosrdnice.

Uzorci su uzeti natašte, zbog utjecaja lipidnog statusa na razinu hormona u krvi.

Uzorci krvi za T3, fT4 i TSH analizirali su se koristeći CLIA-*Chemiluminiscent immunoassay*, s originalnim Siemens reagensima (Llanberis, UK), na analizatoru Immulite 2000 XPi Siemens.

Koncentracije T3 su izražene u nmol/L, a analitička osjetljivost testa je 0,29 nmol/L.

Koncentracije fT4 su izražene u pmol/L uz analitičku osjetljivost testa od 1,42 pmol /L.

Koncentracije TSH izražene su u mIU/L, a analitička osjetljivost testa je 0,004  $\mu$ IU/L.

Uzorci krvi za Anti-TPO i Anti-Tg analizirali su se koristeći ECLIA metodu – od engl. *Electrochemiluminiscent Immunoassay*, s originalnim Roche reagensima (Mannheim, Germany), na analizatoru Roche COBAS e411.

Koncentracije Anti-TPO su izražene u kIU/L, a donja granica detekcije je < 5,00 IU/mL (228).

Koncentracije Anti-Tg su izražene u kIU, a donja granica detekcije je < 10,0 IU/mL (229).

Istraživanje je trajalo od 1. srpnja 2016, do 28. veljače 2018.

#### **4.3 Statistička obrada podataka**

Na osnovi preliminarnih podataka distribucije razina T3, fT4 i TSH napravljena je power analiza kojom je dobiveno, uz 80% snagu testa i razinu značajnosti 5%, da je 90 ispitanika dovoljan uzorak za utvrditi značajnu razliku između razine navedenih hormona među dvjema skupinama. Navedeni uzorak je dostatan i za utvrditi i eventualne razlike u distribuciji postotka tumora i patološkog (pT) stadija. U studiju je uključeno više ispitanika (140), jer se očekivalo da će dio njih biti isključen iz istraživanja zbog novootkrivenog poremećaja funkcije štitnjače, odustanka bolesnika od operativnog zahvata ili istraživanja, odustanka urologa od radikalne prostatektomije zbog intraoperativnog nalaza...

Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excel. Podaci su prikazani tablično i grafički. Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane kroz odgovarajuće frekvencije i udjele, dok su se razlike između njih analizirale Fisherovim egzaktnim testom, odnosno Fisher-Freeman-Haltonovim testom u slučajevima tablica većih od 2x2 formata. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone, a razlike između njih analizirane su Mann-Whitneyjevim U testom te prikazane Box i Whiskerovom plotu unutar kojeg su prikazane vrijednosti medijana, interkvartilnih raspona, minimalnih i maksimalnih vrijednosti te ekstremnih vrijednosti koje se od medijana razlikuju za više od 1,5 interkvartilna raspona. Spearmanovi koeficijenti

korelacije rho korišteni su u analizi povezanosti pojedinih kliničkih vrijednosti karcinoma prostate i pokazatelja funkcije štitnjače.

P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima. U analizi se koristila programska podrška IBM SPSS Statistics, verzija 25.0<sup>1</sup> te MedCalc for Windows, verzija 19.0.3<sup>2</sup>.

---

<sup>1</sup> <https://www.ibm.com/analytics/spss-statistics-software> (pristupljeno: srpanj, 2019)

<sup>2</sup> MedCalc Statistical Software version 19.0.3, MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium  
<https://www.medcalc.org>; 2019.(pristupljeno: srpanj, 2019)



## 5 REZULTATI

Obrađeno je ukupno 140 ispitanika. Iz istraživanja je isključeno 15 ispitanika, tako da je ukupan broj ispitanika uključenih u analizu iznosio 125. Od 15 isključenih ispitanika, u 10 (7,14%) ispitanika je ustanovljena novootkrivena bolest štitnjače; u jednog ispitanika je utvrđena klinička hipotireoza uz povišena Anti-TPO protutijela, u jednog ispitanika subklinička hipertireoza uz uredna Anti-TPO i Anti-Tg protutijela, dva ispitanika u eutireozi imala su povišena Anti-TPO i Anti-Tg protutijela, 5 ispitanika u eutireozi imala su povišena Anti-TPO protutijela, a jedan ispitanik u eutireozi imao je povišena Anti-Tg protutijela.

U 2 ispitanika odustalo se od radikalne prostatektomije zbog intraoperativnog nalaza, a u 3 ispitanika odustalo se od zahvata.

Broj ispitanika u prvoj skupini, s bolje diferenciranim karcinomom prostate (*Grade* grupe 1 i 2) je iznosio 62, a u drugoj skupini sa slabije diferenciranim karcinomom (*Grade* grupe 3,4 i 5) bio je 63.

Tablica 2. prikazuje kliničke odrednice ispitanika prikazane kroz kategorijske vrijednosti. Od ukupno 125 ispitanika, 63 (50,4%) je imalo slabije diferencirani karcinom prostate. Najveći broj ispitanika, njih 53 (42,4%) je imao GS 7 (3+4), odnosno pripadao je GG 2. Patološki T3 stadij je imalo 35 (28,0%) ispitanika. Pozitivni sjemeni mjehurići bili su prisutni u 22 ispitanika (17,6%), pozitivni kirurški rubovi u 44 (35,2%), a zahvaćena kapsula u 43 (34,4%) ispitanika. 42 (33,6%) ispitanika su imala više od 20% tumora u tkivu prostate.

**Tablica 2.** Kliničke odrednice ispitanika prikazane kroz kategorijske vrijednosti.

|                          |                           | N   | %     |
|--------------------------|---------------------------|-----|-------|
| <b>Skupina</b>           | 1 (bolje diferencirani)   | 62  | 49,6% |
|                          | 2 (slabije diferencirani) | 63  | 50,4% |
| <b>Gleason skor</b>      | GS6(3+3)                  | 9   | 7,2%  |
|                          | GS7(3+4)                  | 53  | 42,4% |
|                          | GS7(4+3)                  | 44  | 35,2% |
|                          | GS8(3+5)                  | 2   | 1,6%  |
|                          | GS8(4+4)                  | 7   | 5,6%  |
|                          | GS8(5+3)                  | 1   | 0,8%  |
|                          | GS9(4+5)                  | 8   | 6,4%  |
|                          | GS9(5+4)                  | 1   | 0,8%  |
| <b>Grade grupa</b>       | 1                         | 9   | 7,2%  |
|                          | 2                         | 53  | 42,4% |
|                          | 3                         | 44  | 35,2% |
|                          | 4                         | 10  | 8,0%  |
|                          | 5                         | 9   | 7,2%  |
| <b>pT stadij</b>         | 2                         | 90  | 72,0% |
|                          | 3                         | 35  | 28,0% |
| <b>Sjemeni mjehurići</b> | Negativan                 | 103 | 82,4% |
|                          | Pozitivan                 | 22  | 17,6% |
| <b>Kirurški rubovi</b>   | Negativan                 | 81  | 64,8% |
|                          | Pozitivan                 | 44  | 35,2% |
| <b>Kapsula</b>           | Negativan                 | 82  | 65,6% |
|                          | Pozitivan                 | 43  | 34,4% |
| <b>Skupine % tumora</b>  | ≤10%                      | 34  | 27,2% |
|                          | >10-20%                   | 49  | 39,2% |
|                          | >20%                      | 42  | 33,6% |

**Tablica 3.** Kliničke odrednice ispitanika prikazane kroz kvantitativne vrijednosti i odgovarajuće mjere centralne tendencije (ukupan N=125 ispitanika).

|                               | Min   | Max   | Centile |         |       |
|-------------------------------|-------|-------|---------|---------|-------|
|                               |       |       | 25.     | Medijan | 75.   |
| <i>Dob (godine)</i>           | 60,00 | 70,00 | 62,00   | 65,00   | 67,00 |
| <i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i> | 20,60 | 39,90 | 25,20   | 28,04   | 30,45 |
| <i>% tumora</i>               | 5,00  | 85,00 | 10,00   | 20,00   | 27,50 |
| <i>PSA (ng/mL)</i>            | 0,97  | 65,70 | 5,84    | 9,10    | 16,65 |
| <i>T3 (nmol/L)</i>            | 0,80  | 3,70  | 1,30    | 1,40    | 1,60  |
| <i>fT4 (pmol/L)</i>           | 9,90  | 19,90 | 12,90   | 14,30   | 15,60 |
| <i>TSH (mIU/L)</i>            | 0,41  | 3,98  | 0,96    | 1,40    | 1,91  |

U Tablici 3. prikazane su kliničke odrednice ispitanika kroz kvantitativne vrijednosti i odgovarajuće mjere centralne tendencije (raspon između 25. i 75. centile ili interkvartilni raspon, IQR). Medijan dobi ispitanika iznosio je 65,0 g (IQR: 62,0-67,0 g). Medijan udjela tumora iznosio je 20,0 % (IQR: 10,0-27,5 %) što znači da je 50% ispitanika imalo udio tumora u tkivu prostate 20%, dok je medijan vrijednosti PSA iznosio 9,10 ng/mL (IQR: 5,84-16,65 ng/mL).

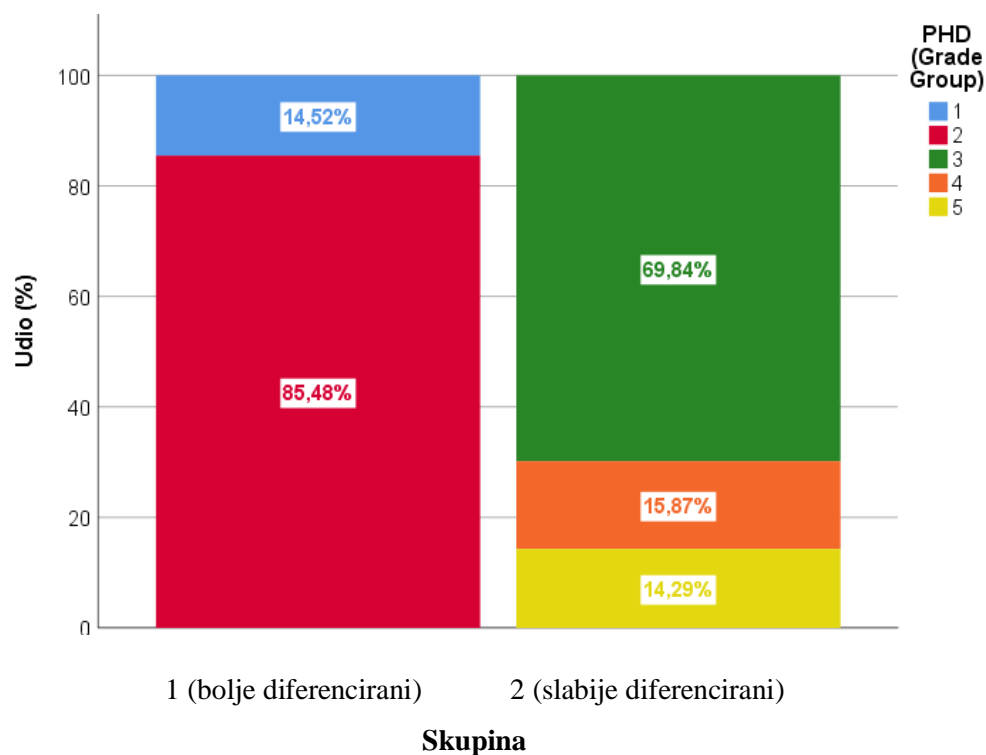
U ovoj tablici su prikazani i parametri funkcije štitnjače. Medijan vrijednosti T3 je iznosio 1,40 nmol/L (IQR: 1,30-1,60 nmol/L), fT4 14,30 pmol/L (IQR: 12,90-15,60 pmol/L ), dok je TSH iznosio 1,40 mIU/L (IQR: 0,96-1,91 mIU/L ).

**Tablica 4.** Razlike u kliničkim vrijednostima prikazanim kroz kategorijske varijable obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate: Fisher-Freeman-Haltonov test.

|   |           | Skupina                 |       |                           |       | P      |
|---|-----------|-------------------------|-------|---------------------------|-------|--------|
|   |           | 1 (bolje diferencirani) |       | 2 (slabije diferencirani) |       |        |
|   |           | N                       | %     | N                         | %     |        |
| <b>Gleason skor</b><br>(Gleason gradus) | GS6(3+3)  | 9                       | 14,5% | 0                         | 0,0%  | <0,001 |
|   | GS7(3+4)  | 53                      | 85,5% | 0                         | 0,0%  |        |
|   | GS7(4+3)  | 0                       | 0,0%  | 44                        | 69,8% |        |
|   | GS8(3+5)  | 0                       | 0,0%  | 2                         | 3,2%  |        |
|   | GS8(4+4)  | 0                       | 0,0%  | 7                         | 11,1% |        |
|   | GS8(5+3)  | 0                       | 0,0%  | 1                         | 1,6%  |        |
|   | GS9(4+5)  | 0                       | 0,0%  | 8                         | 12,7% |        |
|   | GS9(5+4)  | 0                       | 0,0%  | 1                         | 1,6%  |        |
|   | GS10(5+5) | 0                       | 0,0%  | 0                         | 0,0%  |        |
| <b>Gleason skor</b>                     | 6         | 9                       | 14,5% | 0                         | 0,0%  | <0,001 |
|   | 7         | 53                      | 85,5% | 44                        | 69,8% |        |
|   | 8         | 0                       | 0,0%  | 10                        | 15,9% |        |
|   | 9         | 0                       | 0,0%  | 9                         | 14,3% |        |
| <b>Grade grupa</b>                      | 1         | 9                       | 14,5% | 0                         | 0,0%  | <0,001 |
|   | 2         | 53                      | 85,5% | 0                         | 0,0%  |        |
|   | 3         | 0                       | 0,0%  | 44                        | 69,8% |        |
|   | 4         | 0                       | 0,0%  | 10                        | 15,9% |        |
|   | 5         | 0                       | 0,0%  | 9                         | 14,3% |        |
| <b>pT stadij</b>                        | 2         | 56                      | 90,3% | 34                        | 54,0% | <0,001 |
|   | 3         | 6                       | 9,7%  | 29                        | 46,0% |        |
| <b>Skupine % tumora</b>                 | ≤10%      | 25                      | 40,3% | 9                         | 14,3% | 0,003  |
|   | >10-20%   | 22                      | 35,5% | 27                        | 42,9% |        |
|   | >20%      | 15                      | 24,2% | 27                        | 42,9% |        |

|                          |           | Skupina                 |       |                           |       | P      |
|--------------------------|-----------|-------------------------|-------|---------------------------|-------|--------|
|                          |           | 1 (bolje diferencirani) |       | 2 (slabije diferencirani) |       |        |
|                          |           | N                       | %     | N                         | %     |        |
| <b>Sjemeni mjehurići</b> | Negativan | 60                      | 96,8% | 43                        | 68,3% | <0,001 |
|                          | Pozitivan | 2                       | 3,2%  | 20                        | 31,7% |        |
| <b>Kirurški rubovi</b>   | Negativan | 49                      | 79,0% | 32                        | 50,8% | 0,001  |
|                          | Pozitivan | 13                      | 21,0% | 31                        | 49,2% |        |
| <b>Kapsula</b>           | Negativan | 51                      | 82,3% | 31                        | 49,2% | <0,001 |
|                          | Pozitivan | 11                      | 17,7% | 32                        | 50,8% |        |

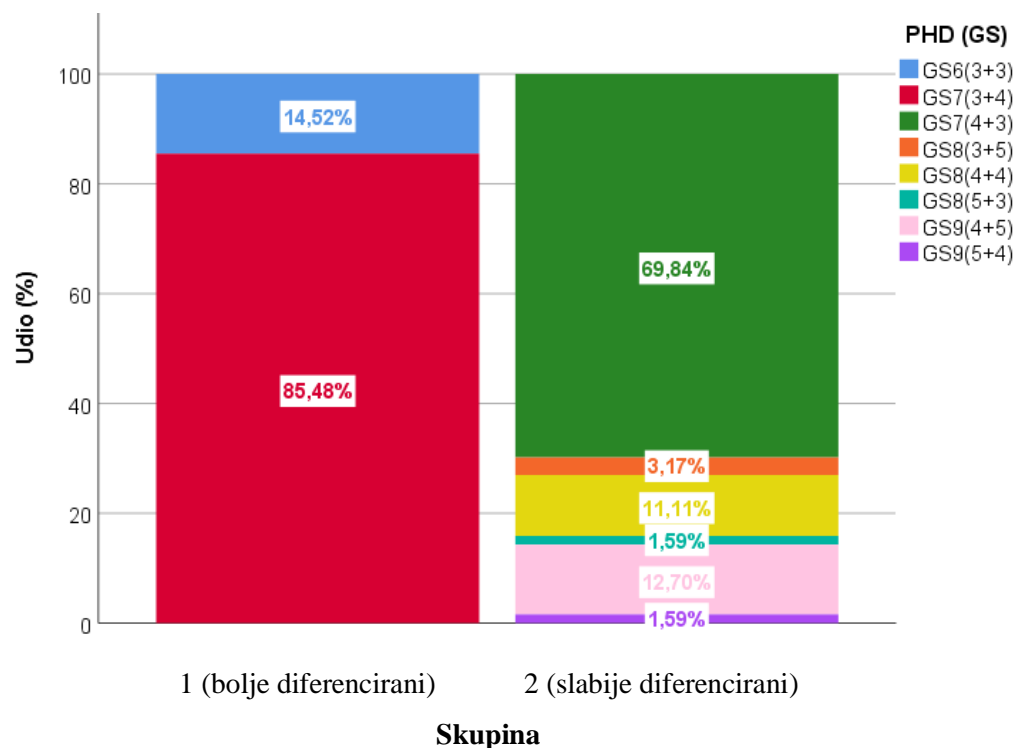
Razlike u kliničkim vrijednostima prikazanim kroz kategorijske varijable obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate prikazane su u Tablici 4. te na Slikama 1. do 7. Grade grupe i pripadajući GS prikazuju da su skupine dobro odabrane, odnosno u skupinu bolje diferenciranih pripadaju GS 6 i 7 (3+4), odnosno GG 1 i 2, dok u skupini slabije diferenciranih imamo isključivo GS 7 (4+3), 8 i 9, odnosno GG 3-5. pT stadij 3 je zastupljeniji u skupini slabije diferenciranih tumora ( $P < 0,001$ ), kao i pozitivni sjemeni mjehurići ( $P < 0,001$ ), kirurški rubovi ( $P = 0,001$ ) i zahvaćenost kapsule ( $P < 0,001$ ).



**Slika 1.** Razlike u raspodjeli pojedinih Grade grupa između bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate.

Na Slici 1, kao i u Tablici 4. vidimo da skupinu 1, koja obuhvaća bolje diferencirane tumore, najvećim dijelom čine ispitanici s karcinomom prostate GG 2. Oni obuhvaćaju čak 85,48% ispitanika navedene skupine. Ostatak, od 14,52%, čine ispitanici s karcinomom prostate GG 1.

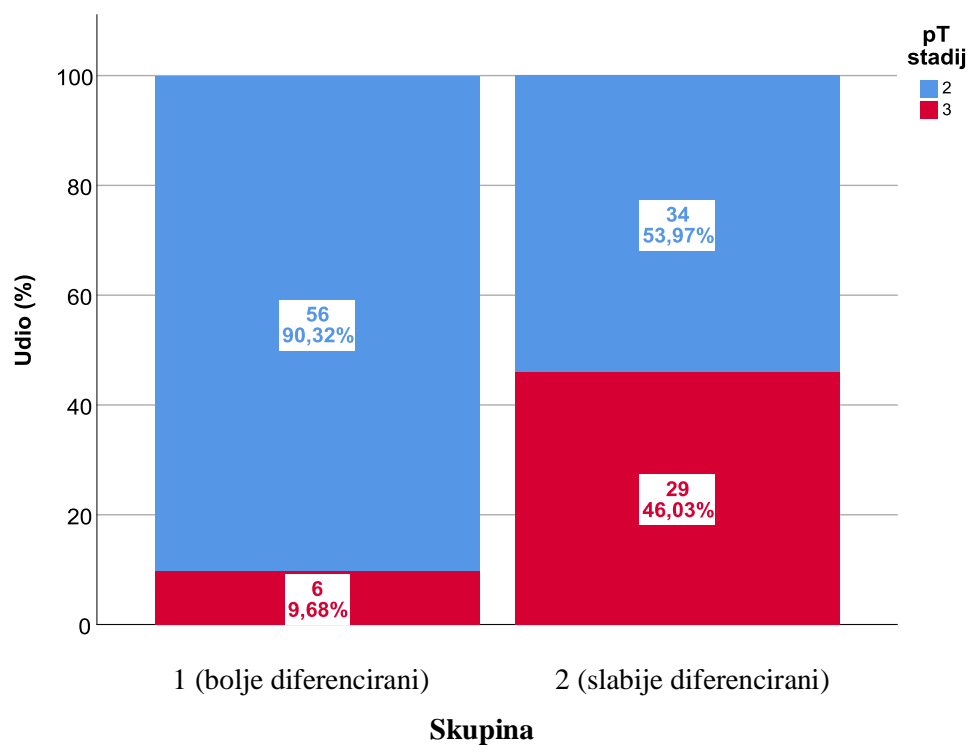
Skupinu 2, sa slabije diferenciranim tumorom, najvećim dijelom čine ispitanici Grade grupe 3. Oni obuhvaćaju čak 69,84% ispitanika navedene skupine. Sljedeći su ispitanici GG 4 koji čine 15,87% ispitanika, a najmanji je broj ispitanika s karcinomom prostate GG 5, koji obuhvaćaju 14,29% ispitanika.



**Slika 2.** Razlike u raspodjeli pojedinih GS između bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate.

Na Slici 2, kao i u Tablici 4. dodatno uočavamo da najveći broj ispitanika Grade grupe 4 obuhvaćaju ispitanici s karcinomom prostate GS 8 (4+4) koji čine 11,11% ukupnog broja ispitanika skupine 2. Sljedeći po redu su ispitanici s karcinomom prostate GS 8 (3+5) koji čine 3,17% ispitanika skupine 2, a zatim slijede ispitanici s karcinomom prostate GS 8 (5+3), koji obuhvaćaju samo 1,59% ispitanika navedene skupine.

Najveći broj ispitanika Grade grupe 5 obuhvaćaju oni s karcinomom prostate GS 9 (4+5), koji čine 12,7% ukupnog broja ispitanika skupine 2. Manji dio ispitanika Grade grupe 5 obuhvaćaju oni s karcinomom prostate GS 9 (5+4), koji čine 1,59% ispitanika skupine 2. Nije detektiran ni jedan ispitanik s karcinomom prostate GS 10 (5+5).



**Slika 3.** Razlike u pT stadiju između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P < 0,001$ ).

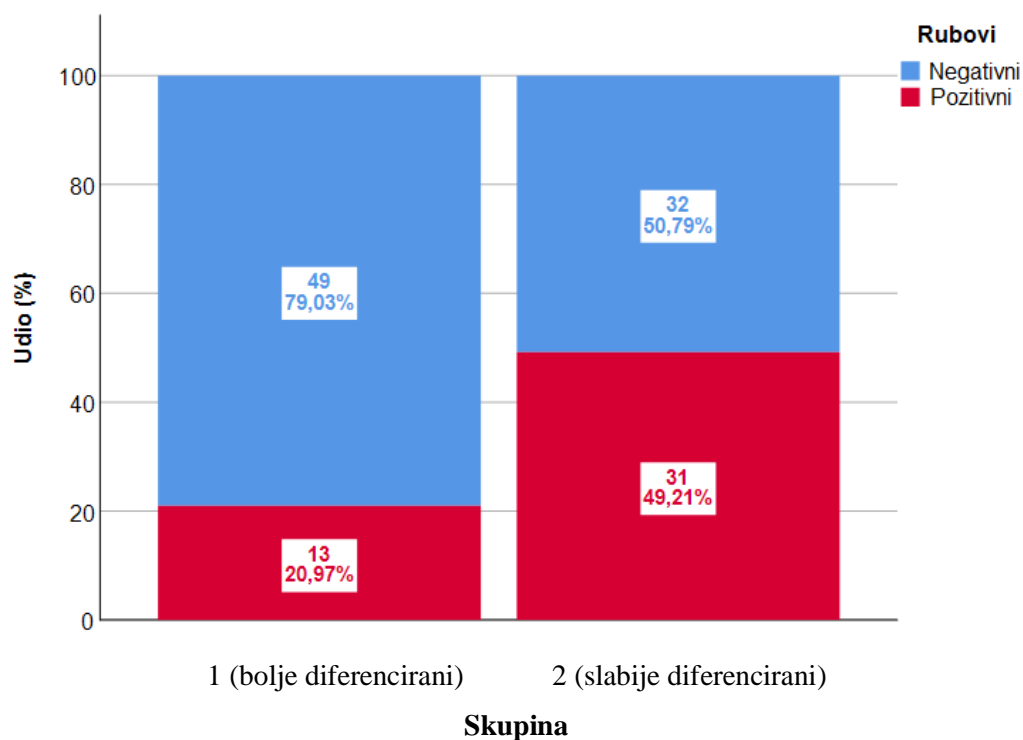
Razlike u pT stadiju između dviju skupina ispitanika prikazane su na Slici 3. Najveći broj ispitanika u skupini 1, s bolje diferenciranim karcinomom prostate, obuhvaćaju ispitanici s karcinomom prostate pT stadija 2 (N=56, 90,32%), dok manji broj ispitanika čine oni pT stadija 3 (N=6, 9,68%).

Drugačija je situacija u skupini 2, kod ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate. U navedenoj skupini, omjer je manji, te udio ispitanika s pT stadijem 2 iznosi 53,97% (N=34), a s pT stadijem 3 čak 46,03% (N=29).

pT stadij 3 je značajno zastupljeniji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim tumorom u odnosu na skupinu bolje diferenciranim tumorom što se dodatno vidi i iz Tablice 4 ( $P < 0,001$ ).

Iz Tablice 2. i Slike 3. se također vidi da prevladavaju ispitanici s karcinomom prostate pT stadija 2 (N=90, 72,0%), nad ispitanicima s karcinomom prostate pT stadija 3 (N=35, 28,0%) uzevši u obzir ukupan broj ispitanika (N=125).



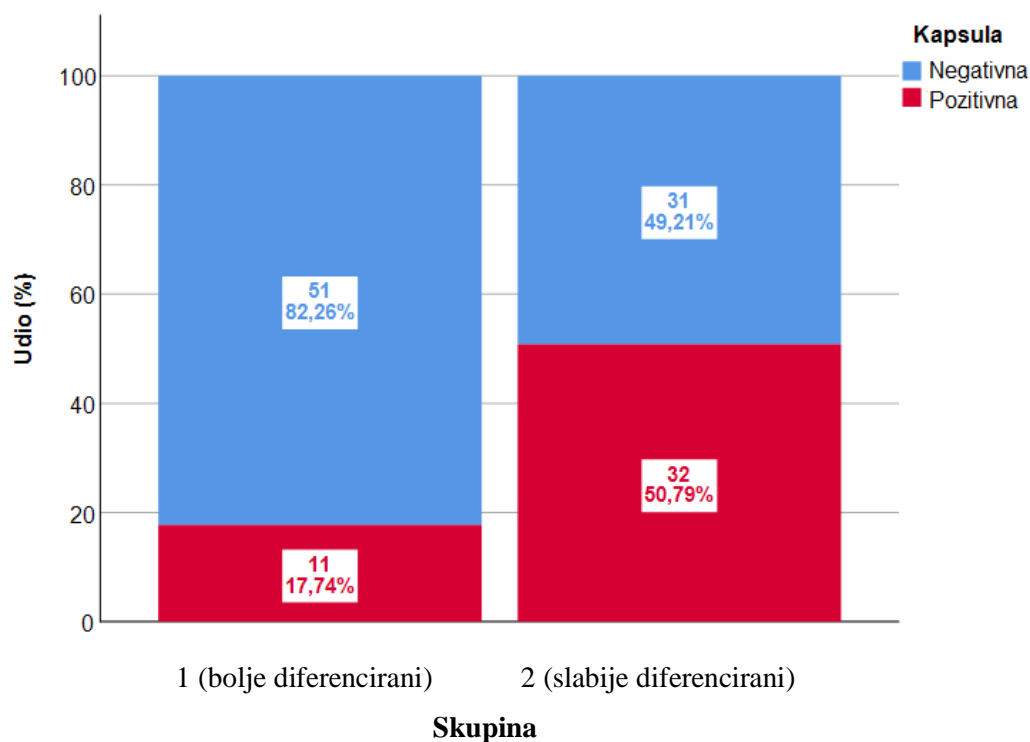


**Slika 4.** Razlike u pozitivnim kirurškim rubovima između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P=0,001$ ).

Na Slici 4. jasno se vidi da u skupini 1, s bolje diferenciranim karcinomom prostate, prevladavaju ispitanici s negativnim kirurškim rubovima ( $N=49$ , 79,03%), nad ispitanicima s pozitivnim kirurškim rubovima ( $N=13$ , 20,97%). Omjer je značajno manji u 2. skupini, sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, gdje je broj ispitanika s negativnim kirurškim rubovima 32 (50,79%), a s pozitivnim rubovima čak 31 (49,21%).

Pozitivni kirurški rubovi su zastupljeniji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, u odnosu na skupinu ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom prostate, a razlika je statistički značajna ( $P=0,001$ ), što se dodatno vidi i iz Tablice 4.

Iz Tablice 2. i Slike 4. se jasno vidi da prevladavaju ispitanici s negativnim kirurškim rubovima ( $N=81$ , 64,8%), nad ispitanicima s pozitivnim kirurškim rubovima ( $N=44$ , 35,2%) gledajući ukupan broj ispitanika ( $N=125$ ).



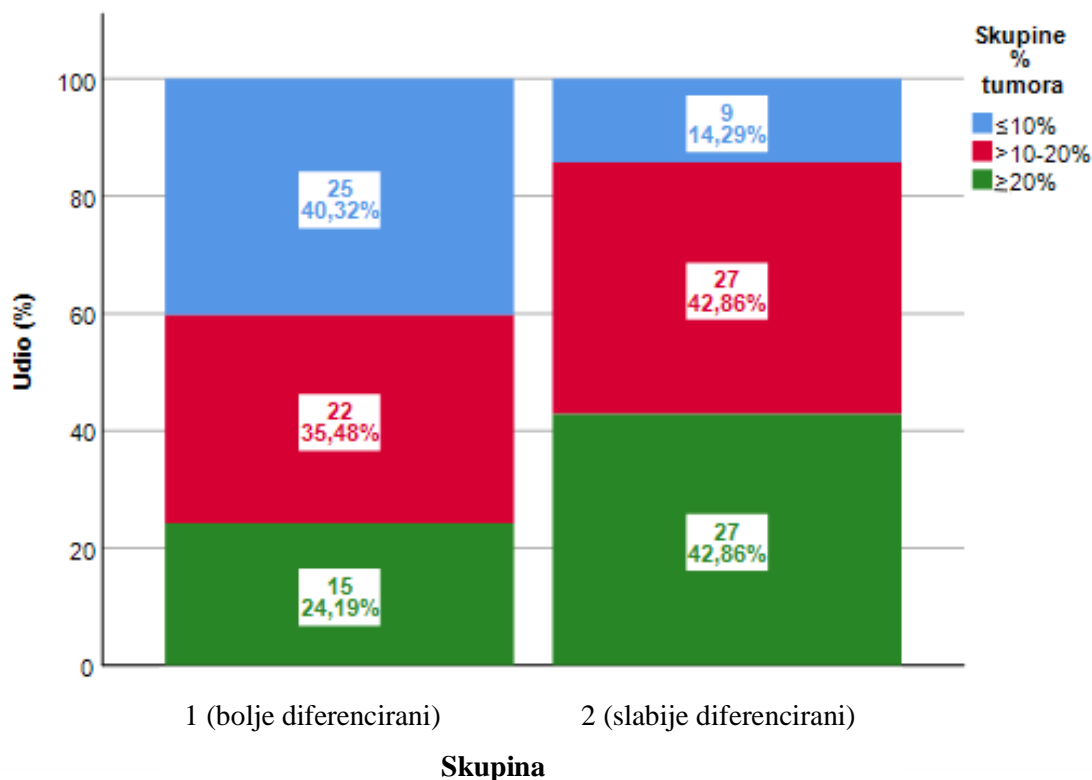
**Slika 5.** Razlike u pozitivnoj kapsuli između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P < 0,001$ ).

Na Slici 5. vidimo da u skupini 1, s bolje diferenciranim karcinomom prostate, prevladavaju ispitanici s negativnom, tj. intaktnom kapsulom (N=51, 82,26%), nad ispitanicima s pozitivnom, tj. tumorom infiltriranom kapsulom (N=11, 17,74%).

Situacija je drugačija u 2. skupini, sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, gdje je broj ispitanika s negativnom kapsulom (N=31, 49,21%), gotovo izjednačen s brojem ispitanika s pozitivnom kapsulom (N=32, 50,79%).

Ispitanici s pozitivnom kapsulom prevladavaju u skupini 2 u odnosu na skupinu 1, a navedena razlika je statistički značajna, što se dodatno vidi i iz Tablice 4. ( $P < 0,001$ ).

Iz Tablice 2. i Slike 5. se također uočava da u ukupnom broju ispitanika (N=125) prevladavaju ispitanici s negativnom kapsulom (N=82, 65,6%), nad ispitanicima s pozitivnom, odnosno tumorom infiltriranom kapsulom (N=43, 34,4%).

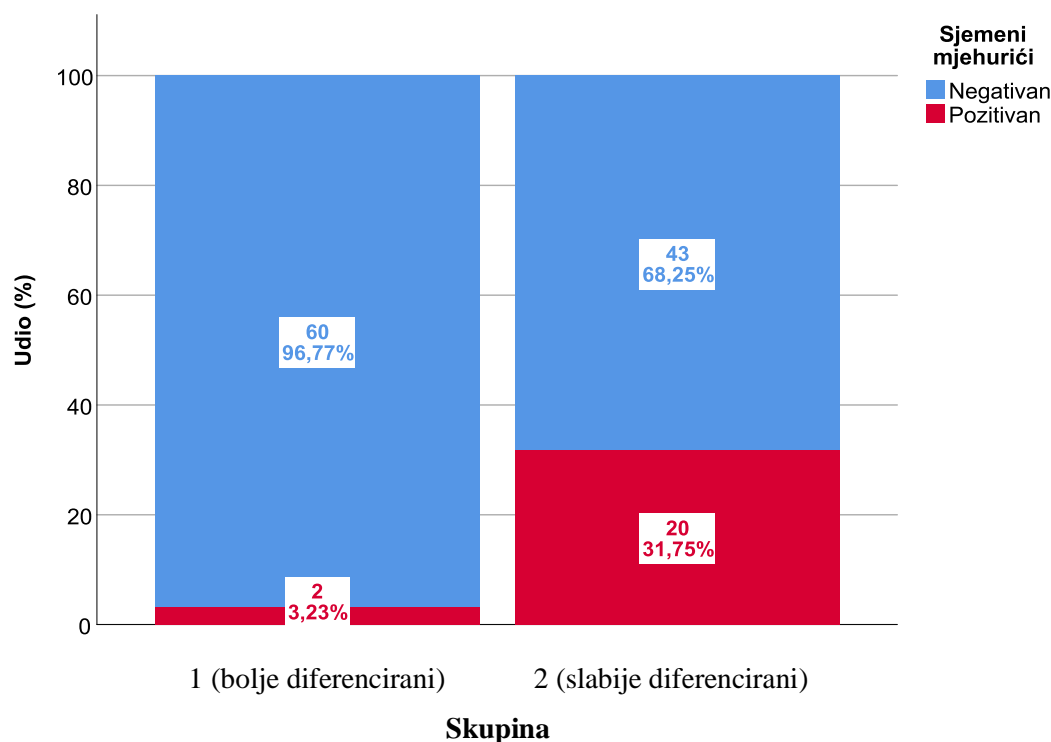


**Slika 6.** Razlike u udjelu tumora između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P=0,003$ ).

Na slici 6. se jasno vidi da je u skupini ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom prostate najveći broj bolesnika s  $\leq 10\%$  tumora u tkivu prostate ( $N=25$ , 40,32%), dok je kod onih sa slabije diferenciranim karcinomom, najmanji broj takvih bolesnika ( $N=9$ , 14,29%). Navedena razlika je statistički značajna ( $P=0,003$ ), što se vidi iz Tablice 4. S druge strane, nešto je veći broj ispitanika s  $>10-20\%$  tumora u tkivu prostate u skupini bolesnika sa slabije diferenciranim karcinomom ( $N=27$ , 42,86%), u odnosu na skupinu s bolje diferenciranim karcinomom ( $N=22$ , 35,48%), ali navedena razlika nije statistički značajna.

Broj ispitanika s  $>20\%$  tumora u tkivu prostate prevladava u skupini bolesnika sa slabije diferenciranim karcinomom ( $N=27$ , 42,86%), dok je u skupini s bolje diferenciranim karcinomom najmanji broj takvih ispitanika ( $N=15$ , 24,19%). Navedena razlika među skupinama je statistički značajna ( $P=0,003$ ), što je vidljivo iz Tablice 4.

Iz Slike 6. te Tablice 2. se također uočava, gledajući ukupni broj ispitanika ( $N=125$ ), da je najveći broj onih s  $>10-20\%$  tumora u tkivu prostate ( $N=49$ , 39,2%), a najmanji je broj ispitanika s  $\leq 10\%$  tumora u tkivu prostate ( $N=34$ , 27,2%). Broj ispitanika s  $>20\%$  tumora u tkivu prostate iznosi 42 (33,6%).



**Slika 7.** Razlike u zahvaćenosti sjemenih mjehurića između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P < 0,001$ ).

Na Slici 7. vidimo da u skupini s bolje diferenciranim karcinomom prostate izrazito prevladavaju ispitanici s pozitivnim, odnosno tumorom zahvaćenim sjemenim mjehurićima (N=60, 96,77%), nad ispitanicima s negativnim, odnosno nezahvaćenim sjemenim mjehurićima (N=2, 3,23%).

Omjer je nešto manji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, gdje je broj ispitanika s negativnim sjemenim mjehurićima 43 (68,25%), a s pozitivnim 20 (31,75%).

Broj ispitanika s pozitivnim sjemenim mjehurićima prevladava u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom što se dodatno vidi i iz Tablice 4, a navedena razlika je statistički značajna ( $P < 0,001$ ).

Gledajući ukupan broj ispitanika (N=125), jasno je da je veći broj onih s negativnim sjemenim mjehurićima (N=103, 82,4%), u odnosu na one s pozitivnim (N=22, 17,6%), što se dodatno vidi iz Tablice 2.

**Tablica 5.** Razlike u kliničkim vrijednostima prikazanim kroz kvantitativne varijable obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate.

| Skupina                       |                           | N  | Min   | Max   | Centile |         |       |
|-------------------------------|---------------------------|----|-------|-------|---------|---------|-------|
|                               |                           |    |       |       | 25.     | Medijan | 75.   |
| <b>Dob (godine)</b>           | 1 (bolje diferencirani)   | 62 | 60,00 | 70,00 | 62,00   | 64,50   | 66,25 |
|                               | 2 (slabije diferencirani) | 63 | 60,00 | 70,00 | 63,00   | 66,00   | 67,00 |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 1 (bolje diferencirani)   | 62 | 21,50 | 39,44 | 25,15   | 28,08   | 30,90 |
|                               | 2 (slabije diferencirani) | 63 | 20,60 | 39,90 | 25,20   | 27,70   | 30,25 |
| <b>% tumora</b>               | 1 (bolje diferencirani)   | 62 | 5,00  | 50,00 | 10,00   | 15,00   | 21,25 |
|                               | 2 (slabije diferencirani) | 63 | 5,00  | 85,00 | 15,00   | 20,00   | 35,00 |
| <b>PSA (ng/mL)</b>            | 1 (bolje diferencirani)   | 62 | 0,97  | 44,32 | 4,90    | 7,44    | 11,19 |
|                               | 2 (slabije diferencirani) | 63 | 2,00  | 65,70 | 7,65    | 11,53   | 18,48 |
| <b>T3 (nmol/L)</b>            | 1 (bolje diferencirani)   | 62 | 0,80  | 2,00  | 1,20    | 1,40    | 1,50  |
|                               | 2 (slabije diferencirani) | 63 | 1,00  | 3,70  | 1,30    | 1,40    | 1,80  |
| <b>fT4 (pmol/L)</b>           | 1 (bolje diferencirani)   | 62 | 9,90  | 19,70 | 12,90   | 14,25   | 15,38 |
|                               | 2 (slabije diferencirani) | 63 | 10,60 | 19,90 | 12,80   | 14,50   | 15,80 |
| <b>TSH (mIU/L)</b>            | 1 (bolje diferencirani)   | 62 | 0,56  | 3,98  | 0,98    | 1,35    | 2,02  |
|                               | 2 (slabije diferencirani) | 63 | 0,41  | 2,94  | 0,87    | 1,46    | 1,86  |

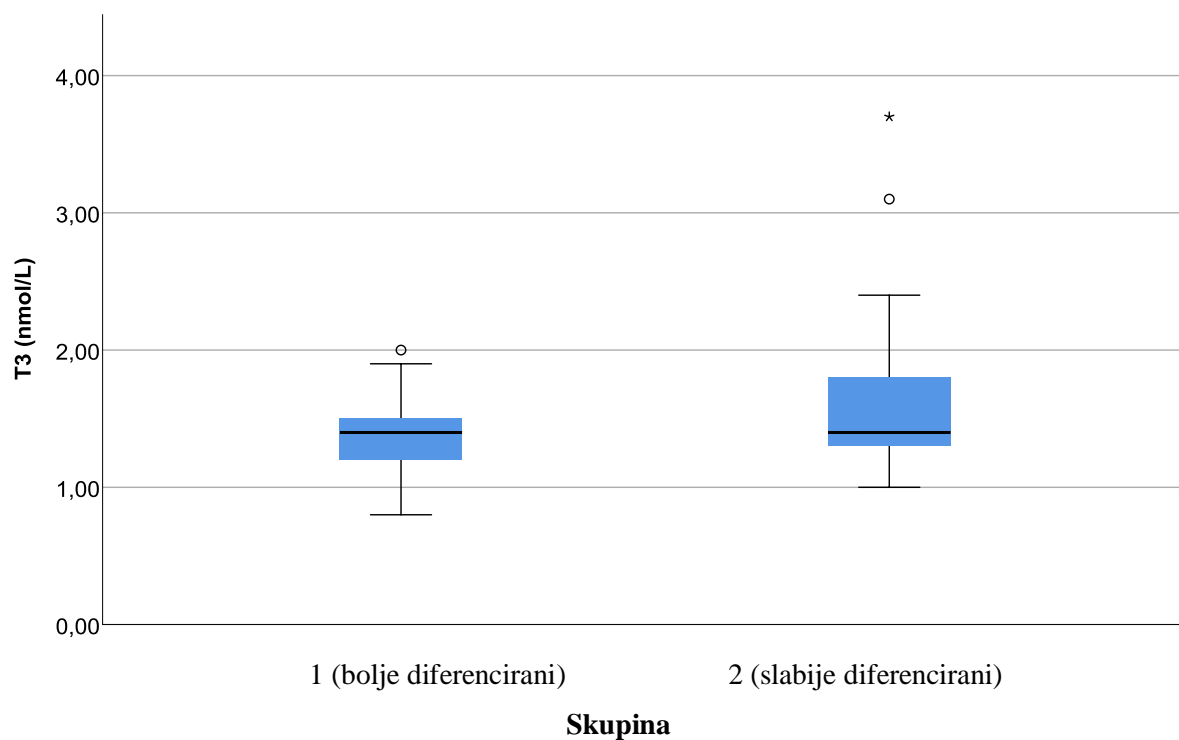
Tablica 5. i Slike 8, 11. i 12. prikazuju razlike u kliničkim vrijednostima funkcije štitnjače prikazanim kroz kvantitativne varijable obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate.

**Tablica 6.** Razlike u kliničkim vrijednostima obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate: Mann-Whitney U test.

|                               | <b>Mann-Whitney U</b> | <b>Z</b> | <b>P</b>         |
|-------------------------------|-----------------------|----------|------------------|
| <b>Dob (godine)</b>           | 1667,000              | -1,370   | 0,171            |
| <b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b> | 1860,500              | -0,457   | 0,648            |
| <b>% tumora</b>               | 1127,000              | -4,130   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>PSA (ng/mL)</b>            | 1179,500              | -3,819   | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>T3 (nmol/L)</b>            | 1554,000              | -1,987   | <b>0,047</b>     |
| <b>fT4 (pmol/L)</b>           | 1869,500              | -0,412   | 0,680            |
| <b>TSH (mIU/L)</b>            | 1902,000              | -0,252   | 0,801            |

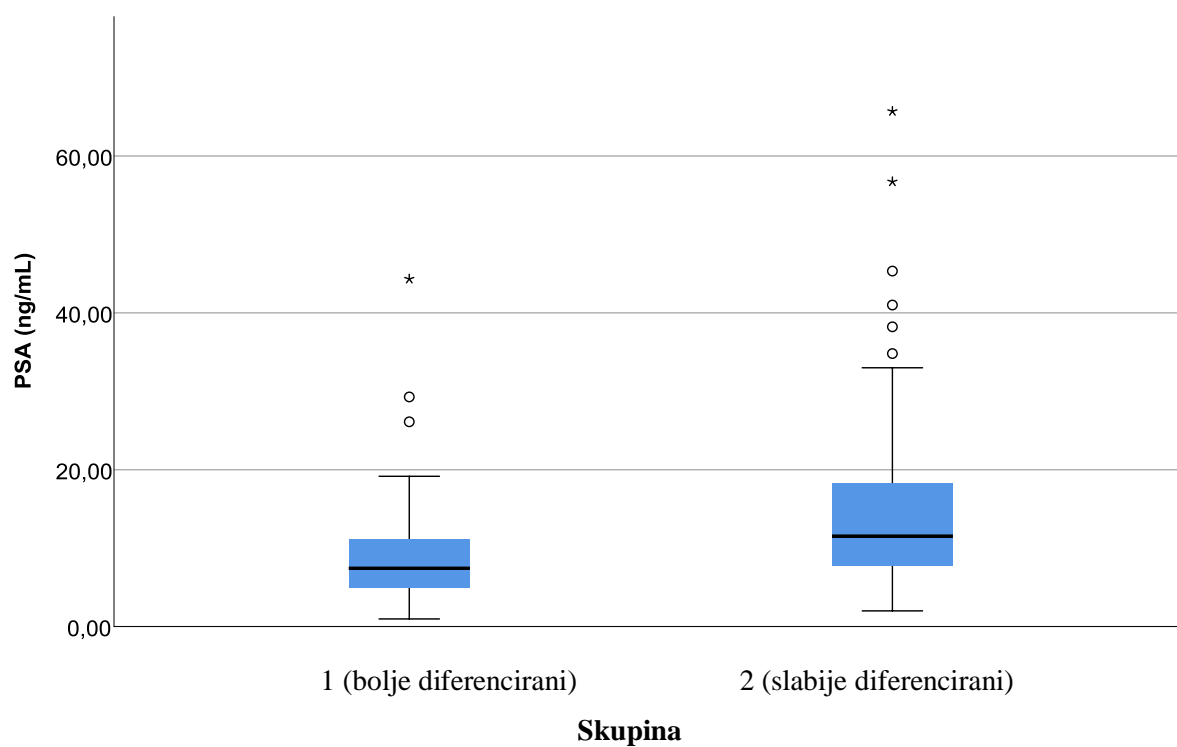
U Tablici 6. i na Slici 10. vidimo da su značajne razlike zabilježene u udjelu tumora, odnosno veće vrijednosti u skupini sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $P < 0,001$ ). Isto tako, veće su vrijednosti PSA zabilježene su istoj skupini ispitanika ( $P < 0,001$ ; Tablica 6, Slika 9). Statistički su značajno veće vrijednosti T3 u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim tumorima ( $P = 0,047$ ; Tablica 6, Slika 8).

Značajnih razlika u fT4 i TSH obzirom na pripadnost skupini bolje ili slabije diferenciranih karcinoma prostate nije bilo ( $P = 0,680$  i  $P = 0,801$ ; Tablica 6, Slika 11. i 12.).



**Slika 8.** Razlike u vrijednostima T3 između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P=0,047$ ).

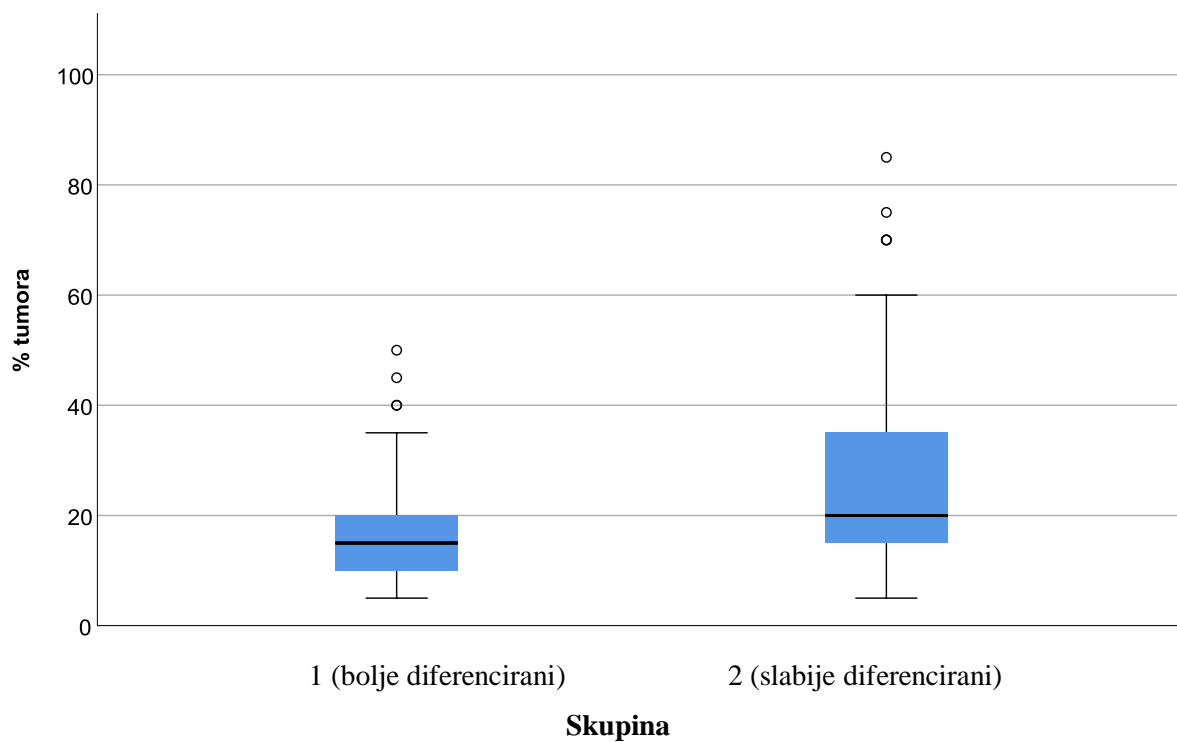
Iako je medijan vrijednosti T3 identičan za obje skupine (1,40 nmol/L), veći interkvartilni raspon upućuje na značajno veće vrijednosti T3 u skupini slabije diferenciranih tumora ( $P=0,047$ ; Tablice 5. i 6., Slika 8.).



**Slika 9.** Razlike u vrijednostima PSA između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P < 0,001$ ).

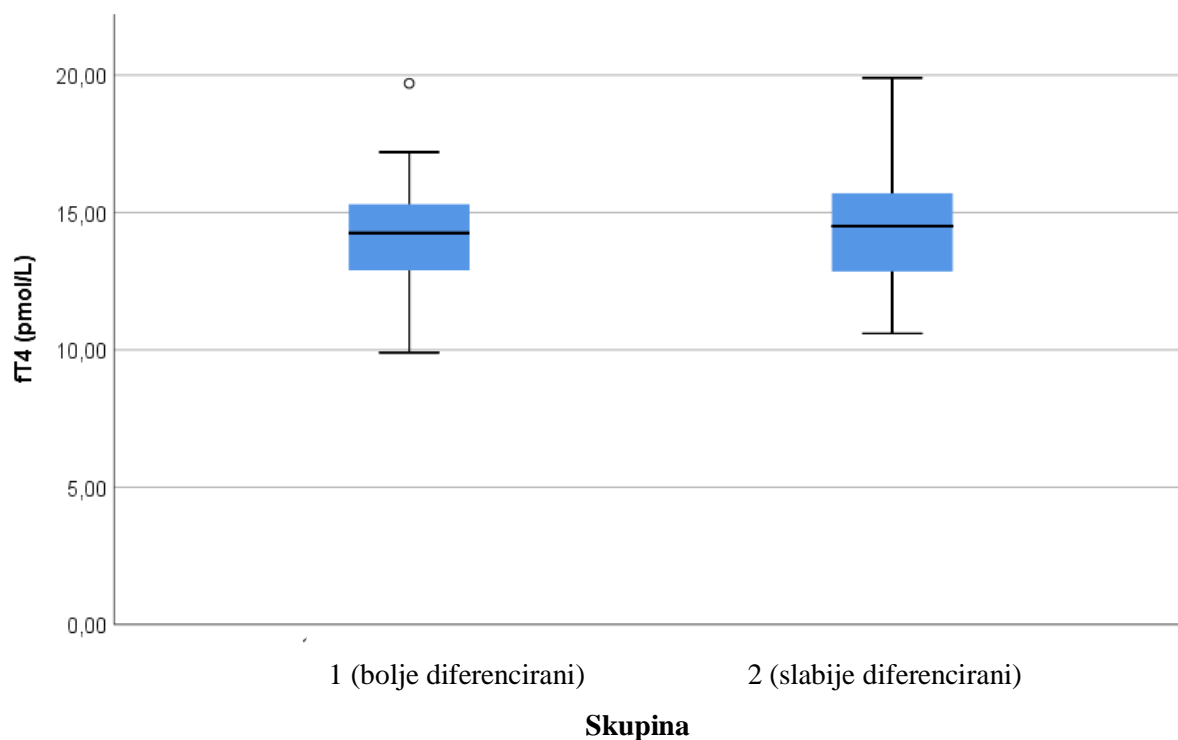
Značajno veće vrijednosti PSA zabilježene su u skupini slabije diferenciranih karcinoma prostate, u odnosu na skupinu bolje diferenciranih karcinoma ( $P < 0,001$ ; Tablice 5 i 6, Slika 9.). Medijan serumske koncentracije PSA u skupini slabije diferenciranih iznosi 11,53 ng/mL (IQR: 7,65-18,48 ng/mL), a u skupini bolje diferenciranih 7,44 ng/mL (IQR: 4,90-11,19 ng/mL).





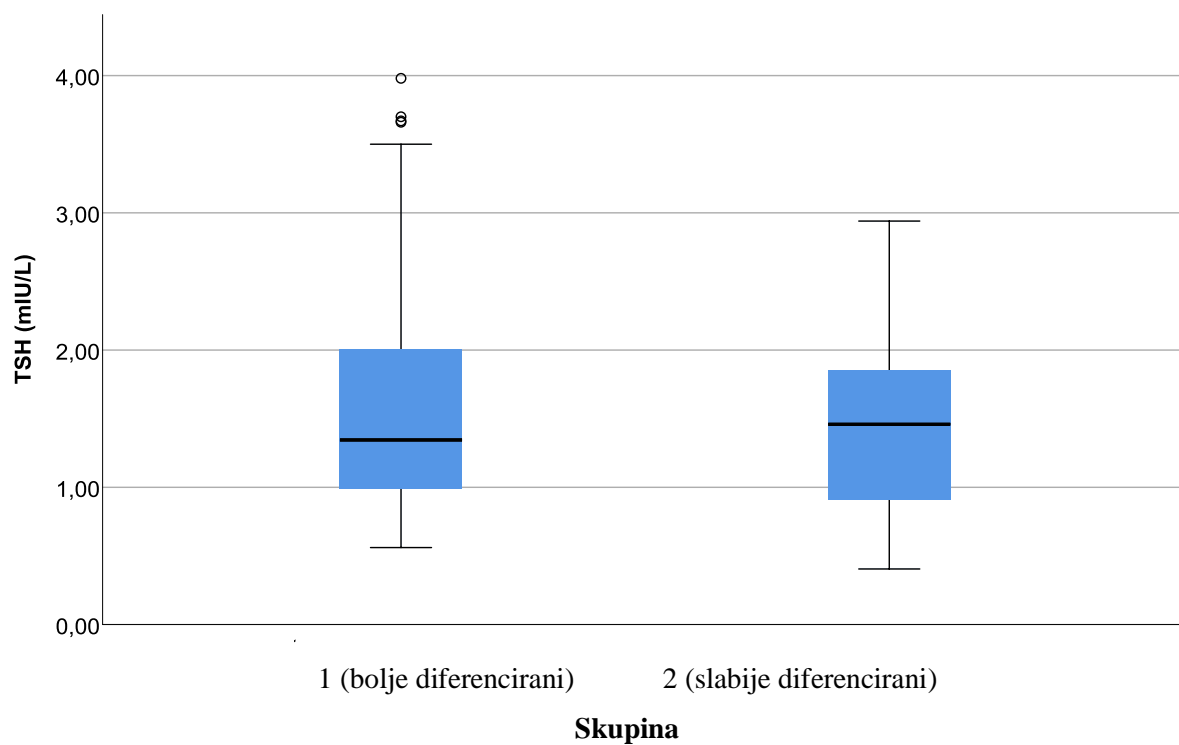
**Slika 10.** Razlike u vrijednostima udjela tumora između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P < 0,001$ ).

Značajne razlike zabilježene su u udjelu tumora, tj. veće su vrijednosti utvrđene u skupini slabije diferenciranih karcinoma prostate, u odnosu na skupinu bolje diferenciranih karcinoma ( $P < 0,001$ , Slika 10, Tablice 5. i 6.). Medijan udjela tumora u skupini slabije diferenciranih tumora iznosi 20,00% (IQR: 15,00-35,00%), a u skupini bolje diferenciranih 15,00 % (IQR: 10,00-21,25%).



**Slika 11.** Razlike u vrijednostima fT4 između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P=0,680$ ).

Iako postoji razlika u vrijednostima fT4 među dvjema skupinama ispitanika, ona nije statistički značajna ( $P=0,680$ , Slika 11, Tablice 5. i 6.). Medijan serumske koncentracije fT4 u skupini slabije diferenciranih tumora iznosi 14,50 pmol/L (IQR: 12,80-15,80 pmol/L), a u skupini bolje diferenciranih 14,25 pmol/L (IQR: 12,90-15,38 pmol/L).



**Slika 12.** Razlike u vrijednostima TSH između skupine bolje i slabije diferenciranih karcinoma prostate ( $P=0,801$ ).

Također postoji razlika u vrijednostima TSH među dvjema skupinama ispitanika, međutim ona nije statistički značajna ( $P=0,801$ , Slika 12, Tablice 5. i 6.). Medijan serumske koncentracije TSH u skupini slabije diferenciranih tumora iznosi 1,46 mIU/L (IQR: 0,87 – 1,86 mIU/L), a u skupini bolje diferenciranih 1,35 mIU/L (IQR: 0,98 - 2,02 mIU/L).

**Tablica 7.** Korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti na cjelokupnom uzorku (N=125).

|                          |     | %<br>tumora | PSA<br>(ng/mL) | T3<br>(nmol/L) | fT4<br>(pmol/L) | TSH<br>(mIU/L) | Dob<br>(godine) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Grade<br>grupa | T stadij | Gleason<br>skor |
|--------------------------|-----|-------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|----------------|----------|-----------------|
| % tumora                 | Rho | 1,000       | 0,427          | 0,277          | -0,036          | 0,011          | -0,017          | 0,194                       | 0,451          | 0,433    | 0,423           |
|                          | P   |             | <0,001         | 0,002          | 0,689           | 0,901          | 0,851           | 0,030                       | <0,001         | <0,001   | <0,001          |
| PSA (ng/mL)              | Rho | 0,427       | 1,000          | -0,057         | 0,066           | 0,017          | 0,035           | -0,048                      | 0,378          | 0,411    | 0,300           |
|                          | P   | <0,001      |                | 0,525          | 0,466           | 0,855          | 0,700           | 0,595                       | <0,001         | <0,001   | 0,001           |
| T3 (nmol/L)              | Rho | 0,277       | -0,057         | 1,000          | -0,031          | 0,159          | -0,054          | 0,103                       | 0,209          | 0,178    | 0,188           |
|                          | P   | 0,002       | 0,525          |                | 0,728           | 0,076          | 0,547           | 0,253                       | 0,019          | 0,047    | 0,036           |
| fT4 (pmol/L)             | Rho | -0,036      | 0,066          | -0,031         | 1,000           | -0,117         | -0,132          | 0,161                       | 0,004          | -0,046   | -0,056          |
|                          | P   | 0,689       | 0,466          | 0,728          |                 | 0,195          | 0,143           | 0,073                       | 0,965          | 0,609    | 0,533           |
| TSH (mIU/L)              | Rho | 0,011       | 0,017          | 0,159          | -0,117          | 1,000          | 0,151           | 0,113                       | -0,035         | 0,053    | -0,047          |
|                          | P   | 0,901       | 0,855          | 0,076          | 0,195           |                | 0,092           | 0,209                       | 0,700          | 0,557    | 0,603           |
| Dob (godine)             | Rho | -0,017      | 0,035          | -0,054         | -0,132          | 0,151          | 1,000           | 0,009                       | 0,193          | 0,029    | 0,239           |
|                          | P   | 0,851       | 0,700          | 0,547          | 0,143           | 0,092          |                 | 0,924                       | 0,031          | 0,748    | 0,007           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Rho | 0,194       | -0,048         | 0,103          | 0,161           | 0,113          | 0,009           | 1,000                       | -0,010         | 0,084    | 0,045           |
|                          | P   | 0,030       | 0,595          | 0,253          | 0,073           | 0,209          | 0,924           |                             | 0,910          | 0,353    | 0,621           |

|              |     | %<br>tumora | PSA<br>(ng/mL) | T3<br>(nmol/L) | fT4<br>(pmol/L) | TSH<br>(mIU/L) | Dob<br>(godine) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Grade<br>grupa | T stadij | Gleason<br>skor |
|--------------|-----|-------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|----------------|----------|-----------------|
| Grade grupa  | Rho | 0,451       | 0,378          | 0,209          | 0,004           | -0,035         | 0,193           | -0,010                      | 1,000          | 0,468    | 0,778           |
|              | P   | <0,001      | <0,001         | 0,019          | 0,965           | 0,700          | 0,031           | 0,910                       |                | <0,001   | <0,001          |
| T stadij     | Rho | 0,433       | 0,411          | 0,178          | -0,046          | 0,053          | 0,029           | 0,084                       | 0,468          | 1,000    | 0,404           |
|              | P   | <0,001      | <0,001         | 0,047          | 0,609           | 0,557          | 0,748           | 0,353                       | <0,001         |          | <0,001          |
| Gleason skor | Rho | 0,423       | 0,300          | 0,188          | -0,056          | -0,047         | 0,239           | 0,045                       | 0,778          | 0,404    | 1,000           |
|              | P   | <0,001      | 0,001          | 0,036          | 0,533           | 0,603          | 0,007           | 0,621                       | <0,001         | <0,001   |                 |

Korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti na cjelokupnom uzorku prikazani su u Tablici 7. Od parametara vezanih za štitnjaču jedine značajne pozitivne korelacije zabilježene su između vrijednosti T3 s udjelom tumora (Rho=0,277; P=0,002), GG (Rho=0,209; P=0,019), T stadijem (Rho=0,178; P=0,047) te GS (Rho=0,188; P=0,036). Iako su ovo slabe pozitivne korelacije, one upućuju da su veće T3 vrijednosti značajno povezane s većim udjelom tumora, većom *Grade* grupom, većim pT stadijem te većim *Gleason skorom*.

**Tablica 8.** Korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti u skupini bolje diferenciranih tumora (N=62).

|                          |     | %<br>tumora | PSA<br>(ng/mL) | T3<br>(nmol/L) | fT4<br>(pmol/L) | TSH<br>(mIU/L) | Dob<br>(godine) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Grade<br>grupa | T stadij | Gleason<br>skor |
|--------------------------|-----|-------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|----------------|----------|-----------------|
| % tumora                 | Rho | 1,000       | 0,183          | 0,047          | -0,058          | -0,043         | -0,192          | 0,208                       | 0,220          | 0,051    | 0,220           |
|                          | P   |             | 0,155          | 0,717          | 0,656           | 0,738          | 0,134           | 0,105                       | 0,086          | 0,692    | 0,086           |
| PSA (ng/mL)              | Rho | 0,183       | 1,000          | -0,425         | -0,002          | -0,023         | 0,202           | -0,125                      | 0,207          | 0,040    | 0,207           |
|                          | P   | 0,155       |                | 0,001          | 0,988           | 0,862          | 0,115           | 0,334                       | 0,106          | 0,760    | 0,106           |
| T3 (nmol/L)              | Rho | 0,047       | -0,425         | 1,000          | -0,026          | 0,018          | -0,281          | 0,187                       | -0,015         | 0,051    | -0,015          |
|                          | P   | 0,717       | 0,001          |                | 0,841           | 0,887          | 0,027           | 0,145                       | 0,905          | 0,695    | 0,905           |
| fT4 (pmol/L)             | Rho | -0,058      | -0,002         | -0,026         | 1,000           | 0,046          | -0,150          | 0,194                       | -0,041         | 0,130    | -0,041          |
|                          | P   | 0,656       | 0,988          | 0,841          |                 | 0,722          | 0,243           | 0,130                       | 0,752          | 0,315    | 0,752           |
| TSH (mIU/L)              | Rho | -0,043      | -0,023         | 0,018          | 0,046           | 1,000          | 0,173           | 0,216                       | -0,180         | -0,003   | -0,180          |
|                          | P   | 0,738       | 0,862          | 0,887          | 0,722           |                | 0,178           | 0,092                       | 0,161          | 0,981    | 0,161           |
| Dob (godine)             | Rho | -0,192      | 0,202          | -0,281         | -0,150          | 0,173          | 1,000           | -0,053                      | 0,166          | 0,041    | 0,166           |
|                          | P   | 0,134       | 0,115          | 0,027          | 0,243           | 0,178          |                 | 0,684                       | 0,197          | 0,749    | 0,197           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Rho | 0,208       | -0,125         | 0,187          | 0,194           | 0,216          | -0,053          | 1,000                       | -0,058         | 0,034    | -0,058          |
|                          | P   | 0,105       | 0,334          | 0,145          | 0,130           | 0,092          | 0,684           |                             | 0,657          | 0,796    | 0,657           |

|                     |            | %<br>tumora | PSA<br>(ng/mL) | T3<br>(nmol/L) | fT4<br>(pmol/L) | TSH<br>(mIU/L) | Dob<br>(godine) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Grade<br>grupa | T stadij | Gleason<br>skor |
|---------------------|------------|-------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|----------------|----------|-----------------|
| <b>Grade grupa</b>  | <b>Rho</b> | 0,220       | 0,207          | -0,015         | -0,041          | -0,180         | 0,166           | -0,058                      | 1,000          | 0,135    | 1,000           |
|                     | <b>P</b>   | 0,086       | 0,106          | 0,905          | 0,752           | 0,161          | 0,197           | 0,657                       |                | 0,296    |                 |
| <b>T stadij</b>     | <b>Rho</b> | 0,051       | 0,040          | 0,051          | 0,130           | -0,003         | 0,041           | 0,034                       | 0,135          | 1,000    | 0,135           |
|                     | <b>P</b>   | 0,692       | 0,760          | 0,695          | 0,315           | 0,981          | 0,749           | 0,796                       | 0,296          |          | 0,296           |
| <b>Gleason skor</b> | <b>Rho</b> | 0,220       | 0,207          | -0,015         | -0,041          | -0,180         | 0,166           | -0,058                      | 1,000          | 0,135    | 1,000           |
|                     | <b>P</b>   | 0,086       | 0,106          | 0,905          | 0,752           | 0,161          | 0,197           | 0,657                       |                | 0,296    |                 |

U Tablici 8. prikazani su korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti u skupini bolje diferenciranih tumora (N=62). Postoje značajne negativne korelacije vrijednosti T3 sa PSA (Rho=-0,425; P=0,001) i s dobi (Rho=-0,281; P=0,027) što upućuje na to da su u skupini bolje diferenciranih tumora veće vrijednosti PSA, kao i starija dob su povezani s nižim vrijednostima T3.

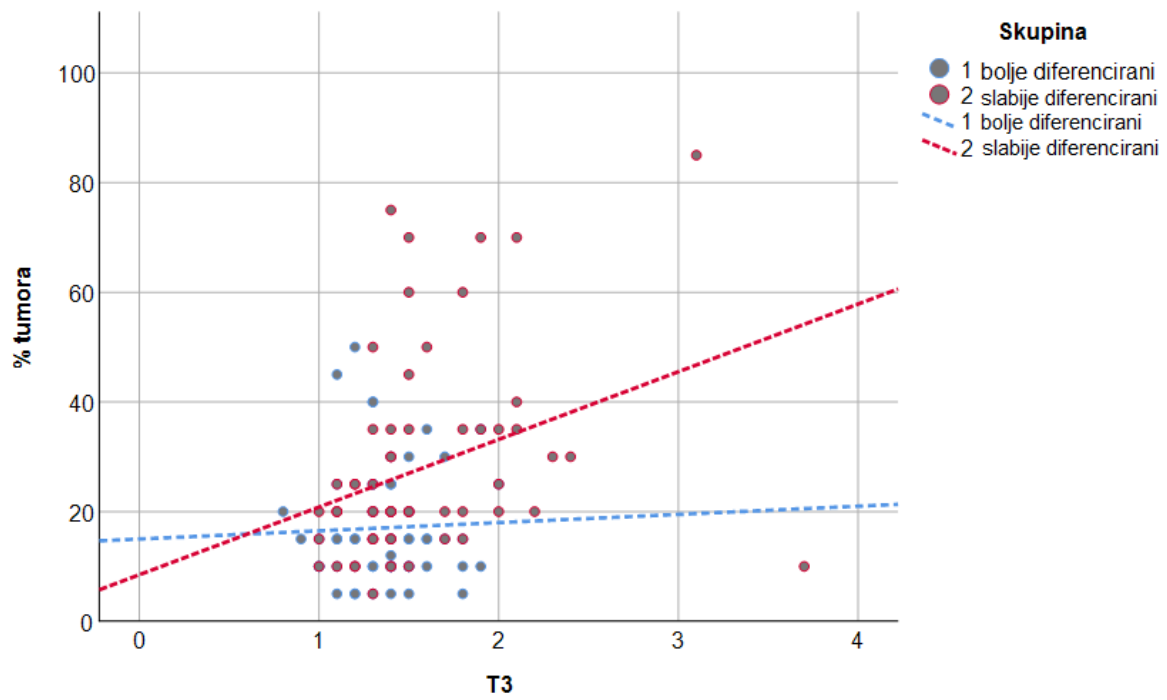
**Tablica 9.** Korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti u skupini slabije diferenciranih tumora (N=63).

|                          |     | %<br>tumora | PSA<br>(ng/mL) | T3<br>(nmol/L) | fT4<br>(pmol/L) | TSH<br>(mIU/L) | Dob<br>(godine) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Grade<br>grupa | T stadij | Gleason<br>skor |
|--------------------------|-----|-------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|----------------|----------|-----------------|
| % tumora                 | Rho | 1,000       | 0,425          | 0,413          | -0,059          | 0,105          | 0,065           | 0,240                       | 0,418          | 0,537    | 0,418           |
|                          | P   |             | 0,001          | 0,001          | 0,647           | 0,411          | 0,611           | 0,058                       | 0,001          | <0,001   | 0,001           |
| PSA (ng/mL)              | Rho | 0,425       | 1,000          | 0,157          | 0,103           | 0,124          | -0,206          | 0,083                       | 0,174          | 0,483    | 0,174           |
|                          | P   | 0,001       |                | 0,221          | 0,420           | 0,333          | 0,105           | 0,518                       | 0,171          | <0,001   | 0,171           |
| T3 (nmol/L)              | Rho | 0,413       | 0,157          | 1,000          | -0,025          | 0,270          | 0,082           | 0,050                       | 0,211          | 0,159    | 0,211           |
|                          | P   | 0,001       | 0,221          |                | 0,845           | 0,032          | 0,522           | 0,695                       | 0,097          | 0,214    | 0,097           |
| fT4 (pmol/L)             | Rho | -0,059      | 0,103          | -0,025         | 1,000           | -0,246         | -0,108          | 0,151                       | -0,116         | -0,184   | -0,116          |
|                          | P   | 0,647       | 0,420          | 0,845          |                 | 0,052          | 0,400           | 0,238                       | 0,367          | 0,149    | 0,367           |
| TSH (mIU/L)              | Rho | 0,105       | 0,124          | 0,270          | -0,246          | 1,000          | 0,152           | -0,020                      | 0,059          | 0,092    | 0,059           |
|                          | P   | 0,411       | 0,333          | 0,032          | 0,052           |                | 0,233           | 0,878                       | 0,648          | 0,474    | 0,648           |
| Dob (godine)             | Rho | 0,065       | -0,206         | 0,082          | -0,108          | 0,152          | 1,000           | 0,074                       | 0,255          | -0,056   | 0,255           |
|                          | P   | 0,611       | 0,105          | 0,522          | 0,400           | 0,233          | .               | 0,562                       | 0,044          | 0,666    | 0,044           |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | Rho | 0,240       | 0,083          | 0,050          | 0,151           | -0,020         | 0,074           | 1,000                       | 0,172          | 0,163    | 0,172           |
|                          | P   | 0,058       | 0,518          | 0,695          | 0,238           | 0,878          | 0,562           |                             | 0,178          | 0,202    | 0,178           |



|                     |            | %<br>tumora | PSA<br>(ng/mL) | T3<br>(nmol/L) | fT4<br>(pmol/L) | TSH<br>(mIU/L) | Dob<br>(godine) | BMI<br>(kg/m <sup>2</sup> ) | Grade<br>grupa | T stadij | Gleason<br>skor |
|---------------------|------------|-------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|-----------------------------|----------------|----------|-----------------|
| <b>Grade grupa</b>  | <b>Rho</b> | 0,418       | 0,174          | 0,211          | -0,116          | 0,059          | 0,255           | 0,172                       | 1,000          | 0,328    | 1,000           |
|                     | <b>P</b>   | 0,001       | 0,171          | 0,097          | 0,367           | 0,648          | 0,044           | 0,178                       |                | 0,009    |                 |
| <b>T stadij</b>     | <b>Rho</b> | 0,537       | 0,483          | 0,159          | -0,184          | 0,092          | -0,056          | 0,163                       | 0,328          | 1,000    | 0,328           |
|                     | <b>P</b>   | <0,001      | <0,001         | 0,214          | 0,149           | 0,474          | 0,666           | 0,202                       | 0,009          |          | 0,009           |
| <b>Gleason skor</b> | <b>Rho</b> | 0,418       | 0,174          | 0,211          | -0,116          | 0,059          | 0,255           | 0,172                       | 1,000          | 0,328    | 1,000           |
|                     | <b>P</b>   | 0,001       | 0,171          | 0,097          | 0,367           | 0,648          | 0,044           | 0,178                       |                | 0,009    |                 |

U Tablici 9. prikazani su korelacijski koeficijenti između pojedinih kliničkih vrijednosti u skupini slabije diferenciranih tumora (N=63). Postoje značajne srednje jake pozitivne korelacije vrijednosti T3 s udjelom tumora (Rho=0,413; P=0,001) koje nisu bile statistički značajne u skupini bolje diferenciranih tumora (Slika 13).



**Slika 13.** Razlike u korelacijskim koeficijentima između vrijednosti T3 (nmol/L) i udjela tumora obzirom na bolje i slabije diferencirane tumore prostate.

## 6 RASPRAVA

Karcinom prostate je drugi najčešći zloćudni tumor u Republici Hrvatskoj. Druga je najčešće dijagnosticirana zloćudna bolest u svijetu i peti uzrok smrtnosti u muškaraca (2). Uvođenjem PSA testiranja 80-ih i 90-ih godina prošlog stoljeća dolazi do znatnog porasta incidencije navedenog karcinoma diljem svijeta (3). Osim ranog otkrivanja karcinoma prostate, dolazi i do otkrivanja velikog broja latentnih karcinoma, za koje se danas smatra da se pretjerano liječe.

Međutim, prilikom dijagnosticiranja karcinoma prostate, teško je reći kako će se bolest s vremenom ponašati, hoće li imati indolentan ili agresivan tijek. U svrhu procjene prognoze bolesti, pokušavaju se pronaći prognostički biomarkeri, koji će kliničaru pomoći u odluci, liječiti ili prema novijem trendu, aktivno pratiti moguće latentnu bolest. Svakim danom se otkrivaju novi biomarkeri, ali teško je pronaći dovoljno osjetljiv i specifičan marker za prognozu ove bolesti, pa se često kombinira više njih. Među potencijalnim biomarkerima su i hormoni štitnjače.

Hormoni štitnjače, T3 i T4, imaju važnu ulogu u metabolizmu, rastu i razvoju organizma. Putem svojih jezgrenih i membranskih receptora djeluju na stanice raznih tkiva, pa tako i karcinoma prostate, s tim da je T3 daleko potentniji od T4.

Brojna istraživanja, od *in vitro* studija, istraživanja na animalnim modelima do populacijskih studija, ukazuju na povezanost hormona štitnjače i raznih tumora, uključujući i karcinom prostate.

Velika prospektivna studija na gotovo 30 000 ljudi, pokazala je da ispitanici u hipertireozu imaju veći rizik za razvoj karcinoma prostate, u odnosu na eutireoidne ispitanike (159). U skladu s tim, druga prospektivna studija na 400 ispitanika s karcinomom prostate ustanovila je povezanost većih serumskih koncentracija TSH i smanjenog rizika od obolijevanja od karcinoma prostate (157). Osim toga, Lehrer i sur. su ukazali na prisutnost većih serumskih koncentracija T3 kod oboljelih od BPH i karcinoma prostate, u odnosu na zdrave ispitanike (155). Također je ustanovljena povezanost većih serumskih koncentracija T3 i uznapredovalog kliničkog stadija karcinoma prostate (156). Novija prospektivna studija iz 2017. godine, u skladu s prethodnima, potvrdila je da su manje serumske koncentracije TSH i veće koncentracije FT4 povezane s povećanim rizikom za razvoj karcinoma prostate (158).

Istraživanja na animalnim modelima idu u prilog prethodno navedenim studijama. Naime, ustanovljena je povezanost hipotireoze i smanjenog rasta stanica karcinoma prostate PC-3 (160,161).

Temeljem navedenog, cilj ovoga istraživanja bio je utvrditi povezanost serumskih koncentracija T3, FT4, TSH sa stupnjem diferenciranosti karcinoma prostate, definiranog *Grade* grupama, a u svrhu boljeg razumijevanja karcinogeneze i otkrivanja potencijalnog biomarkera u nastanku patohistološki agresivnijeg karcinoma prostate.

Ukupno 10 od 140 ispitanika (7,14%) isključeno je istraživanja na temelju analize uzorka krvi jer je utvrđena novootkrivena bolest štitnjače. Klinički izražena hipotireoza je ustanovljena u samo jednog ispitanika (0,71%). Uzrok hipotireoze bio je kronični autoimunostni tireoiditis temeljem pozitivnih Anti-TPO protutijela u navedenog ispitanika. Učestalost klinički izražene hipotireoze u navedenoj dobnoj skupini je slična učestalosti u epidemiološkim istraživanjima (230). Međutim, nije utvrđen niti jedan bolesnik u subkliničkoj hipotireozu koja se javlja u oko 5 % ispitanika navedene životne dobi (230), što se može objasniti ciljanom odabirom ispitanika. Neki od isključnih kriterija bili su poznata bolest štitnjače i uporaba lijekova koji značajno utječu na funkciju štitnjače, kao što su amiodaron ili litij, a relativno često su korišteni u navedenoj dobnoj skupini. Isključni kriterij je bio i primjena jodnih kontrastnih sredstava u posljednjih godinu dana, što je također relativno često u ovoj dobnoj skupini zbog raznih popratnih bolesti. Osim toga, u istraživanju su sudjelovali samo muškarci, a poznato je da je hipotireoza učestalija u ženskoj populaciji (231). Subklinička hipertireoza je utvrđena u samo jednog ispitanika (0,71%). Učestalost subkliničke hipertireoze u osoba navedene životne dobi iznosi oko 1-5% u različitim studijama, ako se isključe jatrogeni uzroci bolesti (232). Nešto manja učestalost u ovom istraživanju može se također objasniti odabirom ciljne skupine ispitanika s prije navedenim isključnim kriterijima.

Povišena protutijela (Anti-TPO i/ili Anti-TgA) su utvrđena u 9 ispitanika (6,43%). U studiji iz SAD-a iz 2002. godine, provedenoj na 17 353 ispitanika, učestalost pozitivnih Anti-TPO protutijela u muškaraca bijele rase i dobi 60-69 godina, bez anamnestičkih podataka o bolesti štitnjače, iznosila je 11,2%, a Anti-Tg protutijela 10,1% (233). U našem istraživanju 6 (4,29 %) ispitanika je imalo povišena samo Anti-TPO protutijela, 1 ispitanik (0,71%) je imao povišena samo Anti-Tg protutijela, a 2 (1,43%) ispitanika su imala povišena i Anti-TPO i Anti-Tg protutijela. Međutim, napominjemo da je ciljna skupina odabrana prema strogim isključnim kriterijima istraživanja. Osim toga, ispitivani uzorak je nedostatan za epidemiološku analizu.

Po isključenju navedenih ispitanika, a temeljem prethodno navedenih studija, očekivane su veće serumske koncentracije T3 i FT4, te manje koncentracije TSH u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate. Ispitanici u skupini sa slabije diferenciranim karcinomom prostate imali su statistički značajno veće koncentracije T3, u odnosu na skupinu bolesnika s

bolje diferenciranim karcinomom prostate ( $P=0,047$ ). Međutim, nisu utvrđene statistički značajne razlike u fT4 i TSH među navedenim skupinama ( $P<0,680$ ,  $P<0,801$ ).

Poznato je da je trijodtironin daleko potentniji hormon od njegova prekursora tiroksina, tako da je djelovanje na stanice karcinoma prostate vjerojatnije većim dijelom uvjetovano trijodtironinom, a samo manjim dijelom tiroksinom. Tireotropin, s druge strane, djeluje tek indirektno putem hormona štitnjače. Na taj način se može objasniti zašto nisu utvrđene statistički značajne razlike u fT4 i TSH među dvjema skupinama.

Trijodtironin se nameće kao potencijalni biomarker agresivnosti karcinoma prostate. Brojna *in vitro* istraživanja, na molekularnoj razini, idu u prilog navedenoj tezi. Prema dosadašnjim istraživanjima, poznato je da T3 djeluje na stanice putem jezgrenih receptora TR $\alpha$ 1, TR $\beta$ 1 i TR $\beta$ 2, vežući se do 15 puta jače nego T4 (144). Vežanjem na TR $\beta$  receptore aktivira se onkogeni put PI3K kroz fosforilaciju Akt/PKB što zatim dovodi do transkripcije ciljnih gena (145). Osim toga, T3 djeluje i putem S1 i S2 podjedinice membranskog receptora,  $\alpha\beta$ 3 integrina (144,145). T3 se veže na S1 podjedinicu i dovodi do aktivacije PI3K puta, a S2 podjedinica veže na sebe T4 i manjim dijelom T3 te aktivira ERK1/2 put (144). Ovim višestrukim djelovanjem T3 može igrati ulogu u karcinogenezi. Putem PI3K, T3 inducira ekspresiju  $\alpha$  podjedinice transkripcijskog faktora HIF1 (150), koji se dovodi u vezu s rastom tumora, a njegovi ciljni geni s važnim faktorima progresije tumora (151). Putem ERK1/2, T3 inducira faktor rasta fibroblasta 2 te pospješuje angiogenezu, važnu za rast tumora (154). Osim toga, Mousa i sur. su ustanovili da T3 i T4 stimuliraju angiogenezu ovisnu o MAKP putem  $\alpha\beta$ 3 integrina (234). Trijodtironin također pospješuje indukciju gena za AKR1C1–3 (147), koji uzrokuju povećanu konverziju adrenalnih androgena u testosteron (144,148). Zhang i suradnici su proučavali utjecaj T3 hormona i androgena na LNCaP stanice karcinoma prostate (235). Pokazalo se da T3 pospješuje rast navedenih stanica, i to ovisno o koncentraciji, a u prisutnosti androgena, potrebne su veće koncentracije T3 da bi se dobio dodatni učinak na staničnu proliferaciju. Osim toga, T3, sam ili u kombinaciji s androgenima također pospješuje transkripciju gena za PSA. Tsui i sur. su u studiji na LNCaP stanicama, ustanovili da T3 potiče proliferaciju navedenih stanica smanjujući ekspresiju BTG2 gena koji regulira prijelaz iz G1 u S fazu staničnog ciklusa (236). Trijodtironin za čak 50% smanjuje promotorsku aktivnost BTG2 gena u LNCaP stanicama. Lehrer i sur. dovode T3 u vezu s mutacijom gena I1307K za adenopolipozu kolona (237). Nositelji ovog gena imaju značajno veću šansu za obolijevanje od bilo kojeg malignoma, uključujući i karcinom prostate. U studiji je sudjelovalo 77 Aškenazi Židova s karcinomom prostate. Ispitanici s mutiranim genom ( $N=11$ ) imali su značajno veće koncentracije T3 u odnosu na ispitanike bez

navedene mutacije (N=66).

Osim prethodno navedenog, u ovom istraživanju utvrđene su i značajne pozitivne korelacije koncentracije T3 s GS ( $P=0,036$ ) i GG ( $P=0,019$ ) na ukupnom uzorku, što govori da su veće serumske koncentracije T3 povezane s većim GS-om i višom GG-om. U skladu s tim je i istraživanje Lehrera i sur. kojim je ustanovljeno da su veće koncentracije T3 povezane s uznapredovalim kliničkim stadijem bolesti, većim GS-om i rizikom od recidiva bolesti (156).

Osim toga, zabilježene su značajne pozitivne korelacije između koncentracije T3 i postotka tumora na ukupnom uzorku ( $P=0,002$ ), što znači da su veće serumske koncentracije T3 povezane s većim postotkom tumora u tkivu prostate. Istraživanja na animalnim modelima idu u prilog navedenoj povezanosti. *In vivo* studija Theodossiou i sur. iz 2000. godine je pokazala da stanice karcinoma prostate PC-3 i DU 145 rastu brže u eutireoidnom, nego hipotireoidnom stanju (161). Naime, eutireoidni miševi imali su volumenom dvostruko veće tumore od miševa u hipotireozu nakon mjesec dana terapije s PTU. Istraživanje iz 1999. godine na miševima kojima su inokulirane stanice karcinoma prostate PC-3, u skladu je s prethodno navedenim (160). Miševi koji su bili na terapiji s PTU, odnosno u stanju hipotireoze, imali su značajno manju tumorsku masu, od miševa koji nisu primali navedenu terapiju. U skladu s tim su i prethodno spomenute *in vitro* studije Zhanga i sur. te Tsui i sur. o povezanosti T3 s rastom i proliferacijom stanica karcinoma prostate (235,236).

Utvrđene su i značajne pozitivne korelacije koncentracije T3 s pT stadijem bolesti na ukupnom uzorku ( $P=0,047$ ), što govori da su veće serumske koncentracije T3 povezane s većim pT stadijem. Navedeno je u skladu s prethodno spomenutim *in vivo* i *in vitro* studijama (160,161,235,236).

U ovom istraživanju također je ustanovljeno da je postotak tumora u tkivu prostate po radikalnoj prostatektomiji statistički značajno veći u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, u odnosu na skupinu s bolje diferenciranim karcinomom ( $P<0,001$ ). U skupini ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom postotak tumora bio je u rasponu od 5 do 50%, s tim da je najveći broj ispitanika imao 15% tumora u tkivu prostate, dok je u drugoj skupini sa slabije diferenciranim karcinomom postotak tumora bio u rasponu od 5 do 80%, a najveći broj ispitanika je imao 20% tumora u tkivu prostate, što se moglo i očekivati na temelju dosadašnjih studija. Naime, utvrđena je povezanost postotka tumora u tkivu prostate i povećane stope biokemijskog recidiva (227), koja je značajno veća u slabije diferenciranih tumora. Uhlman i sur. su u studiji na 3528 ispitanika ustanovili da je postotak tumora statistički značajan

prediktor biokemijskog recidiva ( $P < 0,05$ ). Ramos i sur. su također na studiji od 1850 ispitanika ustanovili da je postotak tumora u tkivu prostate povezan s biokemijskim recidivom (238). Ispitanici kojima je prostata bila zahvaćena tumorom  $\geq 10\%$  imali su recidiv u 10% slučajeva, a ispitanici kojima je zahvaćenost prostate tumorom bila  $< 10\%$  imali su stopu recidiva manju od 5% ( $P = 0,001$ ). Chung i sur. su u retrospektivnoj studiji iz 2011. godine došli do sličnih zaključaka (239). U istraživanju je sudjelovalo 739 ispitanika po radikalnoj prostatektomiji. Pokazalo se da je postotak tumora u tkivu prostate statistički značajno povezan s biokemijskim recidivom ( $P < 0,001$ ). U skladu s prije navedenim je i istraživanje Carvalhala i sur. koji su ustanovili da s porastom postotka tumora u tkivu prostate po radikalnoj prostatektomiji za svakih 5 %, raste i mogućnost recidiva za 11% (240). U studiji je sudjelovalo 595 ispitanika, od kojih je 46 (8%) razvilo recidiv bolesti. Rampersaud i sur. su u istraživanju na 2220 ispitanika došli do zaključka da je postotak tumora u tkivu prostate po radikalnoj prostatektomiji povezan s pozitivnim kirurškim rubovima ( $P < 0,001$ ), ekstrakapsularnim širenjem ( $P < 0,001$ ), infiltracijom sjemenih mjehurića ( $P < 0,001$ ) i biokemijskom progresijom bolesti (HR 1,16,  $P = 0,035$ ) (241). Podjela ispitanika u 4 skupine prema zahvaćenosti prostate tumorom ( $\leq 5\%$ , 6%-20%, 21%-50% i  $> 50\%$ ) pokazala se značajnom u stratificiranju ispitanika prema riziku od biokemijske progresije bolesti ( $P < 0,001$ ). You i sur. su ustanovili da je visoki postotak tumora u tkivu prostate pT3a stadija prediktor biokemijskog recidiva nakon radikalne prostatektomije s negativnim nalazom kirurških rubova (242). U studiju je uključeno 397 ispitanika s karcinomom prostate patološkog stadija pT3-T4N0. Pokazalo se da postotak tumora od 12% ima najbolji omjer osjetljivosti (66%) i specifičnosti (67%). Kod ispitanika s  $\leq 12\%$  tumora u tkivu prostate 5-godišnje preživljenje bez recidiva bolesti bilo je 85,2%, a kod onih s  $> 12\%$  tumora u tkivu prostate iznosilo je 57,7% ( $P < 0,001$ ). Ispitanici s pT3a stadijem, negativnim kirurškim rubovima i  $> 12\%$  tumora u tkivu prostate imali su slično 5-godišnje preživljenje bez recidiva bolesti, kao i ispitanici s pT3a stadijem i pozitivnim kirurškim rubovima (57,7%, 57,6%,  $P = 0,763$ ). Hinkelammert i sur. su u studiji na 758 ispitanika također došli do zaključka da je postotak tumora važan prediktor biokemijskog recidiva, osobito u visoko rizičnih bolesnika (243). Postotak tumora se pokazao osobito važan u ispitanika pT2 stadija bolesti, GS  $> 6$  ili PSA  $> 20$  ng/ml. Hansen i sur. su s druge strane na studiji od 595 ispitanika ustanovili da je postotak tumora visokog gradusa prediktor ranog biokemijskog recidiva po radikalnoj prostatektomiji, dok ukupni postotak tumora nije prediktor recidiva ( $P > 0,05$ ) (244). Ispitanici s postotkom tumora visokog gradusa  $\leq 33,33\%$  imali su 2-godišnje preživljenje bez biokemijskog recidiva 93%, za razliku od ispitanika s postotkom tumora  $> 33,33\%$  koji su imali preživljenje 60%. Meng i sur. su meta-analizom 15

studija došli do zaključka da su volumen tumora (HR 1,04, 95% CI: 1,00-1,07; P=0,03) i postotak tumora (HR 1,01, 95% CI: 1,00-1,02; P=0,02) prediktori biokemijskog recidiva po radikalnoj prostatektomiji (245).

U ovom istraživanju ustanovljeno je također da je broj ispitanika s postotkom tumora  $\leq 10\%$ , statistički značajno veći u skupini ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom prostate (40,3%), u odnosu na skupinu sa slabije diferenciranim karcinomom (14,3%, P=0,003). Broj ispitanika s postotkom tumora u rasponu  $>10-20\%$ , nešto je učestaliji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom (42,9%), u odnosu na skupinu ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom (35,5%). Broj ispitanika s postotkom tumora vrijednosti  $>20\%$ , statistički je značajno zastupljeniji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom (42,9%), u odnosu na skupinu s bolje diferenciranim karcinomom prostate (24,2%, P=0,003). Jasno je da je veći postotak tumora zastupljeniji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom, jer se povezuje s ranijim biokemijskim recidivom (244, 248).

Ustanovljeno je također da postoji statistički značajna razlika u pozitivnim kirurškim rubovima po radikalnoj prostatektomiji među skupinama sa slabije diferenciranim (N=31, 49,2%) i bolje diferenciranim karcinomom prostate (N=13, 21,0% P=0,001). To se moglo i očekivati budući da je kod slabije diferenciranih tumora obično veća zahvaćenost tkiva tumorom i teže su izvedivi kirurški zahvati s ciljem postignuća negativnih rubova. Retèl i sur. su ustanovili da su pozitivni kirurški rubovi povezani s agresivnijim karakteristikama tumora, kao što su klinički T stadij (P<0,001), patološki T stadij (P<0,001), serumska koncentracija PSA (P<0,001), GS (P<0,001), volumen prostate (P<0,001), volumen tumora (P<0,001) i postotak tumora (P<0,001) (246). U istraživanje su uključena 1254 ispitanika nakon provedene radikalne prostatektomije, od kojih je 479 (38%) imalo pozitivne kirurške rubove. Kang i sur. su došli do zaključka da su postotak tumora (P < 0,001) i patološki T stadij (P = 0,001) prediktivni faktori za pozitivne kirurške rubove kod bolesnika s visokorizičnim karcinomom prostate (247). U studiji je sudjelovao 271 ispitanik nakon robotske laparoskopske radikalne prostatektomije, od kojih je 68 (25,1%) imalo pozitivne kirurške rubove.

Postoji i statistički značajna razlika u zahvaćenosti kapsule tumorom između skupine ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom (N=32, 50,8%) i skupine s bolje diferenciranim karcinomom prostate (N=11, 17,7%, P=0,001). Agresivniji, nediferencirani tumori češće imaju zahvaćenu kapsulu, jer brže napreduju i infiltriraju okolna tkiva. Wheeler i sur. su u studiji na 688 ispitanika liječenih radikalnom prostatektomijom ustanovili da je infiltracija kapsule, povezana s većim volumenom tumora (P<0,001), većim *Gleason* gradusom na biopsiji prostate



( $P < 0,0001$ ), zahvaćenošću sjemenih mjehurića ( $P < 0,001$ ), i infiltracijom limfnih čvorova ( $P < 0,001$ ) (248).

U ovom istraživanju ustanovljena je i razlika u infiltraciji sjemenih mjehurića između skupine ispitanika s bolje diferenciranim ( $N=2$ , 3,23%) i skupine sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $N=20$ , 31,7%,  $P < 0,001$ ). Slabije diferencirani tumori brže napreduju i obično češće zahvaćaju sjemene mjehuriće. Dall'Oglio i sur. su došli do zaključka da su PSA, Gleason skor i postotak tumora na uzorcima biopsije neovisni prognostički faktori infiltracije sjemenih mjehurića (249).

Ustanovljeno je i da je serumska koncentracija PSA statistički značajno veća u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $P < 0,001$ ), što se moglo i očekivati, jer nediferenciraniji tumori imaju veću stopu biokemijskog recidiva. Serumska vrijednost PSA u skupini ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom bila je 0,97-44,32 ng/mL (medijan 7,44 ng/mL), a u skupini sa slabije diferenciranim karcinomom 2,00 - 65,7 ng/mL (medijan 11,53 ng/mL).

Nije bilo statistički značajne razlike u dobi između dvije navedene skupine ( $P=0,171$ ), što se dalo i očekivati budući da je uključena relativno homogena skupina ispitanika dobi 60-70 godina, jer je poznato da hormoni fT4 i TSH variraju s dobi (250). Ipak, postoje značajne negativne korelacije koncentracije T3 i dobi u skupini ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom prostate ( $P=0,027$ ) što govori da je starija životna dob povezana s nešto manjim koncentracijama T3 hormona.

Nije utvrđena statistički značajna razlika u BMI između dvije skupine ispitanika ( $P=0,648$ ), iako neke studije upućuju na povezanost većeg BMI-a i agresivnijih oblika karcinoma prostate. Zhao i sur. su u studiji na 3102 ispitanika pokazali da je pretilost povezana s povećanim rizikom od biokemijskog recidiva po radikalnoj prostatektomiji (251). Cao i sur. su meta-analizom došli do sličnih zaključaka (252). Naime, ustanovili su da porastom BMI-a za  $5 \text{ kg/m}^2$ , raste biokemijski recidiv za 21% (RR 1,21, 95% CI 1,11–1,31  $P < 0,01$ ), a smrtnost od karcinoma prostate za 15% (RR 1,15, 95% CI 1,06–1,25,  $P < 0,01$ ), po izvršenoj radikalnoj prostatektomiji. Do sličnih se rezultata došlo i u skupini bolesnika koje nisu prošli operativno liječenje, već terapiju vanjskim zračenjem. Imali su veću stopu biokemijskog recidiva porastom BMI-a za  $5 \text{ kg/m}^2$  (RR 1,16; 95% CI: 1,08–1,26). U našem istraživanju nije ustanovljena povezanost BMI-a i nediferenciranosti, pa tako i agresivnosti karcinoma prostate, moguće zbog nedovoljnog broja ispitanika za ustanoviti takvu razliku.

Kao zaključak navedenog istraživanja možemo reći da je T3 potencijalni biomarker slabije diferenciranosti karcinoma prostate, većeg pT stadija bolesti i većeg postotka tumora u tkivu prostate, pa prema tome i patohistoloških znakova agresivnosti karcinoma prostate. Navedeno je osobito značajno u liječenju bolesnika s karcinomom prostate, jer je često teško odrediti hoće li karcinom s vremenom progredirati ili će pak imati indolentni tijek. Prema sadašnjim saznanjima neke bi bolesnike s karcinomom prostate trebalo aktivno pratiti, što se u prvom redu odnosi na one s karcinomom prostate niskog rizika. To su bolesnici s biopsijskim nalazom koji odgovara karcinomu prostate GG 1, s manje od 2-3 pozitivna uzorka biopsije zahvaćena tumorom do 50%, bolesnici s karcinomom prostate kliničkog stadija T1c ili T2a, sa serumskom koncentracijom PSA < 10 ng/mL te sa PSA gustoćom < 0,15 ng/mL/cc (37). U obzir bi mogli doći i bolesnici s karcinomom prostate GG 2 s manje od 10% *Gleason gradus* 4 (253).

Usprkos navedenim smjernicama, događa se da bolesnici s karcinomom prostate koje smo smatrali niskorizičnim, podlegnu progresiji bolesti i razviju metastaze te se uspostavi da zapravo nisu bili pravi kandidati za aktivno praćenje. Potrebno je što ranije detektirati takve karcinome, kako bi se pravodobno i odgovarajuće liječili. S druge strane, važno je ustanoviti koji će se karcinomi prostate indolentno ponašati, kako bi bolesnike s takvim karcinomima poštedjeli nepotrebnog pretjeranog liječenja i komplikacija takvog liječenja. Iz navedenih razloga bitno je pronaći prognostičke biomarkere. Prema prethodno navedenim činjenicama, jedan od njih mogao bi biti i T3. Međutim, potrebne su studije na većem broju ispitanika kako bi se došlo do pouzdanih saznanja o njegovoj osjetljivosti i specifičnosti u detekciji agresivnijih karcinoma prostate.

## 7 ZAKLJUČCI

1. Serumska koncentracija T3 je statistički značajno veća u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, u odnosu na skupinu ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom ( $P=0,047$ ).
2. Ne postoji statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama FT4 između skupine ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom prostate i skupine ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom ( $P=0,68$ ).
3. Ne postoji statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama TSH između skupine ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom prostate i skupine ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom ( $P=0,801$ ).
4. Veće serumske koncentracije T3 statistički su značajno povezane s većim GS u ukupnom uzorku ( $P=0,036$ ).
5. Postoje značajne pozitivne korelacije između koncentracije T3 i GG u ukupnom uzorku, što znači da su veće serumske koncentracije T3 povezane s većom GG-om ( $P=0,019$ ).
6. Veće serumske koncentracije T3 statistički su značajno povezane s većim pT stadijem bolesti u ukupnom uzorku ( $P=0,047$ ).
7. Serumska koncentracija T3 značajno pozitivno korelira s postotkom tumora u tkivu prostate na ukupnom uzorku, što govori o povezanosti većih koncentracija T3 i većeg postotka tumora ( $P=0,002$ ).
8. Postotak tumora u tkivu prostate po radikalnoj prostatektomiji statistički je značajno veći u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, u odnosu na skupinu s bolje diferenciranim karcinomom ( $P<0,001$ ).
9. Postotak tumora  $\leq 10\%$ , statistički je značajno zastupljeniji u skupini ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom (40,3%), u odnosu na skupinu sa slabije diferenciranim karcinomom prostate (14,3%,  $P=0,003$ ).
10. Postotak tumora u rasponu  $>10-20\%$ , nešto je zastupljeniji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim (42,9%), u odnosu na skupinu s bolje diferenciranim karcinomom prostate (35,5%).
11. Postotak tumora  $>20\%$ , statistički je značajno zastupljeniji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim (42,9%), u odnosu na skupinu s bolje diferenciranim karcinomom prostate

(24,2%,  $P=0,003$ ).

12. U skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate postoji značajna srednje jaka pozitivna korelacija koncentracije T3 i postotka tumora u tkivu prostate po radikalnoj prostatektomiji ( $P=0,001$ ).
13. Nema statistički značajne razlike u BMI-u između dvije skupine ispitanika ( $P= 0,648$ )
14. Postoje značajne negativne korelacije koncentracije T3 i dobi ispitanika u skupini ispitanika s bolje diferenciranim karcinomom prostate ( $P=0,027$ ).
15. Infiltracija kapsule statistički je značajno učestalija u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $P<0,001$ ).
16. Tumorska infiltracija sjemenih mjehurića statistički je značajno prisutnija u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate, u odnosu na skupinu s bolje diferenciranim karcinomom ( $P<0,001$ ).
17. Pozitivni kirurški rubovi po radikalnoj prostatektomiji značajno su zastupljeniji u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $P=0,001$ ).
18. Serumska koncentracija PSA statistički je značajno veća u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $P<0,001$ ).
19. Novootkrivena bolest štitnjače je registrirana u 10 (7,14%) od 140 ispitanika.
20. U 1 (0,71%) ispitanika je detektirana klinička hipotireoza, a u 1 (0,71%) subklinička hipertireoza.
21. 9 (6,43%) ispitanika je imalo povišena Anti-TPO i/ili Anti-TgA protutijela.

## 8 SAŽETAK

U ovom istraživanju proučavala se povezanost trijodtironina (T3), slobodne frakcije tiroksina (fT4) te tireotropina (TSH) s diferenciranošću karcinoma prostate. Postavljena je hipoteza da su koncentracije T3 i fT4 veće, dok je koncentracija TSH manja u bolesnika sa slabije diferenciranim karcinomom.

Ciljevi istraživanja bili su ustanoviti povezanost funkcije štitnjače i karcinoma prostate te otkrivanje mogućeg biomarkera slabije diferenciranosti, odnosno agresivnijeg oblika karcinoma. Dodatni ciljevi bili su utvrditi razliku u postotku tumora u tkivu prostate i patološkom T stadiju bolesti po radikalnoj prostatektomiji između skupina ispitanika s bolje i slabije diferenciranim karcinomom prostate.

Ukupan broj ispitanika bio je 140, od kojih je 10 isključeno iz istraživanja zbog novootkrivene bolesti štitnjače, a pet zbog odustanka urologa i/ili ispitanika od zahvata.

Ispitanici su podijeljeni u dvije skupine prema postoperativnom patohistološkom nalazu. Prvu skupinu (N=62) su činili bolesnici s karcinomom prostate Grade grupa 1 i 2 (bolje diferencirani karcinomi) a drugu skupinu (N=63) bolesnici s karcinomom prostate Grade grupa 3, 4 i 5 (slabije diferencirani karcinomi).

Ustanovljeno je da je serumska koncentracija T3 statistički značajno veća u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $P=0,047$ ). Ne postoji statistički značajna razlika u serumskim koncentracijama fT4 i TSH među dvjema skupinama ispitanika ( $P=0,68$ ,  $P=0,801$ ). Postotak tumora u tkivu prostate statistički je značajno veći u skupini ispitanika sa slabije diferenciranim karcinomom prostate ( $P<0,001$ ). Isto tako, pT3 stadij bolesti je zastupljeniji u navedenoj skupini ( $P<0,001$ ).

T3 se nameće kao potencijalni biomarker slabije diferenciranosti karcinoma prostate, odnosno agresivnijeg oblika karcinoma, što je potrebno potvrditi studijama na većem broju ispitanika.

## 9 SUMMARY

In this research, we studied the correlation of total triiodothyronine (T3), free fraction of the thyroxine (fT4), and thyrotropin (TSH) with prostate cancer (PCa) differentiation. We set the hypothesis that concentrations of T3 and fT4 are higher, while the TSH concentration is lower in patients with poorly differentiated PCa.

Our goals were to determine the relationship between thyroid function and PCa, to detect the possible biomarkers of poorly differentiated PCa, and to determine the difference in the tumor percentage involvement (TPI) and pathological T (pT) stage of disease between the subjects with well-differentiated and poorly differentiated PCa.

The total number of subjects was 140. Ten subjects were excluded from the study due to newly detected thyroid disease and 5 because of the withdrawal from the surgery. Subjects were divided into two groups according to postoperative histopathology. In the first group (N=62) there were patients with PCa Grade Groups 1 and 2 (well-differentiated cancer), while the second (N=63) group included patients with PCa Grade Groups 3, 4 and 5 (poorly differentiated cancer).

Serum T3 concentration was significantly higher in poorly differentiated cancer group ( $P=0,047$ ). There was no significant difference in concentrations of fT4 and TSH between the two groups ( $P=0,680$ ,  $P=0,801$ , respectively). The TPI was significantly higher in poorly differentiated cancer group ( $P<0,001$ ). Also, the pT3 stage of disease was more prevalent in the same group ( $P<0,001$ ).

T3 could serve as a potential biomarker of poorly differentiated PCa. However, larger studies should be conducted to confirm these findings.

Petra Petranović Ovčariček, 2020.

## 10 LITERATURA

1. Hrvatske R. HRVATSKI ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVSTVO Registar za rak Republike Hrvatske INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ. 2018;(40). Available from: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten\\_2015\\_rak\\_final.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2018/03/Bilten_2015_rak_final.pdf)
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2019 Apr 9];68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
3. Neppl-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, Rapiti E, Rachtan J, Holleczeck B, i sur. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 May 1 [cited 2019 Apr 9];23(5):1325–34. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdr414>
4. Kvale R, Auvinen A, Adami H-O, Klint A, Hernes E, Moller B, i sur. Interpreting Trends in Prostate Cancer Incidence and Mortality in the Five Nordic Countries. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007 Dec 19 [cited 2019 Apr 9];99(24):1881–7. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djm249>
5. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The Epidemiology of Prostate Cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2018 Dec 3 [cited 2019 May 30];8(12):a030361. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29311132>
6. Shimizu H, Ross R, Bernstein L, Yatani R, Henderson B, Mack T. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* [Internet]. 1991 Dec [cited 2019 May 30];63(6):963–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc1991210>
7. Chu KC, Tarone RE, Freeman HP. Trends in prostate cancer mortality among black men and white men in the United States. *Cancer* [Internet]. 2003 Mar 15 [cited 2019 May 31];97(6):1507–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12627516>
8. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, i sur. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2019 Apr 9];136(5):E359–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220842>

9. Rebbeck TR, Devesa SS, Chang B-L, Bunker CH, Cheng I, Cooney K, i sur. Global Patterns of Prostate Cancer Incidence, Aggressiveness, and Mortality in Men of African Descent. *Prostate Cancer* [Internet]. 2013 [cited 2019 Apr 9];2013:1–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23476788>
10. Haiman CA, Chen GK, Blot WJ, Strom SS, Berndt SI, Kittles RA, i sur. Characterizing genetic risk at known prostate cancer susceptibility loci in African Americans. *PLoS Genet* [Internet]. 2011 May [cited 2019 May 31];7(5):e1001387. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21637779>
11. Hemminki K, Czene K. Correspondence re: Risch, N.: Genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 10: 733-741, 2001. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2019 May 31];11(4):423; author reply 424-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11927507>
12. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 1994 Nov 2 [cited 2019 Apr 10];86(21):1600–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7932824>
13. Benafif S, Eeles R. Genetic predisposition to prostate cancer. *Br Med Bull* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Apr 10];120(1):75–89. Available from: <https://academic.oup.com/bmb/article-lookup/doi/10.1093/bmb/ldw039>
14. Brandt A, Sundquist J, Hemminki K. Risk for incident and fatal prostate cancer in men with a family history of any incident and fatal cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2019 May 31];23(1):251–6. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdr056>
15. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, i sur. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (Protect) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2008 Sep [cited 2019 May 31];17(9):2325–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18768501>
16. World Cancer Research Fund International. Diet , nutrition , physical activity and prostate cancer. *World cancer Res fund Int* [Internet]. 2014;50. Available from: <http://www.wcrf.org/sites/default/files/Prostate-Cancer-2014-Report.pdf>



17. Giovannucci E, Liu Y, Platz EA, Stampfer MJ, Willett WC. Risk factors for prostate cancer incidence and progression in the health professionals follow-up study. *Int J Cancer* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2019 May 31];121(7):1571. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17450530>
18. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. *N Engl J Med* [Internet]. 2003 Apr 24 [cited 2019 Jul 2];348(17):1625–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12711737>
19. Mitrou PN, Albanes D, Weinstein SJ, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, i sur. A prospective study of dietary calcium, dairy products and prostate cancer risk (Finland). *Int J Cancer* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2019 Apr 9];120(11):2466–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17278090>
20. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, i sur. Supplemental and Dietary Vitamin E,  $\beta$ -Carotene, and Vitamin C Intakes and Prostate Cancer Risk. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006 Feb 15 [cited 2019 Apr 9];98(4):245–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16478743>
21. Hurst R, Hooper L, Norat T, Lau R, Aune D, Greenwood DC, i sur. Selenium and prostate cancer: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2012 Jul 1 [cited 2019 Apr 10];96(1):111–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22648711>
22. Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective Studies of Dairy Product and Calcium Intakes and Prostate Cancer Risk: A Meta-Analysis. *JNCI J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2005 Dec 7 [cited 2019 May 31];97(23):1768–77. Available from: <http://academic.oup.com/jnci/article/97/23/1768/2521503/Prospective-Studies-of-Dairy-Product-and-Calcium>
23. Sorial E, Si S, Fritschi L, Darcey E, Leavy JE, Girschik J, i sur. Lifetime recreational physical activity and the risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2019 Apr 8 [cited 2019 Apr 10]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-019-01138-6>
24. Giovannucci EL, Liu Y, Leitzmann MF, Stampfer MJ, Willett WC. A Prospective Study of Physical Activity and Incident and Fatal Prostate Cancer. *Arch Intern Med* [Internet].

- 2005 May 9 [cited 2019 May 31];165(9):1005. Available from:  
<http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.165.9.1005>
25. Kenfield SA, Stampfer MJ, Chan JM, Giovannucci E. Smoking and prostate cancer survival and recurrence. *JAMA* [Internet]. 2011 Jun 22 [cited 2019 May 31];305(24):2548–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21693743>
  26. Etminan M, Takkouche B, Caamaño-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2004 Mar [cited 2019 Jun 3];13(3):340–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15006906>
  27. Key TJ, Appleby PN, Allen NE, Travis RC, Roddam AW, Jenab M, i sur. Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and the risk of prostate cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2007 Sep 1 [cited 2019 Jun 3];86(3):672–81. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17823432>
  28. Dewailly E, Mulvad G, Sloth Pedersen H, Hansen JC, Behrendt N, Hart Hansen JP. Inuit are protected against prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2003 Sep 1 [cited 2019 Jun 3];12(9):926–7. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14504206>
  29. Szymanski KM, Wheeler DC, Mucci LA. Fish consumption and prostate cancer risk: a review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* [Internet]. 2010 Nov 1 [cited 2019 Jun 3];92(5):1223–33. Available from:  
<https://academic.oup.com/ajcn/article/92/5/1223/4597550>
  30. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Coffee consumption and risk of nonaggressive, aggressive and fatal prostate cancer--a dose-response meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 Jun 3];25(3):584–91. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24276028>
  31. Bansal D, Undela K, D’Cruz S, Schifano F. Statin Use and Risk of Prostate Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. Gluud LL, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2019 Jun 4];7(10):e46691. Available from:  
<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0046691>
  32. Prostate-Specific Antigen (PSA) Test - National Cancer Institute [Internet]. [cited 2019

- Apr 10]. Available from: <https://www.cancer.gov/types/prostate/psa-fact-sheet>
33. Wang TJ, Linton HJ, Payne J, Rittenhouse HG, Chan DW, Partin AW, i sur. Generation of PSA-ACT-specific monoclonal antibodies and their application in a sandwich immunoassay. *Hybridoma* [Internet]. 1999 Dec [cited 2020 Jan 9];18(6):535–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10626683>
  34. Wolf AMD, Wender RC, Etzioni RB, Thompson IM, D'Amico A V, Volk RJ, i sur. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: update 2010. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2010 Mar 1 [cited 2019 Jun 19];60(2):70–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.20066>
  35. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, i sur. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* [Internet]. 1994 [cited 2019 Jun 19];151(5):1283–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7512659>
  36. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, i sur. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level  $\leq$  or  $=4.0$  ng per milliliter. *N Engl J Med* [Internet]. 2004 May 27 [cited 2019 Jun 19];350(22):2239–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa031918>
  37. Mottet N, Bergh RCN Van Den, Vice-chair PC, Santis M De, Gillessen S, Govorov A, i sur. EAU-ESUR-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer/ Guías Europeas. *Eur Assoc Urol* 2018 [Internet]. 2018;1–145. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
  38. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, i sur. Use of the Percentage of Free Prostate-Specific Antigen to Enhance Differentiation of Prostate Cancer From Benign Prostatic Disease. *JAMA* [Internet]. 1998 May 20 [cited 2019 Apr 11];279(19):1542. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.279.19.1542>
  39. Nordström T, Akre O, Aly M, Grönberg H, Eklund M. Prostate-specific antigen (PSA) density in the diagnostic algorithm of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2018 Apr 19 [cited 2019 Jun 19];21(1):57–63. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29259293>
40. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, i sur. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* [Internet]. [cited 2019 Apr 11];267(16):2215–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1372942>
  41. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA. Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume. *Cancer* [Internet]. 1993 Mar 15 [cited 2019 Apr 11];71(6):2031–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680277>
  42. Arlen PM, Bianco F, Dahut WL, D'Amico A, Figg WD, Freedland SJ, i sur. Prostate Specific Antigen Working Group Guidelines on Prostate Specific Antigen Doubling Time. *J Urol* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Apr 11];179(6):2181–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423743>
  43. Sözen S, Eskicorapci S, Küpeli B, İrkilata L, Altinel M, Özer G, i sur. Complexed Prostate Specific Antigen Density is Better Than the Other PSA Derivatives for Detection of Prostate Cancer in Men with Total PSA between 2.5 and 20ng/ml: Results of a Prospective Multicenter Study. *Eur Urol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Jun 26];47(3):302–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15716190>
  44. McGrath S, Christidis D, Perera M, Hong SK, Manning T, Vela I, i sur. Prostate cancer biomarkers: Are we hitting the mark? *Prostate Int* [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2019 Apr 10];4(4):130–5. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2287888216300290>
  45. Fossati N, Buffi NM, Haese A, Stephan C, Larcher A, McNicholas T, i sur. Preoperative Prostate-specific Antigen Isoform p2PSA and Its Derivatives, %p2PSA and Prostate Health Index, Predict Pathologic Outcomes in Patients Undergoing Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: Results from a Multicentric European Prospective Study. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Jul [cited 2019 Apr 10];68(1):132–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139197>
  46. Huang Y-Q, Sun T, Zhong W-D, Wu C-L. Clinical performance of serum [-2]proPSA derivatives, %p2PSA and PHI, in the detection and management of prostate cancer. *Am J Clin Exp Urol* [Internet]. 2014 [cited 2019 Jun 19];2(4):343–50. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25606581>

47. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, i sur. A Multicenter Study of [-2]Pro-Prostate Specific Antigen Combined With Prostate Specific Antigen and Free Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml Prostate Specific Antigen Range. *J Urol* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Apr 10];185(5):1650–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21419439>
48. Stattin P, Vickers AJ, Sjoberg DD, Johansson R, Granfors T, Johansson M, i sur. Improving the Specificity of Screening for Lethal Prostate Cancer Using Prostate-specific Antigen and a Panel of Kallikrein Markers: A Nested Case–Control Study. *Eur Urol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2019 Apr 11];68(2):207–13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030228381500024X>
49. de Bono JS, Scher HI, Montgomery RB, Parker C, Miller MC, Tissing H, i sur. Circulating Tumor Cells Predict Survival Benefit from Treatment in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2019 Jun 26];14(19):6302–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18829513>
50. Deras IL, Aubin SMJ, Blase A, Day JR, Koo S, Partin AW, i sur. PCA3: A Molecular Urine Assay for Predicting Prostate Biopsy Outcome. *J Urol* [Internet]. 2008 Apr [cited 2019 Apr 11];179(4):1587–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18295257>
51. Marks LS, Fradet Y, Lim Deras I, Blase A, Mathis J, Aubin SMJ, i sur. PCA3 Molecular Urine Assay for Prostate Cancer in Men Undergoing Repeat Biopsy. *Urology* [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2019 Jun 18];69(3):532–5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429506026380>
52. Merola R, Tomao L, Antenucci A, Sperduti I, Sentinelli S, Masi S, i sur. PCA3 in prostate cancer and tumor aggressiveness detection on 407 high-risk patients: a National Cancer Institute experience. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 [cited 2019 Jun 18];34(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4324853/>
53. Crawford ED, Rove KO, Trabulsi EJ, Qian J, Drewnowska KP, Kaminetsky JC, i sur. Diagnostic Performance of PCA3 to Detect Prostate Cancer in Men with Increased Prostate Specific Antigen: A Prospective Study of 1,962 Cases. *J Urol* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2019 Jun 18];188(5):1726–31. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534712042024>

54. Van Neste L, Hendriks RJ, Dijkstra S, Trooskens G, Cornel EB, Jannink SA, i sur. Detection of High-grade Prostate Cancer Using a Urinary Molecular Biomarker–Based Risk Score. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Nov [cited 2019 Apr 11];70(5):740–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27108162>
55. Leyten GHJM, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, de Jong H, Melchers WJG, i sur. Identification of a Candidate Gene Panel for the Early Diagnosis of Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Jul 1 [cited 2019 Jun 18];21(13):3061–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25788493>
56. Salami SS, Schmidt F, Laxman B, Regan MM, Rickman DS, Scherr D, i sur. Combining urinary detection of TMPRSS2:ERG and PCA3 with serum PSA to predict diagnosis of prostate cancer. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2019 Apr 11];31(5):566–71. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143911001190>
57. Deplus R, Delliaux C, Marchand N, Flourens A, Vanpouille N, Leroy X, i sur. TMPRSS2-ERG fusion promotes prostate cancer metastases in bone. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Feb 14 [cited 2019 Jun 20];8(7):11827–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28055969>
58. McKiernan J, Donovan MJ, O’Neill V, Bentink S, Noerholm M, Belzer S, i sur. A Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer at Initial Biopsy. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2019 Apr 11];2(7):882. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2016.0097>
59. McKiernan J, Donovan MJ, Margolis E, Partin A, Carter B, Brown G, i sur. A Prospective Adaptive Utility Trial to Validate Performance of a Novel Urine Exosome Gene Expression Assay to Predict High-grade Prostate Cancer in Patients with Prostate-specific Antigen 2–10 ng/ml at Initial Biopsy. *Eur Urol* [Internet]. 2018 Dec [cited 2019 Jun 20];74(6):731–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30237023>
60. Prensner JR, Zhao S, Erho N, Schipper M, Iyer MK, Dhanasekaran SM, i sur. RNA biomarkers associated with metastatic progression in prostate cancer: a multi-institutional high-throughput analysis of SChLAP1. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2019 Apr 12];15(13):1469–80. Available from:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1470204514711131>

61. Prensner JR, Iyer MK, Sahu A, Asangani IA, Cao Q, Patel L, i sur. The long noncoding RNA SChLAP1 promotes aggressive prostate cancer and antagonizes the SWI/SNF complex. *Nat Genet* [Internet]. 2013 Nov 29 [cited 2019 Jun 18];45(11):1392–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/ng.2771>
62. Mehra R, Udager AM, Ahearn TU, Cao X, Feng FY, Loda M, i sur. Overexpression of the Long Non-coding RNA SChLAP1 Independently Predicts Lethal Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 20];70(4):549–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26724257>
63. Raja N, Russell CM, George AK. Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer. *Transl Androl Urol* [Internet]. 2018 Sep [cited 2019 Jun 20];7(Suppl 4):S436–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30363496>
64. Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, Hovelson DH, Siddiqui J, Kunju LP, i sur. Urine TMPRSS2:ERG Plus PCA3 for Individualized Prostate Cancer Risk Assessment. *Eur Urol* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 20];70(1):45–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25985884>
65. Wojno KJ, Costa FJ, Cornell RJ, Small JD, Pasin E, Van Criekinge W, i sur. Reduced Rate of Repeated Prostate Biopsies Observed in ConfirmMDx Clinical Utility Field Study. *Am Heal drug benefits* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jun 13];7(3):129–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24991397>
66. Stewart GD, Van Neste L, Delvenne P, Delrée P, Delga A, McNeill SA, i sur. Clinical Utility of an Epigenetic Assay to Detect Occult Prostate Cancer in Histopathologically Negative Biopsies: Results of the MATLOC Study. *J Urol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2019 Jun 17];189(3):1110–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22999998>
67. Karnes RJ, Bergstralh EJ, Davicioni E, Ghadessi M, Buerki C, Mitra AP, i sur. Validation of a Genomic Classifier that Predicts Metastasis Following Radical Prostatectomy in an At Risk Patient Population. *J Urol* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2019 Jun 14];190(6):2047–53. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S002253471304603X>
68. Klein EA, Haddad Z, Yousefi K, Lam LLC, Wang Q, Choeurng V, i sur. Decipher

- Genomic Classifier Measured on Prostate Biopsy Predicts Metastasis Risk. *Urology* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Jun 14];90:148–52. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090429516000698>
69. Melling N, Taskin B, Hube-Magg C, Kluth M, Minner S, Koop C, i sur. Cytoplasmic accumulation of ELAVL1 is an independent predictor of biochemical recurrence associated with genomic instability in prostate cancer. *Prostate* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2019 Jun 14];76(3):259–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pros.23120>
70. Knezevic D, Goddard AD, Natraj N, Cherbavaz DB, Clark-Langone KM, Snable J, i sur. Analytical validation of the Oncotype DX prostate cancer assay – a clinical RT-PCR assay optimized for prostate needle biopsies. *BMC Genomics* [Internet]. 2013 Oct 8 [cited 2019 Jun 13];14(1):690. Available from: <http://bmcgenomics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2164-14-690>
71. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Galluzzi C, Simko JP, Falzarano SM, Maddala T, i sur. A 17-gene Assay to Predict Prostate Cancer Aggressiveness in the Context of Gleason Grade Heterogeneity, Tumor Multifocality, and Biopsy Undersampling. *Eur Urol* [Internet]. 2014 Sep 1 [cited 2019 Jun 13];66(3):550–60. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S030228381400414X>
72. Cuzick J, Stone S, Fisher G, Yang ZH, North B V, Berney DM, i sur. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* [Internet]. 2015 Jul 23 [cited 2019 Jun 14];113(3):382–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc2015223>
73. Bishoff JT, Freedland SJ, Gerber L, Tennstedt P, Reid J, Welbourn W, i sur. Prognostic Utility of the Cell Cycle Progression Score Generated from Biopsy in Men Treated with Prostatectomy. *J Urol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2019 Jun 14];192(2):409–14. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022534714002481>
74. Shore ND, Kella N, Moran B, Boczeko J, Bianco FJ, Crawford ED, i sur. Impact of the Cell Cycle Progression Test on Physician and Patient Treatment Selection for Localized Prostate Cancer. *J Urol* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Jun 17];195(3):612–8. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1016/j.juro.2015.09.072>
75. Clinton TN, Bagrodia A, Lotan Y, Margulis V, Raj G V, Woldu SL. Tissue-based



- biomarkers in prostate cancer. *Expert Rev Precis Med drug Dev* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jun 15];2(5):249–60. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29226251>
76. Blume-Jensen P, Berman DM, Rimm DL, Shipitsin M, Putzi M, Nifong TP, i sur. Development and Clinical Validation of an *In Situ* Biopsy-Based Multimarker Assay for Risk Stratification in Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2019 Jun 15];21(11):2591–600. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25733599>
77. Robinson K, Creed J, Reguly B, Powell C, Wittock R, Klein D, i sur. Accurate prediction of repeat prostate biopsy outcomes by a mitochondrial DNA deletion assay. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2010 Jun 19 [cited 2019 Jun 15];13(2):126–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20084081>
78. Yoshimoto M, Joshua AM, Cunha IW, Coudry RA, Fonseca FP, Ludkovski O, i sur. Absence of TMPRSS2:ERG fusions and PTEN losses in prostate cancer is associated with a favorable outcome. *Mod Pathol* [Internet]. 2008 Dec 23 [cited 2019 Jun 17];21(12):1451–60. Available from: <http://www.nature.com/articles/modpathol200896>
79. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of Grading Patterns and Proposal for a New Grading System. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Feb 3];40(2):244–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26492179>
80. Litwin MS, Tan H-J. The Diagnosis and Treatment of Prostate Cancer. *JAMA* [Internet]. 2017 Jun 27 [cited 2019 Apr 13];317(24):2532. Available from:  
<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2017.7248>
81. Paner GP, Gandhi J, Choy B, Amin MB. Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019;arpa.2018-0334-RA. Available from:  
<http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2018-0334-RA>
82. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part B: Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Mar 17 [cited 2016 Apr 2];

- Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26996659>
83. Sauter G, Algaba F, Amin MB, Busch C, Chevillet J, Gasser T, i sur. Non-invasive urothelial tumours. *World Heal Organ Classif Tumours Pathol Genet Tumours Urin Syst Male Genit Organ*. 2004;113–23.
  84. Kir G, Sarbay BC, Gümüş E, Topal CS. The association of the cribriform pattern with outcome for prostatic adenocarcinomas. *Pathol - Res Pract* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2019 Apr 12];210(10):640–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033814001721>
  85. Kweldam CF, Wildhagen MF, Steyerberg EW, Bangma CH, van der Kwast TH, van Leenders GJ. Cribriform growth is highly predictive for postoperative metastasis and disease-specific death in Gleason score 7 prostate cancer. *Mod Pathol* [Internet]. 2015 Mar 5 [cited 2019 Apr 12];28(3):457–64. Available from: <http://www.nature.com/articles/modpathol2014116>
  86. Paner GP, Gandhi J, Choy B, Amin MB. Essential Updates in Grading, Morphotyping, Reporting, and Staging of Prostate Carcinoma for General Surgical Pathologists. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2019 Mar 13 [cited 2019 Apr 13];arpa.2018-0334-RA. Available from: <http://www.archivesofpathology.org/doi/10.5858/arpa.2018-0334-RA>
  87. Stark JR, Perner S, Stampfer MJ, Sinnott JA, Finn S, Eisenstein AS, i sur. Gleason score and lethal prostate cancer: does  $3 + 4 = 4 + 3$ ? *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jul 20 [cited 2019 Apr 13];27(21):3459–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433685>
  88. Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C, i sur. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative to the Gleason Score. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2019 Apr 12];69(3):428–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26166626>
  89. Rubin MA, Girelli G, Demichelis F. Genomic Correlates to the Newly Proposed Grading Prognostic Groups for Prostate Cancer. *Eur Urol* [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2019 Apr 12];69(4):557–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26563871>
  90. Morash C, Tey R, Agbassi C, Klotz L, McGowan T, Srigley J, i sur. Active surveillance for the management of localized prostate cancer: Guideline recommendations. *Can Urol Assoc J* [Internet]. 2015 [cited 2019 Apr 12];9(5–6):171. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26225165>
91. He J, Albertsen PC, Moore D, Rotter D, Demissie K, Lu-Yao G. Validation of a Contemporary Five-tiered Gleason Grade Grouping Using Population-based Data. *Eur Urol* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Apr 13];71(5):760–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0302283816308831>
  92. Brierley J, Gospodarowicz MK (Mary K., Wittekind C (Christian). TNM classification of malignant tumours [Internet]. [cited 2019 Jun 7]. 253 p. Available from: <https://www.wiley.com/en-gb/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+8th+Edition-p-9781119263579>
  93. Erickson LA. Thyroid Histology. In: *Atlas of Endocrine Pathology* [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2014 [cited 2020 Jan 10]. p. 1–11. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0443-3\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-0443-3_1)
  94. Pirahanchi Y, Jialal I. Physiology, Thyroid [Internet]. StatPearls. 2019 [cited 2020 Jan 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30137850>
  95. Spitzweg C, Heufelder AE, Morris JC. Thyroid Iodine Transport. *Thyroid* [Internet]. 2000 Apr 30 [cited 2020 Jan 8];10(4):321–30. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/thy.2000.10.321>
  96. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2 Thyroid Hormone Synthesis And Secretion [Internet]. Endotext. 2000 [cited 2020 Jan 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905405>
  97. Refetoff S. Thyroid Hormone Serum Transport Proteins [Internet]. Endotext. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2020 Jan 10]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905421>
  98. 17.4 The Thyroid Gland – Anatomy and Physiology [Internet]. [cited 2019 Apr 16]. Available from: <https://opentextbc.ca/anatomyandphysiology/chapter/17-4-the-thyroid-gland/>
  99. Ortiga-Carvalho TM, Sidhaye AR, Wondisford FE. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2014 Oct [cited 2019 Apr 16];10(10):582. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25135573>
  100. Visser TJ. Thyroid Hormone Transporters and Resistance. In 2013 [cited 2019 Apr 29]. p.

- 1–10. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/343695>
101. Shoemaker T, Kono T, Mariash C, Evans-Molina C. Thyroid Hormone Analogues for the Treatment of Metabolic Disorders: New Potential for Unmet Clinical Needs? *Endocr Pract* [Internet]. 2012 Nov 11 [cited 2019 Apr 29];18(6):954–64. Available from: <http://journals.aace.com/doi/abs/10.4158/EP12086.RA>
102. Pramfalk C, Pedrelli M, Parini P. Role of thyroid receptor  $\beta$  in lipid metabolism. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2019 Apr 29];1812(8):929–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443910002978?via%3Dihub>
103. Yamauchi K. Thyroid Hormones. *Handb Horm* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2019 Apr 16];493-e93-2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128010280000933>
104. Senese R, Cioffi F, de Lange P, Goglia F, Lanni A. Thyroid: biological actions of ‘nonclassical’ thyroid hormones. *J Endocrinol* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Apr 29];221(2):R1–12. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/221/2/R1.xml>
105. Bianco AC. Minireview: Cracking the Metabolic Code for Thyroid Hormone Signaling. *Endocrinology* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2019 Apr 29];152(9):3306–11. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2011-1104>
106. Luongo C, Trivisano L, Alfano F, Salvatore D. Type 3 Deiodinase and Consumptive Hypothyroidism: A Common Mechanism for a Rare Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2013 Sep 4 [cited 2019 Apr 29];4:115. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fendo.2013.00115/abstract>
107. Visser TJ, van Buuren JC, Rutgers M, Eelkman Rooda SJ, de Herder WW. The role of sulfation in thyroid hormone metabolism. *Trends Endocrinol Metab* [Internet]. [cited 2019 Apr 29];1(4):211–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18411120>
108. Wiersinga WM. Adult Hypothyroidism [Internet]. *Endotext*. 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905416>
109. Ragusa F, Fallahi P, Elia G, Gonnella D, Paparo SR, Giusti C, i sur. Hashimotos’ thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2019 Nov 26 [cited 2019 Dec 29];101367. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31812326>
110. Inaba H, Akamizu T. Postpartum Thyroiditis [Internet]. Endotext. 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905230>
  111. Nettore IC, Fenzi G, Macchia PE. Genetic Defects in Thyroid Hormone Supply [Internet]. Endotext. 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905381>
  112. Gosi SKY, Garla V V. Subclinical Hypothyroidism [Internet]. StatPearls. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30725655>
  113. Smith CD, Grondin R, LeMaster W, Martin B, Gold BT, Ain KB. Reversible cognitive, motor, and driving impairments in severe hypothyroidism. *Thyroid* [Internet]. 2015 Jan [cited 2019 Dec 29];25(1):28–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25381990>
  114. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Adv Ther* [Internet]. 2019 Sep [cited 2019 Dec 27];36(Suppl 2):47–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31485975>
  115. Chaker L, Bianco AC, Jonklaas J, Peeters RP. Hypothyroidism. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2017 Sep 23 [cited 2019 Dec 27];390(10101):1550–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336049>
  116. Lause M, Kamboj A, Fernandez Faith E. Dermatologic manifestations of endocrine disorders. *Transl Pediatr* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Dec 28];6(4):300–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29184811>
  117. Taguchi T. Brittle Nails and Hair Loss in Hypothyroidism. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Oct 4 [cited 2019 Dec 28];379(14):1363. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30281986>
  118. Koehler VF, Reincke M, Spitzweg C. [Hypothyroidism-when and how to treat?]. *Internist (Berl)* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 29];59(7):644–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29872890>
  119. Indra R, Patil SS, Joshi R, Pai M, Kalantri SP. Accuracy of physical examination in the diagnosis of hypothyroidism: a cross-sectional, double-blind study. *J Postgrad Med* [Internet]. 2004 [cited 2019 Dec 29];50(1):7–11; discussion 11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15047991>

120. Hattori H, Hattori C, Yonekura A, Nishimura T. Two cases of sleep apnea syndrome caused by primary hypothyroidism. *Acta Otolaryngol Suppl* [Internet]. 2003 [cited 2019 Dec 29];(550):59–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12737345>
121. Akintola AA, Jansen SW, van Bodegom D, van der Grond J, Westendorp RG, de Craen AJM, i sur. Subclinical hypothyroidism and cognitive function in people over 60 years: a systematic review and meta-analysis. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2015 [cited 2019 Dec 27];7:150. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26321946>
122. Soliman AT, De Sanctis V, Yassin M, Wagdy M, Soliman N. Chronic anemia and thyroid function. *Acta Biomed* [Internet]. 2017 [cited 2019 Dec 27];88(1):119–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28467346>
123. La Vignera S, Vita R. Thyroid dysfunction and semen quality. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 27];32:2058738418775241. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29737216>
124. Cho MK. Thyroid dysfunction and subfertility. *Clin Exp Reprod Med* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 Dec 27];42(4):131–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816871>
125. Zimmermann MB, Boelaert K. Iodine deficiency and thyroid disorders. *lancet Diabetes Endocrinol* [Internet]. 2015 Apr [cited 2019 Dec 28];3(4):286–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25591468>
126. Feingold K, Brinton EA, Grunfeld C. The Effect of Endocrine Disorders on Lipids and Lipoproteins [Internet]. *Endotext*. 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28121116>
127. Wiersinga WM. Myxedema and Coma (Severe Hypothyroidism) [Internet]. *Endotext*. 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905238>
128. Pokhrel B, Bhusal K. Graves Disease [Internet]. *StatPearls*. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28846288>
129. Rose HR, Zulfiqar H. Jod Basedow Phenomenon [Internet]. *StatPearls*. 2019 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31334997>
130. Kopp P. Thyrotoxicosis of other Etiologies [Internet]. *Endotext*. MDText.com, Inc.; 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905417>

131. Beck-Peccoz P, Persani L, Lania A. Thyrotropin-Secreting Pituitary Adenomas [Internet]. Endotext. 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905212>
132. Stern RA, Robinson B, Thorner AR, Arruda JE, Prohaska ML, Prange AJ. A survey study of neuropsychiatric complaints in patients with Graves' disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* [Internet]. 1996 [cited 2020 Jan 8];8(2):181–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9081554>
133. Frost L, Vestergaard P, Mosekilde L. Hyperthyroidism and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based study. *Arch Intern Med* [Internet]. 2004 [cited 2020 Jan 8];164(15):1675–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15302638>
134. Klein I, Ojamaa K. Thyroid hormone and the cardiovascular system: from theory to practice. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 1994 May 1 [cited 2020 Jan 8];78(5):1026–7. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.78.5.8175954>
135. Vincent M, Yogiraj K. A Descriptive Study of Alopecia Patterns and their Relation to Thyroid Dysfunction. *Int J Trichology* [Internet]. 2013 Jan [cited 2020 Jan 8];5(1):57–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23960405>
136. Heymann WR. Cutaneous manifestations of thyroid disease. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 1992 Jun 1 [cited 2020 Jan 8];26(6):885–902. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/0190962292701308>
137. De Leo S, Lee SY, Braverman LE. Hyperthyroidism. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2016 Aug 27 [cited 2020 Jan 8];388(10047):906–18. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27038492>
138. Daher R, Yazbeck T, Jaoude JB, Abboud B. Consequences of dysthyroidism on the digestive tract and viscera. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009 Jun 21 [cited 2020 Jan 8];15(23):2834–8. Available from: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v15/i23/2834.htm>
139. Ayres J, Rees J, Clark TJ, Maisey MN. Thyrotoxicosis and dyspnoea. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 1982 Jan [cited 2020 Jan 8];16(1):65–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7074972>
140. Koutras DA. Disturbances of menstruation in thyroid disease. *Ann N Y Acad Sci*

- [Internet]. 1997 Jun 17 [cited 2020 Jan 8];816:280–4. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9238278>
141. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, i sur. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2013 Apr [cited 2020 Jan 8];98(4):1443–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408569>
142. Samuels MH. Hyperthyroidism in Aging [Internet]. *Endotext*. 2000 [cited 2019 Dec 26]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905220>
143. Yen PM. Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. *Physiol Rev* [Internet]. 2001 Jul [cited 2019 Apr 30];81(3):1097–142. Available from:  
<http://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.2001.81.3.1097>
144. Moeller LC, Fuhrer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2013 Mar 22 [cited 2016 Aug 3];20(2):R19–29. Available from: <http://erc.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1530/ERC-12-0219>
145. Cao X, Kambe F, Moeller LC, Refetoff S, Seo H. Thyroid Hormone Induces Rapid Activation of Akt/Protein Kinase B-Mammalian Target of Rapamycin-p70<sup>S6K</sup> Cascade through Phosphatidylinositol 3-Kinase in Human Fibroblasts. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2005 Jan 1 [cited 2019 Apr 30];19(1):102–12. Available from:  
<https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/me.2004-0093>
146. Cao X, Kambe F, Yamauchi M, Seo H. Thyroid-hormone-dependent activation of the phosphoinositide 3-kinase/Akt cascade requires Src and enhances neuronal survival. *Biochem J* [Internet]. 2009 Dec 1 [cited 2019 Dec 21];424(2):201–9. Available from:  
<https://portlandpress.com/biochemj/article/424/2/201/79889/Thyroidhormonedependent-activation-of-the>
147. Moeller LC, Dumitrescu AM, Walker RL, Meltzer PS, Refetoff S. Thyroid hormone responsive genes in cultured human fibroblasts. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2005 Feb 14 [cited 2016 May 5];90(2):936–43. Available from:  
<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/jc.2004-1768>
148. Penning TM, Byrns MC. Steroid Hormone Transforming Aldo-Keto Reductases and



- Cancer. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2019 Apr 30];1155(1):33–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1749-6632.2009.03700.x>
149. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-kinase pathway in cancer. *Annu Rev Pathol* [Internet]. 2009 [cited 2019 Dec 21];4:127–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18767981>
150. Moeller LC, Dumitrescu AM, Refetoff S. Cytosolic Action of Thyroid Hormone Leads to Induction of Hypoxia-Inducible Factor-1 $\alpha$  and Glycolytic Genes. *Mol Endocrinol* [Internet]. 2005 Dec 1 [cited 2019 Apr 30];19(12):2955–63. Available from: <https://academic.oup.com/mend/article-lookup/doi/10.1210/me.2004-0542>
151. Semenza GL. Defining the role of hypoxia-inducible factor 1 in cancer biology and therapeutics. *Oncogene* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Apr 30];29(5):625–34. Available from: <http://www.nature.com/articles/onc2009441>
152. Li F, Sonveaux P, Rabbani ZN, Liu S, Yan B, Huang Q, i sur. Regulation of HIF-1 $\alpha$  stability through S-nitrosylation. *Mol Cell* [Internet]. 2007 Apr 13 [cited 2019 Apr 30];26(1):63–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17434127>
153. Kimbro KS, Simons JW. Hypoxia-inducible factor-1 in human breast and prostate cancer. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2006 Sep [cited 2019 May 1];13(3):739–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16954428>
154. Davis FB, Mousa SA, O'Connor L, Mohamed S, Lin H-Y, Cao HJ, i sur. Proangiogenic Action of Thyroid Hormone Is Fibroblast Growth Factor–Dependent and Is Initiated at the Cell Surface. *Circ Res* [Internet]. 2004 Jun 11 [cited 2019 May 1];94(11):1500–6. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.0000130784.90237.4a>
155. Lehrer S, Diamond EJ, Stone NN, Droller MJ, Stock RG. Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *J Urol* [Internet]. 2002 Dec [cited 2016 Aug 3];168(6):2431–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441933>
156. Lehrer S, Diamond EJ, Bajwa AM, Kornreich R, Stagger S, Stone NN, i sur. Association between serum triiodothyronine (t3) level and risk of disease recurrence in men with localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* [Internet]. 2001 [cited 2016 Aug 3];4(4):232–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12497024>
157. Mondul AM, Weinstein SJ, Bosworth T, Remaley AT, Virtamo J, Albanes D. Circulating

- thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer. *PLoS One* [Internet]. 2012 Jan 30 [cited 2016 Feb 19];7(10):e47730. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0047730>
158. Chan YX, Knuiman MW, Divitini ML, Brown SJ, Walsh J, Yeap BB. Lower TSH and higher free thyroxine predict incidence of prostate but not breast, colorectal or lung cancer. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 2017 Oct [cited 2019 Sep 16];177(4):297–308. Available from: <https://eje.bioscientifica.com/view/journals/eje/177/4/EJE-17-0197.xml>
159. Hellevik AI, Asvold BO, Bjørø T, Romundstad PR, Nilsen TIL, Vatten LJ. Thyroid function and cancer risk: a prospective population study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2016 Feb 19];18(2):570–4. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/content/18/2/570.abstract>
160. Theodossiou C, Skrepnik N, Robert EG, Prasad C, Axelrad TW, Schapira D V, i sur. Propylthiouracil-induced hypothyroidism reduces xenograft tumor growth in athymic nude mice. *Cancer* [Internet]. 1999 Oct 15 [cited 2016 May 5];86(8):1596–601. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10526291>
161. Theodossiou C, Schwarzenberger P. Propylthiouracil reduces xenograft tumor growth in an athymic nude mouse prostate cancer model. *Am J Med Sci* [Internet]. 2000 Feb [cited 2016 May 5];319(2):96–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10698093>
162. Zhang P, Chen L, Song Y, Li X, Sun Y, Xiao Y, i sur. Tetraiodothyroacetic acid and transthyretin silencing inhibit pro-metastatic effect of L-thyroxin in anoikis-resistant prostate cancer cells through regulation of MAPK/ERK pathway. *Exp Cell Res* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2019 May 13];347(2):350–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014482716302579>
163. Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau S-W, Bevers T, Strom S, Patangan M, i sur. Thyroid hormone and breast carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2005 Mar 15 [cited 2019 May 2];103(6):1122–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.20881>
164. Tosovic A, Bondeson A-G, Bondeson L, Ericsson U-B, Malm J, Manjer J. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2010 Jun 11 [cited 2019 May 2];12(3):R33. Available from: <http://breast-cancer->

- research.biomedcentral.com/articles/10.1186/bcr2587
165. Angelousi A, Diamanti-Kandarakis E, Zapanti E, Nonni A, Ktenas E, Mantzou A, i sur. Is there an association between thyroid function abnormalities and breast cancer? *Arch Endocrinol Metab* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 May 13];61(1):54–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28273204>
  166. Shoemaker JP, Bradley RL, Hoffman R V. Increased Survival and Inhibition of Mammary Tumors in Hypothyroid Mice. *J Surg Res* [Internet]. 1976 Sep 1 [cited 2019 May 6];21(3):151–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/957633>
  167. Martínez-Iglesias O, García-Silva S, Regadera J, Aranda A. Hypothyroidism Enhances Tumor Invasiveness and Metastasis Development. Vella A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 Jul 29 [cited 2019 May 6];4(7):e6428. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0006428>
  168. Burke RE, McGuire WL. Nuclear thyroid hormone receptors in a human breast cancer cell line. *Cancer Res* [Internet]. 1978 Nov 1 [cited 2019 Jun 4];38(11 Pt 1):3769–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/212177>
  169. Hall LC, Salazar EP, Kane SR, Liu N. Effects of thyroid hormones on human breast cancer cell proliferation. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2008 Mar [cited 2019 Jun 4];109(1–2):57–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18328691>
  170. Flamini MI, Uzair ID, Pennacchio GE, Neira FJ, Mondaca JM, Cuello-Carrión FD, i sur. Thyroid Hormone Controls Breast Cancer Cell Movement via Integrin  $\alpha$ V/ $\beta$ 3/SRC/FAK/PI3-Kinases. *Horm Cancer* [Internet]. 2017 Feb 3 [cited 2019 Jun 4];8(1):16–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28050799>
  171. Ferreira E, da Silva AE, Serakides R, Gomes MG, Cassali GD. Ehrlich tumor as model to study artificial hyperthyroidism influence on breast cancer. *Pathol - Res Pract* [Internet]. 2007 Jan 10 [cited 2019 Jun 13];203(1):39–44. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033806001804?via%3Dihub>
  172. Shih A, Zhang S, Cao HJ, Tang H-Y, Davis FB, Davis PJ, i sur. Disparate Effects of Thyroid Hormone on Actions of Epidermal Growth Factor and Transforming Growth Factor- $\alpha$  Are Mediated by 3',5'-Cyclic Adenosine 5'-Monophosphate-Dependent Protein Kinase II. *Endocrinology* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2019 Jun 13];145(4):1708–17. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2003-0742>

173. Lin H-Y, Davis FB, Gordinier JK, Martino LJ, Davis PJ. Thyroid hormone induces activation of mitogen-activated protein kinase in cultured cells. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 1999 May [cited 2019 Jun 13];276(5):C1014–24. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.1999.276.5.C1014>
174. Mishkin SY, Pollack R, Yalovsky MA, Morris HP, Mishkin S. Inhibition of local and metastatic hepatoma growth and prolongation of survival after induction of hypothyroidism. *Cancer Res* [Internet]. 1981 Aug 1 [cited 2019 May 6];41(8):3040–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7248960>
175. Chen R-N, Huang Y-H, Lin Y-C, Yeh C-T, Liang Y, Chen S-L, i sur. Thyroid Hormone Promotes Cell Invasion through Activation of Furin Expression in Human Hepatoma Cell Lines. *Endocrinology* [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2019 Jun 10];149(8):3817–31. Available from: <https://academic.oup.com/endo/article-lookup/doi/10.1210/en.2007-0989>
176. Chung I-H, Chen C-Y, Lin Y-H, Chi H-C, Tai P, Liao C-J, i sur. Thyroid hormone-mediated regulation of lipocalin 2 through the Met/FAK pathway in liver cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Jun 20 [cited 2019 Jun 10];6(17):15050–64. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/3670>
177. Kumar MS, Chiang T, Deodhar SD. Enhancing effect of thyroxine on tumor growth and metastases in syngeneic mouse tumor systems. *Cancer Res* [Internet]. 1979 Sep 1 [cited 2019 May 6];39(9):3515–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/476677>
178. Hercbergs A, Mason J, Reddy C, Elson P. Thyroid hormones and lung cancer: Primary hypothyroidism is prognostically significant for survival in lung cancer. *Cancer Res*. 2004;64(7 Supplement).
179. Goldman MB, Monson RR, Maloof F. Cancer mortality in women with thyroid disease. *Cancer Res* [Internet]. 1990 Apr 15 [cited 2019 Jun 28];50(8):2283–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2317816>
180. Kinoshita S, Sone S, Yamashita T, Tsubura E, Ogura T. Effects of experimental hyper- and hypothyroidism on natural defense activities against Lewis lung carcinoma and its spontaneous pulmonary metastases in C57BL/6 mice. *Tokushima J Exp Med* [Internet]. 1991 Jun [cited 2019 Jun 13];38(1–2):25–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1948998>

181. Carmona-Cortés J, Rodríguez-Gómez I, Wangenstein R, Banegas I, García-Lora ÁM, Quesada A, i sur. Effect of thyroid hormone–nitric oxide interaction on tumor growth, angiogenesis, and aminopeptidase activity in mice. *Tumor Biol* [Internet]. 2014 Jun 20 [cited 2019 Jun 13];35(6):5519–26. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s13277-014-1726-2>
182. Mousa SA, Yalcin M, Bharali DJ, Meng R, Tang H-Y, Lin H-Y, i sur. Tetraiodothyroacetic acid and its nanoformulation inhibit thyroid hormone stimulation of non-small cell lung cancer cells in vitro and its growth in xenografts. *Lung Cancer* [Internet]. 2012 Apr [cited 2019 May 7];76(1):39–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22024450>
183. Meng R, Tang H-Y, Westfall J, London D, Cao JH, Mousa SA, i sur. Crosstalk between Integrin  $\alpha v \beta 3$  and Estrogen Receptor- $\alpha$  Is Involved in Thyroid Hormone-Induced Proliferation in Human Lung Carcinoma Cells. Vanacker J-M, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Nov 22 [cited 2019 Jun 12];6(11):e27547. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0027547>
184. Lin H-Y, Su Y-F, Hsieh M-T, Lin S, Meng R, London D, i sur. Nuclear monomeric integrin  $\alpha v$  in cancer cells is a coactivator regulated by thyroid hormone. *FASEB J* [Internet]. 2013 Aug 2 [cited 2019 Jun 12];27(8):3209–16. Available from: <http://www.fasebj.org/doi/10.1096/fj.12-227132>
185. Iishi H, Tatsuta M, Baba M, Yamamoto R, Taniguchi H. Enhancement by thyroxine of gastric carcinogenesis induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine in Wistar rats. *Br J Cancer* [Internet]. 1993 Sep [cited 2019 Jun 13];68(3):515–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/bjc1993378>
186. Liu R, Li Z, Bai S, Zhang H, Tang M, Lei Y, i sur. Mechanism of cancer cell adaptation to metabolic stress: proteomics identification of a novel thyroid hormone-mediated gastric carcinogenic signaling pathway. *Mol Cell Proteomics* [Internet]. 2009 Jan 1 [cited 2019 Jun 13];8(1):70–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18723843>
187. Hung S-H, Chung S-D, Lin H-C. Thyroxin Use Is Associated With Increased Risk of Thyroid Cancer in Patients With Hypothyroidism. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 May 13];58(1):29–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28724195>

188. Diessl S, Holzberger B, Mäder U, Grelle I, Smit JWA, Buck AK, i sur. Impact of moderate vs stringent TSH suppression on survival in advanced differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2012;76(4):586–92.
189. Yalcin M, Bharali DJ, Dyskin E, Dier E, Lansing L, Mousa SS, i sur. Tetraiodothyroacetic Acid and Tetraiodothyroacetic Acid Nanoparticle Effectively Inhibit the Growth of Human Follicular Thyroid Cell Carcinoma. *Thyroid* [Internet]. 2010 Mar [cited 2019 May 7];20(3):281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20187783>
190. Yalcin M, Dyskin E, Lansing L, Bharali DJ, Mousa SS, Bridoux A, i sur. Tetraiodothyroacetic Acid (Tetrac) and Nanoparticulate Tetrac Arrest Growth of Medullary Carcinoma of the Thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2010 Apr 1 [cited 2019 May 7];95(4):1972–80. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jc.2009-1926>
191. Lodish MB, Stratakis CA. Endocrine side effects of broad-acting kinase inhibitors. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2010 Sep [cited 2019 May 14];17(3):R233-44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20603395>
192. Bilen MA, Patel A, Hess KR, Munoz J, Busaidy NL, Wheeler JJ, i sur. Association between new-onset hypothyroidism and clinical response in patients treated with tyrosine kinase inhibitor therapy in phase I clinical trials. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. 2016 Jul 10 [cited 2019 May 16];78(1):167–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27286994>
193. Wolter P, Stefan C, Decallonne B, Dumez H, Fieuws S, Wildiers H, i sur. Evaluation of thyroid dysfunction as a candidate surrogate marker for efficacy of sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell cancer (RCC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 May 20 [cited 2019 May 14];26(15\_suppl):5126–5126. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2008.26.15\\_suppl.5126](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2008.26.15_suppl.5126)
194. Schmidinger M, Vogl UM, Bojic M, Lamm W, Heinzl H, Haitel A, i sur. Hypothyroidism in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* [Internet]. 2011 Feb 1 [cited 2019 May 14];117(3):534–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.25422>
195. Riesenbeck LM, Bierer S, Hoffmeister I, Köpke T, Papavassilis P, Hertle L, i sur. Hypothyroidism correlates with a better prognosis in metastatic renal cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *World J Urol* [Internet]. 2011 Dec 14 [cited 2019 May

- 15];29(6):807–13. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00345-010-0627-2>
196. Speranza G, Rubinstein L, Ivy SP, Harris PJ. Correlation between adverse event reports of hypothyroidism and clinical response in patients treated with vascular endothelial growth factor receptor inhibitors (VEGFR-I). *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 May 20 [cited 2019 May 15];29(15\_suppl):2602–2602. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2011.29.15\\_suppl.2602](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2011.29.15_suppl.2602)
197. Baldazzi V, Tassi R, Lapini A, Santomaggio C, Carini M, Mazzanti R. The impact of sunitinib-induced hypothyroidism on progression-free survival of metastatic renal cancer patients: A prospective single-center study. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2012 Sep 1 [cited 2019 May 14];30(5):704–10. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1078143910001894?via%3Dihub>
198. Sabatier R, Eymard JC, Walz J, Deville JL, Narbonne H, Boher JM, i sur. Could thyroid dysfunction influence outcome in sunitinib-treated metastatic renal cell carcinoma? *Ann Oncol* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2019 May 15];23(3):714–21. Available from: <https://academic.oup.com/annonc/article-lookup/doi/10.1093/annonc/mdr275>
199. Song Y, Du C, Zhang W, Sun Y, Yang L, Cui C, i sur. A study on the association between hyperlipidemia and hypothyroidism and the response to TKIs in metastatic renal cell carcinoma. *Asia Pac J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun [cited 2019 May 16];12(2):174–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26997520>
200. Buda-Nowak A, Kucharz J, Dumnicka P, Kuzniewski M, Herman RM, Zygułska AL, i sur. Sunitinib-induced hypothyroidism predicts progression-free survival in metastatic renal cell carcinoma patients. *Med Oncol* [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 May 16];34(4):68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28343336>
201. Lechner MG, Vyas CM, Hamnvik O-PR, Alexander EK, Larsen PR, Choueiri TK, i sur. Hypothyroidism During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy Is Associated with Longer Survival in Patients with Advanced Nonthyroidal Cancers. *Thyroid* [Internet]. 2018 Apr [cited 2019 May 15];28(4):445–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29652597>
202. Yalcin M, Bharali DJ, Lansing L, Dyskin E, Mousa SS, Hercbergs A, i sur. Tetraiodoacetic acid (tetrac) and tetrac nanoparticles inhibit growth of human renal cell carcinoma xenografts. *Anticancer Res* [Internet]. 2009 Oct [cited 2019 May

- 7];29(10):3825–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19846915>
203. Herbergs AA, Goyal LK, Suh JH, Lee S, Reddy CA, Cohen BH, i sur. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study. *Anticancer Res* [Internet]. [cited 2019 May 7];23(1B):617–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12680157>
204. Nelson M, Herbergs A, Rybicki L, Strome M. Association Between Development of Hypothyroidism and Improved Survival in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2019 May 7];132(10):1041. Available from: <http://archotol.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archotol.132.10.1041>
205. Patil VM, Noronha V, Joshi A, Bhattacharjee A, Goel A, Talreja V, i sur. Influence of Hypothyroidism After Chemoradiation on Outcomes in Head and Neck Cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2019 Jun 12];30(10):675. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30033049>
206. Sudha T, Bharali DJ, Sell S, Darwish NHE, Davis PJ, Mousa SA. Nanoparticulate Tetrac Inhibits Growth and Vascularity of Glioblastoma Xenografts. *Horm Cancer* [Internet]. 2017 Jun 10 [cited 2019 Jun 12];8(3):157–65. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12672-017-0293-6>
207. Lin H-Y, Sun M, Tang H-Y, Lin C, Luidens MK, Mousa SA, i sur. 1-Thyroxine vs. 3,5,3'-triiodo-1-thyronine and cell proliferation: activation of mitogen-activated protein kinase and phosphatidylinositol 3-kinase. *Am J Physiol Physiol* [Internet]. 2009 May [cited 2019 Jun 12];296(5):C980–91. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpcell.00305.2008>
208. Davis FB, Tang H-Y, Shih A, Keating T, Lansing L, Herbergs A, i sur. Acting via a Cell Surface Receptor, Thyroid Hormone Is a Growth Factor for Glioma Cells. *Cancer Res* [Internet]. 2006 Jul 15 [cited 2019 Jun 12];66(14):7270–5. Available from: <http://cancerres.aacrjournals.org/lookup/doi/10.1158/0008-5472.CAN-05-4365>
209. Lin H-Y, Tang H-Y, Keating T, Wu Y-H, Shih A, Hammond D, i sur. Resveratrol is pro-apoptotic and thyroid hormone is anti-apoptotic in glioma cells: both actions are integrin and ERK mediated. *Carcinogenesis* [Internet]. 2007 Nov 4 [cited 2019 Jun 12];29(1):62–9. Available from: <https://academic.oup.com/carcin/article-lookup/doi/10.1093/carcin/bgm239>



210. Ko AH, Wang F, Holly EA. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case–control study in the San Francisco Bay Area, California. *Cancer Causes Control* [Internet]. 2007 Jul 25 [cited 2019 Jun 12];18(8):809–19. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-007-9024-6>
211. Goldman MB, Monson RR, Maloof F. Cancer Mortality in Women with Thyroid Disease. *Cancer Res.* 1990;50(8):2283–9.
212. Sarosiek K, Gandhi A V., Saxena S, Kang CY, Chipitsyna GI, Yeo CJ, i sur. Hypothyroidism in Pancreatic Cancer: Role of Exogenous Thyroid Hormone in Tumor Invasion—Preliminary Observations. *J Thyroid Res* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jun 12];2016:1–7. Available from: <http://www.hindawi.com/journals/jtr/2016/2454989/>
213. Turkyilmaz A, Eroglu A, Aydin Y, Yilmaz Ö, Karaoglanoglu N. A New Risk Factor in Oesophageal Cancer Aetiology: Hyperthyroidism. *Acta Chir Belg* [Internet]. 2010 Jan 11 [cited 2019 Jun 11];110(5):533–6. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/00015458.2010.11680671>
214. Fabian ID, Rosner M, Fabian I, Vishnevskia-Dai V, Zloto O, Maman ES, i sur. Low thyroid hormone levels improve survival in murine model for ocular melanoma. *Oncotarget* [Internet]. 2015 May 10 [cited 2019 Jun 10];6(13):11038–46. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/3566>
215. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, Klapper J, Vergona R, Wheeler JE, i sur. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* [Internet]. 2000 Mar [cited 2019 Jun 4];11(2):111–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11021606>
216. Shinderman-Maman E, Cohen K, Weingarten C, Nabriski D, Twito O, Baraf L, i sur. The thyroid hormone- $\alpha\beta 3$  integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation. *Oncogene* [Internet]. 2016 Apr 13 [cited 2019 Jun 4];35(15):1977–87. Available from: <http://www.nature.com/articles/onc2015262>
217. Dalamaga M, Karmaniolas K, Papadavid E, Pelecanos N, Migdalis I. Association of thyroid disease and thyroid autoimmunity with multiple myeloma risk: A case–control study. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2008 Jan [cited 2019 Jun 11];49(8):1545–52. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10428190802165946>
218. Cohen K, Ellis M, Khoury S, Davis PJ, Hercbergs A, Ashur-Fabian O. Thyroid Hormone

- Is a MAPK-Dependent Growth Factor for Human Myeloma Cells Acting via  $\alpha$ 3 Integrin. *Mol Cancer Res* [Internet]. 2011 Oct 1 [cited 2019 Jun 11];9(10):1385–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821675>
219. Cohen K, Flint N, Shalev S, Erez D, Baharal T, Davis PJ, i sur. Thyroid hormone regulates adhesion, migration and matrix metalloproteinase 9 activity via  $\alpha$ 3B1;v&#x3B2;3 integrin in myeloma cells. *Oncotarget* [Internet]. 2014 Aug 15 [cited 2019 Jun 11];5(15):6312–22. Available from: <http://www.oncotarget.com/fulltext/2205>
220. Cohen K, Ellis M, Shinderman E, Khoury S, Davis PJ, Hercbergs A, i sur. Relevance of the thyroid hormones– $\alpha$ v $\beta$ 3 pathway in primary myeloma bone marrow cells and to bortezomib action. *Leuk Lymphoma* [Internet]. 2015 Apr 3 [cited 2019 Jun 11];56(4):1107–14. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10428194.2014.947612>
221. Cohen K, Abadi U, Hercbergs A, Davis PJ, Ellis M, Ashur-Fabian O. The induction of myeloma cell death and DNA damage by tetrac, a thyroid hormone derivative. *Endocr Relat Cancer* [Internet]. 2018 Jan [cited 2019 Jun 11];25(1):21–34. Available from: <https://erc.bioscientifica.com/view/journals/erc/25/1/ERC-17-0246.xml>
222. Sterle HA, Valli E, Cayrol F, Paulazo MA, Martinel Lamas DJ, Diaz Flaqué MC, i sur. Thyroid status modulates T lymphoma growth via cell cycle regulatory proteins and angiogenesis. *J Endocrinol*. 2014;222(2):243–55.
223. Sterle HA, Barreiro Arcos ML, Valli E, Paulazo MA, Méndez Huergo SP, Blidner AG, i sur. The thyroid status reprograms T cell lymphoma growth and modulates immune cell frequencies. *J Mol Med* [Internet]. 2016 Apr 13 [cited 2019 Jun 11];94(4):417–29. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00109-015-1363-2>
224. Cayrol F, Díaz Flaqué MC, Fernando T, Yang SN, Sterle HA, Bolontrade M, i sur. Integrin  $\alpha$ v $\beta$ 3 acting as membrane receptor for thyroid hormones mediates angiogenesis in malignant T cells. *Blood* [Internet]. 2015 Jan 29 [cited 2019 Jun 11];125(5):841–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25488971>
225. Dalamaga M, Lekka A, Karmaniolas K, Stathopoulou E, Dionyssiou-Asteriou A. Is thyroid autoimmunity a risk factor for developing primary myelodysplastic syndrome? *Cancer Causes Control* [Internet]. 2008 May 6 [cited 2019 Jun 13];19(4):371–8. Available

- from: <http://link.springer.com/10.1007/s10552-007-9096-3>
226. Humphrey PA, Moch H, Cubilla AL, Ulbright TM, Reuter VE, Catto J. Platinum Priority – Guidelines The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs — Part B : Prostate and Bladder Tumours. *Eur Urol* [Internet]. 2018;70(1):106–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2016.02.028>
  227. Uhlman MA, Sun L, Stackhouse DA, Caire AA, Polascik TJ, Robertson CN, i sur. Tumor volume, tumor percentage involvement, or prostate volume: which is predictive of prostate-specific antigen recurrence? *Urology* [Internet]. 2010 Feb [cited 2019 Apr 16];75(2):460–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19819532>
  228. Analytics M, Diagnostics R, Elecsys C, Analytics FM, Number AC. *Anti-TPO*. 2017;5–8.
  229. Analytics M, Anti E, Assay T, Analytics FM, Number AC. *Anti-Tg*. :4–7.
  230. Diab N, Daya NR, Juraschek SP, Martin SS, McEvoy JW, Schultheiß UT, i sur. Prevalence and Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Older Adults in the Community. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Dec 11 [cited 2020 Mar 19];9(1):13156. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-019-49540-z>
  231. Meng Z, Liu M, Zhang Q, Liu L, Song K, Tan J, i sur. Gender and Age Impacts on the Association Between Thyroid Function and Metabolic Syndrome in Chinese. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Dec [cited 2019 May 30];94(50):e2193. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26683929>
  232. Ajish TP, Jayakumar R V. Geriatric thyroidology: An update. *Indian J Endocrinol Metab* [Internet]. 2012 Jul [cited 2019 May 30];16(4):542–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22837913>
  233. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, i sur. Serum TSH, T<sub>4</sub>, and Thyroid Antibodies in the United States Population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2019 May 30];87(2):489–99. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article-lookup/doi/10.1210/jcem.87.2.8182>
  234. Mousa SA, Davis FB, Mohamed S, Davis PJ, Feng X. Pro-angiogenesis action of thyroid hormone and analogs in a three-dimensional in vitro microvascular endothelial sprouting model. *Int Angiol* [Internet]. 2006 Dec [cited 2019 May 21];25(4):407–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17164749>

235. Zhang S, Hsieh ML, Zhu W, Klee GG, Tindall DJ, Young CY. Interactive effects of triiodothyronine and androgens on prostate cell growth and gene expression. *Endocrinology* [Internet]. 1999 Apr 1 [cited 2016 Feb 27];140(4):1665–71. Available from: [http://press.endocrine.org/doi/10.1210/endo.140.4.6666?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](http://press.endocrine.org/doi/10.1210/endo.140.4.6666?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed)
236. Tsui K-H, Hsieh W-C, Lin M-H, Chang P-L, Juang H-H. Triiodothyronine modulates cell proliferation of human prostatic carcinoma cells by downregulation of the B-Cell translocation gene 2. *Prostate* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 May 21];68(6):610–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18196550>
237. Lehrer S, Diamond EJ, Stone NN, Droller MJ, Stock RG, Stone M, i sur. Elevated serum triiodothyronine (t3) in Ashkenazi Jewish prostate cancer patients carrying the I1307k allele of the APC (adenopolyposis coli) gene. *Urol Oncol* [Internet]. [cited 2019 May 20];21(2):101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12856637>
238. Ramos CG, Roehl KA, Antenor JA V., Humphrey PA, Catalona WJ. Percent carcinoma in prostatectomy specimen is associated with risk of recurrence after radical prostatectomy in patients with pathologically organ confined prostate cancer. *J Urol* [Internet]. 2004 Jul [cited 2019 May 21];172(1):137–40. Available from: <http://www.jurology.com/doi/10.1097/01.ju.0000132139.40964.75>
239. Chung BI, Tarin T V., Ferrari M, Brooks JD. Comparison of prostate cancer tumor volume and percent cancer in prediction of biochemical recurrence and cancer specific survival. *Urol Oncol Semin Orig Investig* [Internet]. 2011 May [cited 2019 Mar 26];29(3):314–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19837617>
240. Carvalhal GF, Humphrey PA, Thorson P, Yan Y, Ramos CG, Catalona WJ. Visual estimate of the percentage of carcinoma is an independent predictor of prostate carcinoma recurrence after radical prostatectomy. *Cancer* [Internet]. 2000 Sep 15 [cited 2019 Mar 26];89(6):1308–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11002227>
241. Rampersaud EN, Sun L, Moul JW, Madden J, Freedland SJ. Percent Tumor Involvement and Risk of Biochemical Progression After Radical Prostatectomy. *J Urol* [Internet]. 2008 Aug [cited 2019 Mar 26];180(2):571–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18554662>
242. You D, Jeong IG, Song C, Cho YM, Hong JH, Kim C-S, i sur. High percent tumor volume

- predicts biochemical recurrence after radical prostatectomy in pathological stage T3a prostate cancer with a negative surgical margin. *Int J Urol* [Internet]. 2014 May [cited 2019 May 22];21(5):484–9. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24256352>
243. Hinkelammert R, Eminaga O, Bettendorf O, Eltze E, Abbas M, Hertle L, i sur. Tumor percentage but not number of tumor foci predicts disease-free survival after radical prostatectomy especially in high-risk patients. *Urol Oncol* [Internet]. 2014 May [cited 2019 May 22];32(4):403–12. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078143913004055>
244. Hansen J, Bianchi M, Sun M, Rink M, Castiglione F, Abdollah F, i sur. Percentage of high-grade tumour volume does not meaningfully improve prediction of early biochemical recurrence after radical prostatectomy compared with Gleason score. *BJU Int* [Internet]. 2014 Mar [cited 2019 May 22];113(3):399–407. Available from:  
<http://doi.wiley.com/10.1111/bju.12424>
245. Meng Y, Li H, Xu P, Wang J. Do tumor volume, percent tumor volume predict biochemical recurrence after radical prostatectomy? A meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 26];8(12):22319–27. Available from:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26885209>
246. Retèl VP, Bouchardy C, Usel M, Neyroud-Caspar I, Schmidlin F, Wirth G, i sur. Determinants and effects of positive surgical margins after prostatectomy on prostate cancer mortality: a population-based study. *BMC Urol* [Internet]. 2014 [cited 2019 May 23];14. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4234867/>
247. Kang SG, Schatloff O, Haidar AM, Samavedi S, Palmer KJ, Cheon J, i sur. Overall rate, location, and predictive factors for positive surgical margins after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy for high-risk prostate cancer. *Asian J Androl* [Internet]. 2016 [cited 2019 May 23];18(1):123. Available from:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4736340/>
248. Wheeler TM, Dilliogluligil O, Kattan MW, Arakawa A, Soh S, Suyama K, i sur. Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer. *Hum Pathol* [Internet]. 1998 Aug [cited 2019 May 23];29(8):856–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9712429>

249. Dall'Oglio MF, Sant'Anna AC, Antunes AA, Nesrallah LJ, Leite KR, Srougi M. Analysis of risk factors of involvement of seminal vesicles in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Int braz j urol* [Internet]. 2004 Dec [cited 2019 May 23];30(6):472–8. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1677-55382004000600004&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1677-55382004000600004&lng=en&tlng=en)
250. Milinković N, Ignjatović S, Žarković M, Jovičić S, Radosavljević B, Singh S, i sur. Indirect estimation of age-related reference limits of thyroid parameters: A cross-sectional study of outpatients' results. *Scand J Clin Lab Invest* [Internet]. 2014 Aug 31 [cited 2019 Mar 28];74(5):378–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24684474>
251. Zhao R, Cheng G, Wang B, Qin C, Liu Y, Pan Y, i sur. BMI and serum lipid parameters predict increasing risk and aggressive prostate cancer in Chinese people. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Sep 12 [cited 2019 May 20];8(39):66051–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029491>
252. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* [Internet]. 2011 Apr [cited 2019 May 23];4(4):486–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233290>
253. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, i sur. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jun 20 [cited 2019 May 22];34(18):2182–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26884580>

## 11 ŽIVOTOPIS

Rođena sam 3. travnja 1981. godine.

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam 1999. godine, a diplomirala 2005.

U studenom 2007. započela sam specijalizaciju iz nuklearne medicine na Klinici za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice. Specijalistički ispit položila sam u travnju 2014. i do danas radim na istoj Klinici. U sklopu specijalizacije završila sam specijalistički poslijediplomski studij iz nuklearne medicine.

Poslijediplomski doktorski studij Biomedicina i zdravstvo, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, upisala sam 2015. godine.

Aktivno sudjelujem na međunarodnim i domaćim znanstvenim skupovima.

Član sam Odbora za štitnjaču pri EANM (European Association of Nuclear Medicine).

Udana sam i majka troje djece.

### RADOVI:

1. Ovčariček PP, Fröbe A, Verburg FA, Murgić J, Butković BM, Ovčariček S, Mažuran B, Krušlin B, Jakovčević D, Šoipi Š, Ružić B, Milošević M, Krilić D, Franceschi M, Jukić T. Association of triiodothyronine levels with prostate cancer histopathological differentiation and tumor stage. *Anticancer Research*. 2020 (prihvaćeno za objavu)
2. Giovanella L, Verburg FA, Ovčariček PP, Iakovou I, Mihailovic J, Vrachimis A, Zerdoud S, Hoffmann M, Luster M. “Quid autem vides festucam in oculo fratris tui et trabem in oculo tuo non vide” on the hyperthyroidism-induced mortality and antithyroid drug-induced side effects in the era of radioiodine fake news. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar 10;1–3.
3. Verburg FA, Giovanella L, Hoffmann M, Iakovou I, Mihailovic J, Ovcaricek PP, Vrachimis A, Luster M. New! F-18-based PET/CT for sodium-iodine-symporter-targeted imaging! *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar 16;1–3.
4. Verburg FA, Hoffmann M, Iakovou I, Konijnenberg MW, Mihailovic J, Gabina PM, Ovčariček PP, Reiners C, Vrachimis A, Zerdoud S, Giovanella L, Luster M. Errare humanum est, sed in errare perseverare diabolicum: methodological errors in the assessment of the relationship between I-131 therapy and possible increases in the incidence of malignancies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Mar 5;47(3):519–22.

5. Strinović M, Kruljac I, Dabelić N, Nikolić M, Ljubičić N, Čugura FJ, Vazdar Lj, Brozić MJ, Kust D, Ovčariček PP, Nenadić GV, Marjan D, Ulamec M, Demirović A, Miculinić A, Vrkljan M. Duodenal neuroendocrine tumors (d-NETs): challenges in diagnosis and treatment. *Endocr Oncol Metab.* 2016;2(3):174–93