

Liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate zračenjem i sustavnom terapijom

Krivak, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:562500>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-10**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Ivan Krivak

**Liječenje lokalno uznapredovalog raka
prostate zračenjem i sustavnom terapijom**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za onkologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom doc.dr.sc. Marije Gamulin i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

POPIS SKRAĆENICA I EPONIMA

3D-CRT – engl. *three-dimensional conformal radiation therapy*, trodimenzionalna konformna radioterapija

ADT – engl. *androgen deprivation therapy* – androgenska deprivacijska terapija

5ARI – engl. *5 α -reductase inhibitor*, inhibitor 5 α -reduktaze

BRCA 1 - engl. *breast cancer 1 gene*

BRCA 2 - engl. *breast cancer 2 gene*

DARC – engl. *The Duffy antigen/receptor for chemokines*, Duffyjev antigen/receptor za kemokine

DRE – engl. *digital rectal examination*, digitorektalni pregled

DWI – engl. *diffusion weighted imaging*, difuzijski ponderirani prikaz

EBRT – engl. *external beam radiation therapy*, terapija vanjskim snopom zračenja

EPLND - engl. *extended pelvic lymph node dissection* – ekstenzirana disekcija zdjeličnih limfnih čvorova

FSH – engl. *follicle-stimulating hormone* - folikulostimulirajući hormon

HDR – engl. *high dose rate* – visoka doza zračenja (tip brahiterapije)

IGRT- engl. *image-guided radiation therapy* - radioterapija vođena slikom

LH – engl. *luteinizing hormon* – luteinizirajući hormon

LHRH – engl. *luteinizing hormone-releasing hormone* – hormon koji oslobađa luteinizirajući hormon

IMRT – engl. *intensity-modulated radiation therapy* - radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta

MRI – engl. *magnete resonance imaging*, magnetna rezonancija

PC – engl. *prostate cancer*, karcinom prostate

PCA3 – engl. prostate cancer gene 3, gen 3 za rak prostate

PET/CT – engl. *positron emission tomography-computed tomography*, pozitronska emisijska tomografija-kompjutorizirana tomografija

PI-RADS – engl. *Prostate Imaging-Reporting & Data System*, sustav izvješća i podataka slikovne dijagnostike prostate

PSA - engl. *prostate-specific antigen*, prostata specifični antigen

PSMA PET/CT – engl. *prostate-specific membrane antigen-based PET/CT*, prostata specifični membranski antigen baziran na PET/CT

RP – engl. *radical prostatectomy*, radikalna prostatektomija

VMAT – engl. *volumetric modulated arc therapy* – volumetrijski modulirana lučna terapija

SADRŽAJ

1. SAŽETAK.....	
2. SUMMARY	
3. UVOD.....	1
3.1 EPIDEMIOLOGIJA.....	1
3.2. RIZIČNI FAKTORI.....	1
3.3. SIMPTOMI I KLINIČKI ZNAKOVI RAKA PROSTATE.....	3
3.4. PROBIR I RANA DETEKCIJA.....	4
4. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA.....	5
4.1. DRP i TNM KLASIFIKACIJA.....	5
4.2 PSA.....	7
4.3. BIOPSIJA PROSTATE I GLEASONOV ZBROJ.....	9
4.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA.....	10
4.5. DIJAGNOSTIKA PROŠIRENE BOLESTI (N i M stadiji).....	11
5. LOKALNO UZNAPREDOVALI KARCINOM PROSTATE.....	12
5.1. DEFINICIJA I ULOGA NOVIH DIJAGNOSTIČKIH METODA.....	12
5.2. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA.....	14
5.3. RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA.....	14
5.4. RADIOTERAPIJA.....	15
5.5. HORMONSKA TERAPIJA.....	17
5.5.1. Estrogeni.....	17
5.5.2. Agonisti LHRH.....	18
5.5.3. Antagonisti LHRH.....	19
5.5.4. Antiandrogeni.....	20
5.6. KEMOTERAPIJA.....	21
6. KOMBINIRANA TERAPIJA ZRAČENJA I SISTEMSKE TERAPIJE.....	22
7. ZAKLJUČAK.....	25
8. ZAHVALE.....	27
9. LITERATURA.....	28
10. ŽIVOTOPIS.....	39

1. SAŽETAK

Liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate zračenjem i sustavnom terapijom

Rak prostate je jedan od najčešćih oblika raka među muškarcima diljem svijeta. Prava etiologija nastanka tog karcinoma nije poznata iako su čimbenici poput dobi, rase, pozitivne obiteljske anamneze, genetike, pretilosti, hormona, pušenja cigareta i alkohola povezani s većom učestalošću pojavljivanja raka prostate. Lokalno uznapredovali oblik raka prostate predstavlja stadij bolesti u kojem se tumor proširio izvan prostate na okolno tkivo i/ili regionalne limfne čvorove. Liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate je terapijski izazov zbog potencijalnog rizika od daljnjeg napredovanja bolesti i smanjene stope preživljavanja bolesnika. Moderne dijagnostičke metode poput PSMA PET/CT-a i kolin PET/CT-a imaju bitnu ulogu u što ranijem prepoznavanju proširenosti bolesti i time ranije liječenje bolesnika s posljedično boljim rezultatima u smislu duljeg preživljavanja. U ovom radu obuhvaćene su analize različitih tehnika zračenja prostate poput radioterapije vanjskim snopom zračenja (EBRT) i brahiterapije te nekoliko razvijenijih metoda zračenja. Također, su prikazani različiti modaliteti sistemske terapije koji uključuju kemoterapiju i hormonsku terapiju. Primjena antiandrogene terapije, terapije LHRH agonistima/antagonistima, docetaksela razrađena je nizom meta-analiza koje su prikazane u radu. Naglasak je stavljen na kombinaciju zračenja i sistemne terapije koji u većini slučajeva pružaju bolju kontrolu bolesti i produljuju preživljavanje bolesnika.. Ovaj diplomski rad pruža pregled najnovijih saznanja o liječenju lokalno uznapredovalog raka prostate s naglaskom na zračenje i sistemsku terapiju i pruža osnovu za daljnje istraživanje.

Ključne riječi: lokalno uznapredovali rak prostate, radioterapija, sustavna terapija

2. SUMMARY

The treatment of locally advanced prostate cancer with radiotherapy and systemic therapy

Prostate cancer is one of the most common types of cancer among men worldwide. The exact etiology of prostate cancer is not known, although factors such as age, race, positive family history, genetics, obesity, hormones, smoking, and alcohol consumption have been associated with a higher prostate cancer incidence. Locally advanced prostate cancer represents a stage in which the tumour has spread beyond the prostate onto surrounding tissues and/or regional lymph nodes. Treating locally advanced prostate cancer poses a treatment challenge due to the potential risk of further disease progression and reduced survival rates. Modern diagnostic methods such as PSMA PET/CT and choline PET/CT play a crucial role in early identification of the cancer stage and thus, earlier treatment with subsequently better results, i.e., longer survival period. This study covers analysis of various prostate radiation techniques, such as external beam radiation therapy (EBRT) and brachytherapy, as well as several more advanced radiation methods. Additionally, different modalities of systemic therapy are presented, such as chemotherapy and hormone therapy. Usage of antiandrogen therapy, LHRH agonists/antagonists and docetaxel is elaborated through a series of meta-analyses presented in the study. Emphasis is placed on the combination of radiation and systemic therapy which in most cases provides a better disease control and prolongs patients' lifespan. This thesis provides an overview of the latest findings on the treatment of locally advanced prostate cancer, focus on radiation and systemic therapy and providing a basis for further research.

Keywords: locally advanced prostate cancer, radiotherapy, systemic therapy

3. UVOD

3.1. EPIDEMIOLOGIJA

Adenokarcinom prostate najučestaliji je rak muške populacije kako u Republici Hrvatskoj (RH), tako i u ostalim razvijenim zemljama svijeta. Prema najnovijim podacima Registra za rak RH, rak prostate čini 19% od svih karcinoma, dok su na drugom mjestu pluća i traheja (16%) te debelo i završno crijevo (16%) (1). Zadnje istraživanje *International Agency for Research on Cancer* (IARC) iz 2020. godine procjenjuje ukupno 19,3 milijuna novih slučajeva raka u svijetu od kojih je 9,2 milijuna kod muškaraca. Na prvom mjestu kod muškaraca još uvijek je rak pluća (14,3%), zatim slijedi rak prostate (14,1%), dok je kod žena uvjerljivo najčešći rak dojke (24,5%). Unatoč što ima vrlo visoku incidenciju, mortalitet od raka prostate je relativno nizak (6,8%) što ga svrstava na 4. mjesto najčešćih uzroka smrti od raka u svijetu (2). Primjenjujući metodu standardizacije po dobi prema najvećem stupnju učestalosti (ASR) - sjeverna Europa je na prvom mjestu – 83, dok su južna i središnja Azija najmanje zahvaćeni – 6.3.(3) 2020. godine zabilježeno je ukupno 375 000 slučajeva smrti od raka prostate, dok najveći postotak smrtnosti imaju Latinska Amerika i Karibi, a najmanji zemlje južne i središnje Azije (2,3).

3.2. RIZIČNI FAKTORI

Točna etiologija nastanka raka prostate nije dokazana, ali ustanovljeno je da su mnogi rizični čimbenici kao dob, rasa, pozitivna obiteljska anamneza, genetika, pretilost, hormoni, pušenje i alkohol povezani s većom učestalošću pojavljivanja raka prostate (4,5). Incidencija raka prostate raste s godinama pa je on vrlo rijedak u osoba mlađih od 40 godina (2). Probir na PSA doveo je do ranijeg otkrivanja raka prostate jer se on u krvi detektira oko 10 godina prije pojave simptoma. Vjerojatnost razvoja raka prostate raste s 0,005% kod muškaraca mlađih od 40 godina starosti na 2,2% kod muškaraca između 40 i 59 godina, odnosno 13,7% kod muškaraca između 60 i 79 godina (6). Opterećena obiteljska anamneza u velikoj mjeri

povećava rizik za pojavu bolesti pa je tako poznato da se rizik za rak prostate u brata ili oca povećava za 2 do 4 puta (4). Rizik koji se pripisuje genetskim čimbenicima dodatno se povećava s brojem zahvaćenih rođaka i ranijom dijagnozom bolesti (7). Ustanovljeno je također da je rak prostate češći u obiteljima gdje postoji familijarni rak dojke što se povezuje s delecijom mutacijom za BRCA 1 i BRCA 2 gen (8). Nadalje, ustanovljeno je da afrička populacija ima veći rizik od obolijevanja pa i smrtnog ishoda od raka prostate u odnosu na ostalu populaciju. Aktivnost kemokinskog receptora DARC koji se nalazi u crvenim krvnim stanicama gdje uklanja kemokine iz mikrookoliša tumora je puno manje eksprimirana u afričkih muškaraca što doprinosi povećanoj incidenciji i mortalitetu u toj etničkoj skupini (9). Među rizične faktore na koje možemo utjecati prednjače konzumacija alkohola i pušenje. Meta-analiza od 24 kohortne studije od Hunchareka i sur. pokazala je da pušači koji dnevno konzumiraju veći broj cigareta imaju 24-30% veći rizik od smrti povezane s rakom prostate (10). Sustavni pregledom literature i meta-analizom 340 studija primijećeno je da postoji korelacija između doze alkohola i raka prostate. Rizik se povećava povećanjem količine alkohola u usporedbi s osobama koje ne piju (11). Pretilost i povećan indeks tjelesne mase povezani su s nastankom i smrtnosti od mnogih tumora pa tako i raka prostate. Prema meta-analizi od Cao i Ma povećanje indeksa tjelesne mase za 5 kg/m² dovodi do 20% većeg rizika za smrt od raka prostate (12). Tri moguća razloga za tu povezanost su IGF-1, adipokini i spolni hormoni (13). Prije nekoliko desetaka godina govorilo se o povezanosti između androgena/testosterona i povećanja prostate što je rezultiralo primjenom anti – androgenske terapije kao jedne od terapija u liječenju metastatskog raka prostate. Kasnije je dokazano da serumska koncentracija testosterona ne igra ulogu u rastu prostate zbog toga što prostatički androgenski receptori imaju svoju granicu zasićenja (14). Napravljeno je i istraživanje koje je pokazalo da ljudi koji koriste testosteronsku supstituciju ili se liječe testosteronskom terapijom nemaju veći rizik za obolijevanje od ostatka populacije (15). Međutim, pokazano je da utjecaj inhibitora 5 α -reduktaze (5ARIs) koji se koriste u liječenju simptoma donjeg urinarnog trakta uzrokovanih benignom

hiperplazijom prostate smanjuje rizik za 22-24% od razvoja raka prostate što govori da je povišeni dihidrotestosteron zapravo faktor rizika (16).

3.3. SIMPTOMI I KLINIČKI ZNAKOVI RAKA PROSTATE

Klinička slika raka prostate može, ali i ne mora biti izražena. Simptomi ponajprije ovise o stupnju proširenosti bolesti (4). Muškarci se javljaju svom liječniku žaleći se na simptome povezane s donjim mokraćnim sustavom ili drugim genito-urinarnim simptomima povezanim s rakom prostate. Također se sumnja da postoji značajan broj muškaraca koji umiru s nedijagnosticiranim rakom prostate; ova sumnja temelji se na nalazima obdukcije koji pokazuju da je do tri četvrtine muškaraca starijih od 85 godina imalo neoplastične promjene na prostati, od kojih velik dio nije bio dijagnosticiran prije smrti (17). Najčešći simptomi koji se pojavljuju kod lokalizirane bolesti su: urgencija, stalna potreba za mokrenjem, teškoće pri početku mokrenja, nikturija, osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura poslije mokrenja. Simptomi donjeg urinarnog trakta su vrlo česti kako muškarci stare, a studije procjenjuju prevalenciju veću od 50% kod muškaraca u dobi od 50 godina i više, sa sve većom učestalošću u starijoj životnoj dobi (18). Istraživanja su pokazala povezanost tih simptoma samo s lokaliziranim oblikom raka prostate nižih stadija, dok kod bolesnika s uznapredovalim rakom ta povezanost nije pronađena (19). U slučaju proširenja raka prostate na područje mokraćnog mjehura, uretre i sjemenih mjehurića dolazi do simptoma kao što su perinealna bol, tenezmi, inkontinencija, bol u lumbalnom području te anurija koje su najčešće posljedice opstrukcije mokraćovoda. Uz to, dokazana je i povezanost između erektilne disfunkcije i veće šanse za obolijevanjem od raka prostate (4,20). U slučaju metastatske bolesti simptomi su najčešće posljedica metastaza koštanoga sustava. Najčešća metastatska mjesta su kosti (84%), udaljeni limfni čvorovi (10,6%), jetra (10,2%) i prsni koš (9,1%) (21). Bolesnici s koštanim metastazama najčešće osjećaju bol u kostima,

česti su prijelomi patološki izmijenjenih kostiju, paraplegija te hiperkalcemija. Od općih simptoma najznačajniji su gubitak tjelesne težine, kronični umor i anemija (4).

3.4. PROBIR I RANA DETEKCIJA

The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) pružila je uvjerljive dokaze o tome da probir na PSA može smanjiti smrtnost od raka prostate. Napravljen je multicentrični populacijski randomizirani probir koji je uključivao 182,160 muškaraca iz osam zemalja u dobi od 55 do 69 godina koji su bili praćeni 16 godina. Ispitivanje probira pokazalo je relativno smanjenje smrtnosti od raka prostate za 25 %. Istraživanje je pokazalo da je primjerice 570 muškaraca potrebno pozvati na pregled od kojih će 18 biti bolesnici s rakom prostate koji će biti liječeni kako bi se spriječio jedan smrtni slučaj od raka prostate, ali se nije pokazalo da postoji učinak na ukupno preživljavanje (OS). U toj studiji također je utvrđeno da, u odnosu na broj slučajeva s agresivnim rakom prostate koji se otkriju dovoljno rano da se smanji smrtnost povezana s rakom, rutinski probir PSA u redovitim (uglavnom 4 – godišnjim) intervalima za sve sudionike probira uključuje rizik štete u obliku pretjerane dijagnoze, odnosno ranog otkrivanja raka prostate koji ne bi postao simptomatski tijekom života čovjeka. To dovodi do pretjeranog liječenja (*eng. "overtreatment"*), tj. liječenja rano otkrivenih tumora bez prave koristi u smislu produženja životnog vijeka bolesnika. 2022. godine napravljena je klinička studija PROBASE koja dobro prikazuje prihvaćanje strategije probira PC prilagođene riziku u Njemačkoj. Provedba takve strategije trebala bi biti popraćena dobro strukturiranom komunikacijom, kako bi se objasnile ne samo dobrobiti, već i štete PSA probira (22,23). Prema EAU-ESTRO-ESUR-SIOG smjernicama rano testiranje na PSA može se ponuditi muškarcima starijim od 50 godina, muškarcima starijim od 45 godina s obiteljskom anamnezom raka prostate, Afroamerikancima starijim od 45 godina i nositeljima BRCA1/2 mutacije starijim od 40 godina. Sve više dokaza podupire provedbu genetskog savjetovanja i testiranja zametne linije u ranom otkrivanju i liječenju

raka prostate. Dostupno je nekoliko komercijalnih panela za probir i procjenu glavnih gena odgovornih za genetiku tumora (24). Testiranje na rak prostate u asimptomatskih muškaraca ne radi se kod muškaraca s očekivanim životnim vijekom manjim od 10 godina (25).

4. KLINIČKA DIJAGNOSTIKA

4.1. DRP i TNM KLASIFIKACIJA

Prvi korak u postavljanju dijagnoze raka prostate je digitorektalni pregled kojim se može u 18% slučajeva dijagnosticirati rak prostate (26). Američki odbor za rak (AJCC) u osmom izdanju iz 2017. izričito navodi da bi se kliničko određivanje stadija bolesti trebalo temeljiti samo na digitalnom rektalnom pregledu (DRE) (25). U tablici 1 prikazana je TNM klasifikacija raka prostate bazirana na digitorektalnom pregledu. Treba naglasiti da je za TNM klasifikaciju prostate potrebna i biopsija iglom, a nužne su i slikovne metode bez kojih nije moguće odrediti proširenost bolesti.

Tablica 1. TNM klasifikacija raka prostate

Primarni tumor, klinički (T) – stadij baziran samo na digitorektalnom pregledu (DRE)
Tx – primarni se tumor ne može otkriti
T0 – nema znakova primarnog tumora
T1 – klinički neprimjetan tumor bilo palpacijom ili slikovnim dijagnostičkim pretragama
T1a – slučajan nalaz tumora u 5% resećiranog tkiva ili manje
T1b – slučajan nalaz tumora u više od 5% resećiranog tkiva
T1c – tumor dijagnosticiran s pomoću biopsije iglom (zbog povišene vrijednosti PSA)

T2 – tumor je ograničen na prostatu
T2a – tumor obuhvaća polovicu jednog režnja ili manje
T2b – tumor obuhvaća više od polovice jednog režnja, ali ne oba režnja
T2c – tumor obuhvaća oba režnja
T3 – tumor proširen izvan kapsule prostate
T3a – izvankapsularna proširenost (jednostrana ili obostrana)
T3b – tumor proširen na sjemenske mjehuriće
T4 – tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture osim sjemenskih mjehurića: mokraćni mjehur, mišić levatore i/ili zdjelične stjenke
Regionalni limfni čvorovi, klinički (N)
Nx – prisutnost rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se utvrditi
N0 – nema rasadnica u regionalne limfne čvorove
N1 – rasadnice u regionalne limfne čvorove
Udaljene rasadnice (M)
M0 – nema udaljenih rasadnica
M1 – prisutne su udaljene rasadnice
M1a – u neregionalne limfne čvorove
M1b – u kost(i)
M1c – u ostala sijela s koštanim rasadnicama ili bez njih

4.2. PSA

Prostata specifični antigen (PSA) je najbolji biomarker koji nam uvelike pomaže u postavljanju dijagnoze. Ovaj marker je organspecifičan, odnosno vezan je uglavnom za patologiju prostate (po strukturi je glikoprotein kojeg stvaraju stanice epitela acinusa i kanalića prostate), međutim povećane vrijednosti ne ukazuju nužno da se radi o raku prostate. Neka druga stanja poput benigne hiperplazije, prostatitisa, akutne retencije urina, hepatitisa C ili nakon ejakulacije, digitalnorektalnog pregleda i transuretralne resekcije povisuju PSA (27). Jedan od glavnih problema u korištenju PSA za probir raka prostate je nedostatak specifičnosti, osobito kada su vrijednosti $<10 \mu\text{g/L}$. Posljedica ove slabe specifičnosti je da se veliki broj muškaraca može podvrgnuti nepotrebnoj biopsiji kako bi se potvrdila ili isključila malignost. Prema tome, 65–75 % muškaraca s razinom PSA u rasponu od 3/4–10 $\mu\text{g/L}$ nema rak prostate koji se može otkriti biopsijom (28). Kako bi se poboljšala specifičnost i time smanjio broj nepotrebnih biopsija/ponovljenih biopsija, predloženo je nekoliko dodatnih ili pomoćnih testova. To uključuje postotak slobodnog PSA, 4K rezultat i PCA3. Ključ za razvoj mnogih od ovih testova bilo je otkriće da PSA može postojati u više oblika. Rane studije pokazale su da PSA postoji u različitim oblicima u krvi. 70 do 90 % proteina je u kompleksu s inhibitorima serumske proteaze, posebno s $\alpha 1$ -antikimotripsinom. Preostalih 10%–30% postoji u slobodnom ili nevezanom stanju (29). Jedan od prvih dodatnih testova razvijenih za povećanje specifičnosti PSA bio je postotak slobodnog PSA (omjer slobodnog PSA/ukupnog PSA). Općenito, muškarci s rakom prostate imaju niže razine postotka slobodnog PSA u usporedbi s muškarcima bez raka prostate. Iako apsolutna količina slobodnog PSA u krvi nema utvrđenu kliničku vrijednost, pokazalo se da mjerenje postotka slobodnog PSA povećava specifičnost PSA za otkrivanje raka prostate, osobito kod muškaraca s ukupnim razinama PSA između 2 i 4 i 10 $\mu\text{g/L}$ (29,30,31). Zbog ove povećane specifičnosti, mjerenje postotka slobodnog ima potencijal za smanjenje broja biopsija koje se izvode kod muškaraca s graničnim razinama ukupnog PSA. 4K bodovni testovi mjere ukupni PSA, slobodni PSA, netaknuti PSA (oblik slobodnog PSA) i humani kalikrein 2 (hK2), (32). Razine ovih biomarkera kombiniraju

se u algoritmu zajedno s dobi bolesnika , nalazom digitalnog rektalnog pregleda i svim prethodnim nalazima biopsije za predviđanje rizika od raka prostate visokog stupnja kod muškarca. Slično situaciji s PHI, nekoliko je studija također pokazalo da rezultat 4K pruža vrhunsku dijagnostičku točnost za otkrivanje raka prostate općenito, kao i raka prostate visokog stupnja, u usporedbi s PSA ili postotkom slobodnog PSA (32,33). PCA3 (gen 3 za rak prostate) nekodirajuća je mRNA specifična za prostatu. U ranoj studiji, 53 od 56 ispitanih uzoraka tkiva raka prostate sadržavalo je 10-100 puta veće razine PCA3 od onih pronađenih u susjednom nemalignom tkivu prostate. Iako je PCA3 također pronađen i u normalnoj prostati i u benignoj hiperplaziji prostate, ekspresija se nije mogla detektirati u nekoliko normalnih i malignih neprostatičnih tkiva (34). Ovi rezultati u kombinaciji s pronalaskom PCA3 u stanicama prostate u urinarnim sedimentima sugeriraju da bi ova molekula mogla biti novi marker za rak prostate. Normalne/referentne vrijednosti PSA u krvi su ispod 4,0 ng/mL. Tablica 2 pokazuje da unatoč niskim vrijednostima nikako ne možemo isključiti mogućnost da se radi o raku.

Tablica 2. Rizik od raka prostate identificiran sistemskom biopsijom raka u odnosu na niske vrijednosti PSA (Preuzeto i prilagođeno prema Falagarino i sur., 2020. (35))

PSA koncentracija (ng/mL)	Rizik od PC-a (%)	Rizik od ISUP stupnja > 2 PC-a (%)
0,0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

4.3. BIOPSIJA PROSTATE I GLEASONOV ZBROJ

Ukoliko su nalazi PSA ili ostalih biomarkera povišeni, a nalaz digitorektalnog pregleda suspektan ili je slikovnim metodama nađena promjena na prostati potrebno je napraviti biopsiju prostate. Ograničeno povišenje PSA samo po sebi ne bi trebalo zahtijevati hitnu biopsiju. Razinu PSA treba provjeriti nakon nekoliko tjedana, u istom laboratoriju koristeći isti standardizirani test (bez manipulacija, infekcija urinarnog trakta, ejakulacije...) (36). Biopsija prostate izvodi se na dva načina: preporučeni transperinealni pristup ili transrektalni pristup. Stope otkrivanja raka, kada se izvode bez prethodnog snimanja s MRI, usporedivi su između dva pristupa, međutim, dokazi sugeriraju smanjen rizik infekcije transperinealnim putem (37,38). Danas se koristi shematska transrektalna biopsija uz transrektalni ultrazvuk i uporabu biopsijske igle 18G te se uzima 10 do 12 uzoraka (biopтата). Kao pripremu za biopsiju nužni su periprostatički blok lokalnim anestetikom i preventiva infekcija pomoću kinolonskih antibiotika (25). Na temelju histološke arhitekture tumora dobivenog biopsijom koristi se Gleasonovo gradiranje utemeljeno konsenzusom ISUP-a (*engl. International Society of Urological Pathology*) prilagođeno 2014. godine. U Gleasonovom gradiranju koristi se 5 stupnjeva diferenciranosti raka gdje 1 stupanj označava najdiferenciraniji, dok stupanj 5 najmanje diferenciran oblik s najlošijom prognozom. Gleasonovu zbroj (GS) utvrđen biopsijom PCa uključuje Gleasonov stupanj najopsežnijeg (primarnog) uzorka zbrojen s drugim najčešćim (sekundarnim) uzorkom, ako su prisutna dva. Ako je prisutan samo jedan uzorak, potrebno ga je udvostručiti da bi se dobio GS. U tablici 3 prikazano je gradiranje na temelju Gleasonovog zbroja koje ima veliki prognostički i terapijski značaj (25).

Tablica 3. Gradusne skupine prema Konsenzus-konferenciji International Society of Urological Pathology (ISUP 2014.)

Gleasonov zbroj (GS)	Gradusna skupina (ISUP 2014.)
2 – 6	1

7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3)	4
9 – 10	5

Muškarcima s prethodnom negativnom sustavnom biopsijom treba ponuditi MRI prostate i u slučaju PI-RADS > 3 nalaza potrebno je učiniti ponovnu (ciljanu) biopsiju. Ostale indikacije za ponovnu biopsiju treba raspraviti dalje individualno uzimajući u obzir razinu PSA i njegove oscilacije, DRE i patološke nalaze na prethodnoj biopsiji. Najčešće indikacije za ponovljenu biopsiju (re-biopsiju) prostate su uz stalno povišen ili rastući PSA te sumnjiv nalaz DRP-a: nalaz atipične stacionarne proliferacije, intraepitelna neoplazija visokog gradusa, atipične prostatične žlijezde uz intraepitelnu neoplaziju, intraduktalni karcinom, te pozitivni nalaz MRI-a (39).

4.4. SLIKOVNA DIJAGNOSTIKA

Standardni transrektalni ultrazvuk nije pouzdan u otkrivanju raka prostate. On je dobar u otkrivanju hipoehogenih karcinoma, međutim oko 35% karcinoma je izoehogno, 1,5% hiperehogeno dok je oko 65% karcinoma hipoehogeno. Njegova uloga je ponajviše u vođenju i određivanju mjesta za uzimanje biopsije (40,41). MRI se koristi kada se treba odrediti da li je potrebna biopsija prostate ili nije. U tu svrhu u upotrebi je PI-RADS (*engl. Prostate Imaging-Reporting and Data System*). Taj sustav kombinira slikovne nalaze (T2W, DWI i dinamičko poboljšanje kontrasta) te na temelju nalaza predviđa vjerojatnost karcinoma koji je klinički značajan. Doprinos rezultata ukupnoj procjeni PI-RADS razlikuje se ovisno o tome nalazi li se lezija u prijelaznoj ili u perifernoj zoni prostate. Za prijelaznu zonu, procjena je primarno određena T2W rezultatom, dok je za perifernu zonu procjena PI-RADS primarno određena DWI rezultatom

i ponekad modificirana prisutnošću dinamičkog poboljšanja kontrasta. Svakoj leziji se dodjeljuje ocjena od 1 do 5 gdje PI-RADS 1 predstavlja vrlo nizak rizik da će biti prisutan klinički značajan karcinom dok PI-RADS 5 sugerira vrlo visok da je klinički značajan karcinom prisutan. Ukoliko je PI-RADS manji ili jednak 2 i klinička sumnja na rak prostate je niska, biopsija se ne bi trebala raditi (42,43).

4.5. DIJAGNOSTIKA PROŠIRENE BOLESTI (N i M stadiji)

Osjetljivost CT-a i MRI-a u procjeni nodalne invazije manja je od 40%. Otkrivanje mikroskopske invazije limfnog čvora pomoću CT-a je manja od 1 % kod bolesnika s ISUP stupnjem manjem od 4 te koji imaju PSA manji od 20 ng/mL (44). S druge strane, DW-MRI može otkriti metastaze u limfnim čvorovima normalne veličine, međutim negativan nalaz DW-MRI ne može isključiti postojanje nodalnih metastaza (45). Budući da CT i MRI nisu dovoljno osjetljive metode za izravno otkrivanje pozitivnih limfnih čvorova, u praksi koriste se normogrami koji kombiniraju kliničke nalaze i nalaze biopsije (46). Kolin PET/CT vrlo je koristan u procjeni prethodno liječenih bolesnika s rastućim PSA i negativnom konvencionalnom dijagnostikom. Unatoč tome, ima vrlo nisku osjetljivost u dokazivanju nodalnih metastaza iako mu osjetljivost raste za 50 % ako se radi o karcinomu visokog rizika (47). Novija metoda prostata-specifični membranski antigen PET/CT (PSMA PET/CT) koristi nekoliko različitih radiofarmaka. U najviše studija su se koristio galij (68Ga-PSMA-11), dok su druge studije koristile fluor (18F-obilježavanje). PSMA je također atraktivna zbog svoje specifičnosti za tkivo prostate, čak i ako ekspresija drugim zloćudnim bolestima izvan prostate ili benigna stanja mogu uzrokovati slučajne lažno pozitivne nalaze. U pregledu i meta-analizi koja uključuje 37 članaka, provedena je analiza podskupina bolesnika koji su podvrgnuti PSMA PET/CT-u radi primarnog stadija raka prostate. Na temelju analize po bolesniku, osjetljivost i specifičnost 68Ga-PSMA PET bila je 77% odnosno 97%. Na analizi temeljenoj na leziji, osjetljivost i specifičnost bile su 75% odnosno 99% (48,49). Ukratko, PSMA PET/CT je osjetljiviji u N-stagingu u usporedbi s MRI, abdominalnim kontrastom

CT ili kolinskim PET/CT-om; međutim, male nodalne metastaze, pod prostornom rezolucijom PET-a (5 mm), još uvijek mogu biti propuštene (50). U simptomatskih bolesnika s bolovima u kostima ili prijelomima treba napraviti scintigrafiju kostiju, neovisno o razini PSA, stupnju ISUP-a ili kliničkom stadiju. Scintigrafija kostiju tehnecijem (^{99m}Tc) je vrlo osjetljiva konvencionalna tehnika snimanja, koja procjenjuje distribuciju aktivnog stvaranja kostiju u kosturu povezano s malignim i benignim bolestima. Meta-analiza od Shena G. i sur. iz 2014.godine pokazala je kombinirano osjetljivost i specifičnost od 79% i 82% u dijagnosticiranju koštanih metastaza. Na dijagnostički učinak scintigrafije značajno utječu razina PSA, klinički stadij i ISUP gradus tumora (51,52). PET-CT s natrijevim fluoridom ($^{18}\text{F-NaF}$) također je kao i scintigrafija namijenjen za dijagnostiku koštanih metastaza. Iako ima podjednaku specifičnost kao i scintigrafija, daje mu se prednost jer je osjetljiviji u dijagnostici. Područje neinvazivnog N i M stajinga PC-a razvija se vrlo brzo. Dijagnostičke metode kao PET/CT, PSMA PET/CT i MRI cijelog tijela pružaju osjetljiviju detekciju LN-a i kosti metastaze nego klasična obrada sa scintigrafijom kostiju i CT-om abdomena-zdjelice (51).

5. LOKALNO UZNAPREDOVALI KARCINOM PROSTATE

5.1. DEFINICIJA I ULOGA NOVIH DIJAGNOSTIČKIH METODA

Lokalno uznapredovali rak prostate je stadij bolesti koji podrazumijeva klinički proširenu bolest izvan kapsule prostate, s invazijom perikapsularnog tkiva, vrata mokraćnog mjehura, sjemenih mjehurića, rektuma, zdjeličnog zida, ali bez zahvaćenosti udaljenih limfnih čvorova ili udaljenih metastaza. Prema EAU tablici (tablica 4) proizlazi da lokalno uznapredovali rak prostate može imati bilo koji PSA, odnosno biti bilo kojeg ISUP gradusa; ali je temeljem CT pretraga, skena kostiju, odnosno modernijih i osjetljivijih dijagnostičkih metoda kao što je PSMA PET/CT određen cT3-4 ili cN+ stadij (53). Uloga PSMA PET/CT-a u procjeni širenja PC na pelvične limfne čvorove je jako važna. PC s metastazama u limfnim čvorovima mjesto je preklapanja

mogućnosti liječenja u obliku lokalne terapije i sistemske terapije. Približno 5% do 10% novodijagnosticiranih bolesnika s rakom prostate ima sinkronu sumnju na metastaze u limfnim čvorovima na konvencionalnom snimanju (CT/sken kostiju) bez koštanih ili visceralnih metastaza (cN1 M0 stadij). Meta-analize su pokazale da PSMA-PET/CT prije primarnog liječenja uznapredovalog PC otkriva nodalno širenje izvan prostate u 32% slučajeva unatoč prethodnom negativnom konvencionalnom snimanju koristeći scintigrafiju kostiju i zdjelčni CT/MRI (50). Randomizirana kontrolirana studija koji procjenjuje PSMA-PET/CT kao alat za određivanje stadija u visokorizičnom raku prostate potvrdila je ove nalaze i pokazala je značajno povećanje preciznosti u usporedbi s konvencionalnim snimanjem za otkrivanje metastaza u limfnim čvorovima zdjelice (54).

Tablica 4. Rizične skupine za biokemijski recidiv lokaliziranog i lokalno uznapredovalog raka prostate prema EAU

Definicija			
Nizak rizik	Umjeren rizik	Visok rizik	
PSA < 10 ng/mL i GS < 7 (ISUP gradus 1) i cT1-2a*	PSA 10–20 ng/mL ili GS 7 (ISUP gradus 2/3) ili cT2b*	PSA > 20 ng/mL ili GS > 7 (ISUP gradus 4/5) ili cT2c*	bilo koji PSA bilo koji GS (bilo koji ISUP gradus)* cT3-4 ili cN+**
Lokalizirani			Lokalno uznapredovali

* Na temelju digitalno-rektalnog pregleda.

** Na temelju CT-a/skena kostiju.

5.2. MOGUĆNOSTI LIJEČENJA

Optimalna terapija za liječenje lokalno uznapredovalog karcinoma prostate i dalje nije poznata. Definitivno liječenje visokorizičnog i lokalno uznapredovalog PC postiže se kirurški ili radioterapijom i terapijom deprivacije androgena (ADT), kao i antiandrogenima (55). Osnovni modaliteti liječenja su radikalna prostatektomija, radioterapija te androgen deprivacijska terapija. Sama terapija deprivacije androgena je nedostatna (56). Molekularno oslikavanje koje je dobro prikazala proPSMA randomizirana studija je vrijedan alat u planiranju multimodalnog liječenja za visokorizične i lokalno uznapredovale karcinome u svrhu prikazivanja lokoregionalnog opsega bolesti i identificiranja bolesnika kod kojih je neočekivano utvrđeno, opsežno metastatsko širenje. Samo sistemska terapija može se uzeti u obzir za ove bolesnike, poštedjevši ih nuspojava radikalne prostatektomije (57).

5.3. RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Indikacija za radikalnu prostatektomiju (RP) u svim stadijima koji prethode lokalno uznapredovalom karcinomu (stadijima nižim od T3) pretpostavlja odsutnost klinički detektabilne zahvaćenosti čvorova (cN0) na temelju slikovnih konvencionalnih dijagnostičkih metoda. Postupak uključuje uklanjanje cijele prostate zajedno s kapsulom i seminalnim vezikulama, nakon čega se radi veziko-uretralna anastomoza. U slučaju sumnje na pozitivne limfne čvorove tijekom RP (u početku se smatra cN0) postupak se ne bi trebao prekidati budući da RP može poboljšati preživljavanje ovih bolesnika. Intraoperativna analiza smrznutog dijela nije opravdana u tom slučaju. Ekstendirana disekcija limfnih čvorova (ePLND) se smatra standardom ako se planira RP (58). Učinkovitost same radikalne prostatektomije za lokalno uznapredovali rak prostate kontroverzna je zbog povećane stope komplikacija i morbiditeta povezanih s tim oblikom liječenja. Prostatektomija se može izvesti otvorenim, laparoskopskim ili robotski potpomognutim pristupom. Početno otvorena tehnika RP se radila putem perineuma, ali radi nedostatka pristupa

zdjeličnim limfnim čvorovima nije se pokazala metodom izbora. Pri perinaelnoj RP limfadenektomija se mora učiniti putem zasebnog otvora retropubično ili laparoskopskim pristupom. Otvoreni retropubički pristup popularizirao je Walsh godine 1982. nakon njegovog anatomskog opisa dorzalnog venoznog kompleksa. Velika prednost tog pristupa je smanjenje obujma nuspojava kao što je impotencija. Retropubična otvorena operacija postala je standardni kirurški zahvat za rak prostate više od desetljeća, te je omogućila njegovu ranu kontrolu zbog korištenja bilateralnog pristupa koji štedi živce. Godine 2002. uveden je robotski asistirani pristup prostati pomoću *da Vinci Surgical System-a* tvrtke „Binder“. Ova tehnologija kombinira minimalno invazivne prednosti laparoskopske RP s poboljšanom ergonomijom kirurga i većom tehničkom jednostavnošću vezikouretralne rekonstrukcije anastomoze i u ovom trenutku to je preferirani minimalno invazivni pristup ukoliko je dostupan (59,60).

5.4. RADIOTERAPIJA

Dvije glavne vrste terapije zračenjem koje se koriste u liječenju raka prostate su vanjsko zračenje, također poznato kao EBRT (*engl. external beam radiation therapy*) te interna terapija zračenjem, odnosno brahiterapija. Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT) standard je skrbi za radioterapiju vanjskim snopom zračenja (EBRT) kod lokalno i regionalno uznapredovalog raka prostate. Pojedinačni slojevi kolimatora pomiču se tijekom razdoblja izlaganja radioterapiji, oblikujući planirani ciljni volumen dobiven uz pomoć slikovnih metoda (najčešće CT-a), što rezultira konkavnom površinom kako bi se povećala anatomska usklađenost i omogućila eskalacija doze. Verifikacija liječenja je ključna, a IMRT se često kombinira s nekim oblikom radioterapije vođene slikom (IGRT), u kojoj se položaj prostate/ciljanog volumena provjerava tijekom zračenja. (61). IMRT se također može primijeniti za zračenje zdjeličnih limfnih čvorova u slučaju visokorizičnog ili regionalno uznapredovalog PC-e. Volumetrijska modularna

lučna terapija (VMAT) koja kombinira terapiju zračenjem moduliranom intenzitetom (IMRT) i terapiju zračenjem vođenom slikom (IGRT), noviji je i precizniji oblik vanjskog zračenja. Prednost VMAT tehnologije je u tome što uvelike skraćuje vrijeme tretmana s tipičnih 20-30 minuta viđenih kod terapije protonskim snopom ili konvencionalnog tretmana zračenjem na samo 1-2 minute. U VMAT-u, dok se linearni akcelerator okreće oko bolesnika, zrake zračenja se šire u kontinuiranim neprekinutim lukovima, čvrsto usmjerene na rak, odnosno prostatu. Trodimenzionalna CT tehnologija snimanja ugrađena je u VMAT što pomaže u preciznosti zračenja, dajući onkologu mogućnost da vidi poziciju tumora tijekom zračenja. Takav oblik terapije omogućuje radijacijskom onkologu veću kontrolu doze i polja zračenja tijekom radioterapije na način da tumor primi veću dozu zračenja, dok su okolni zdravi organi kao što su rektum i mokraćni mjehur uvelike pošteđeni od nuspojava zračenja (62). 3D-CRT još je jedna od metoda vanjskog zračenja prostate koja koristi računalo za stvaranje trodimenzionalne slike tumora. To omogućuje liječnicima da daju najveću moguću dozu zračenja tumoru, a da maksimalno poštede normalno tkivo. U randomiziranom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo 215 bolesnika Viani i suradnici dokazuju značajno smanjeni akutni i kasni stupanj > 2 genito-urinarne i gastrointestinalne toksičnosti u korist IMRT-a, dok se biokemijske stope bez recidiva nisu značajno razlikovale u usporedbi IMRT-a s trodimenzionalnom konformnom terapijom zračenjem (3D-CRT) (63). Meta-analiza koju su proveli Yu i sur. (23 studije, 9556 bolesnika) zaključila je da IMRT značajno smanjuje pojavu akutne GI toksičnosti stupnja 2-4, kasne GI toksičnosti i kasne rektalne toksičnosti krvarenja, te postiže bolje preživljavanje bez relapsa PSA u usporedbi s 3D-CRT. EBRT moduliran intenzitetom i 3D-CRT pokazuju usporedivu akutnu rektalnu toksičnost, kasnu GU toksičnost i ukupno preživljavanje, dok IMRT malo povećava morbiditet akutne genito-urinarne toksičnosti (64). Zaključno, IMRT plus IGRT ostaju najbolja opcija što se tiče zračenja raka prostate. Od internih terapija zračenjem za liječenje lokalno uznapredovalog raka prostate koristi se visokodozna brahiterapija (HDR). Brahiterapija velikom dozom koristi radioaktivni izvor koji se privremeno uvodi u prostatu kako bi emitirao zračenje. Može se koristiti u liječenju kao jedini oblik zračenja ili u kombinaciji s

EBRT-om. Ako se koristi u kombinaciji s EBRT-om, HDR tretman jednom frakcijom od 15 Gy prihvaćeni je standard, dok se za monoterapiju sheme frakcioniranja koriste dvije frakcije po 27 Gy (65). Postoje podržavajući, ali ne i definitivni dokazi o koristi HDR pojačanja (visoke doze radioterapije) dostupni iz studije TROG 03.04 RADAR. Ovo multicentrično istraživanje je uključivalo povećanje doze radioterapije na početku (ne-slučajno odabrano) s opcijama doza od 66, 70 ili 74 Gy EBRT, ili 46 Gy EBRT u kombinaciji s HDR brahiterapijskim pojačanjem, te je nasumično dodjeljivalo muškarce s lokalno naprednim rakom prostate na 6 ili 18 mjeseci ADT. Nakon minimalnog praćenja od 10 godina, HDR pojačanje je značajno smanjilo daljnju progresiju bolesti, što je bio primarni cilj u usporedbi s sa EBRT, a neovisno o trajanju ADT-a. Također, HDR pojačanje je bilo povezano sa znatnim smanjenjem rektalnih simptoma u usporedbi s EBRT-om. (66).

5.5. HORMONSKA TERAPIJA

5.5.1. Estrogeni

Estrogeni imaju sposobnost smanjivanja rasta i aktivnosti prostate, a time i potencijalno suzbijanje tumora. Ranije studije su istraživale upotrebu estrogena, poput dietilstilbestrola (DES) i estramustina, u liječenju raka prostate. Međutim, zbog ozbiljnih nuspojava povezanih s njihovom upotrebom, kao što su kardiovaskularni problemi, tromboembolijski događaji i druge komplikacije, njihova primjena se smanjila u korist drugih terapijskih opcija. Danas se estrogeni rijetko koriste kao prva linija terapije za lokalno uznapredovali rak prostate. Umjesto toga, oni se obično koriste kao druga ili treća linija terapije, najčešće u kastracijski refraktornoj metastatskoj bolesti, kod bolesnika koji su već prošli kroz druge terapijske opcije poput hormonske manipulacije ili kemoterapije docetakselom. (67).

5.5.2. Agonisti LHRH

Dugodjelujući agonisti LHRH-a trenutno su glavni oblici hormonske terapije kod liječenja prostate. Mehanizam djelovanja ovih analoga temelji se prvenstveno na inhibiciji funkcije hipofize i gonada, u slučaju liječenja raka prostate cilj je blokirati testise koji proizvode više od 90% ukupnog testosterona kod muškaraca . Kontinuirano liječenje s LHRH agonistima uzrokuje *downregulaciju* (smanjenje broja) receptora za LHRH i raskidanje signalne transdukcije LHRH mehanizma. To rezultira desenzitizacijom gonadotropnih stanica i značajnim smanjenjem sekrecije biološki aktivnog LH (luteinizirajućeg hormona) i FSH (folikul-stimulirajućeg hormona). To stanje je reverzibilno i naziva se selektivna „farmakološka hipofizektomija“. Smanjenje cirkulirajućeg LH i FSH, zajedno s *downregulacijom* gonadalnih receptora za LH i FSH, rezultira potpunom inhibicijom funkcije testisa kod muškaraca i jajnika kod žena.. Ključna prednost farmakološke kastracije postignute LHRH agonistima je njezina reverzibilnost. Osim toga, različita izvanhipofizna tkiva, uključujući prostatu, dojku, maternicu i jajnike, kao i mnogi tumori, sadrže specifične receptore za LHRH, što bi moglo omogućiti izravno inhibicijsko djelovanje LHRH analoga (68). Sintetički analozi LHRH-a primjenjuju se kao depo injekcije u intervalima od 1, 2, 3, 6 mjeseci ili 12 mjeseci. Prva injekcija izaziva prolazno povećanje razine LH i FSH, što dovodi do „porasta testosterona“ ili fenomena “flare-up“. Taj porast testosterona započinje dva do tri dana nakon primjene i traje oko jednog tjedna. To može dovesti do štetnih kliničkih učinaka kao što su povećana bol u kostima, akutna opstrukcija u mokraćnom mjehuru, zatajenje bubrega kao posljedica opstrukcije, kompresija kralježnične moždine i kardiovaskularni smrtni ishod zbog hiperkoagulacijskog stanja. Bolesnici sa simptomatskim koštanim metastazama obično su izloženi riziku za nuspojave. Suvremena terapija s antiandrogenima smanjuje incidenciju nuspojava, ali ne uklanja rizik za njihovu pojavnost. Terapija antiandrogenima obično se rabi najmanje tjedana dana prije aplikacije LHRH-agonista i nastavlja tijekom 4 tjedna, no niti vremenski okvir niti trajanje terapije antiandrogenima nisu temeljeni na snažnim dokazima. Osim toga, dugoročni utjecaj sprječavanja “flare-up“ fenomena je nedovoljno poznata (69).

5.5.3. Antagonisti LHRH

Antagonisti hormona oslobađanja luteinizirajućeg hormona (LHRH) odmah se vežu na receptore LHRH-a, što dovodi do brzog smanjenja razine LH, FSH i testosterona, bez ikakvog dodatnog porasta. LHRH antagonisti pružaju brži pad razine testosterona u usporedbi s agonistima, što dovodi do bržeg postizanja kastracijske razine testosterona. Praktična mana ovih spojeva je nedostatak dugotrajnog depo oblika, pri čemu su trenutno dostupni samo mjesečni oblici (70). Degareliks je LHRH antagonistički lijek. Standardna doza je 240 mg u prvom mjesecu, a zatim se daju mjesečne injekcije od 80 mg. Većina bolesnika postiže kastracijsku razinu već trećeg dana (71). Faza III randomizirane kontrolirane studije uspoređivala je degareliks s mjesečnim leuprorelinom tijekom 12 mjeseci i ukazala na sporiju progresiju PSA kod degareliksa u dozi od 240/80 mg u usporedbi s mjesečnim leuprorelinom (72). Njegova definitivna superiornost u odnosu na LHRH analoge još treba biti dokazana. Kratkoročni podaci praćenja iz meta-analize pokazuju da je upotreba LHRH antagonista povezana sa značajno nižom ukupnom smrtnošću i kardiovaskularnim događajima u usporedbi s LHRH-agonistima. S druge strane, rjeđe se pojavljuju neželjeni učinci kao što su smanjen libido, navale vrućine, erektilna disfunkcija, povećanje tjelesne težine i reakcije na mjestu injekcije s agonistima. Meta-analiza koja uspoređuje noviji lijek relugoliks s dagereliksom vs LHRH agonisti sugerira da je relugoliks jednako učinkovit kao degareliks u liječenju uznapredovalog raka prostate, ali s potencijalno manjom incidencijom određenih nuspojava kao što su smanjen libido, valovi vrućine i smetnje erekcije. U navedenoj meta-analizi, podskupna analiza je pokazala da degareliks 480 mg signifikantno spušta testosteron na vrlo niske kastracijske razine (RR 0.46, 95% CrI: 0.07-0.92). (73). Dobro je poznato da niža razina serumskog testosterona, a osobito niža od 0.7 nmol/L u metastatskom raku prostate ima utjecaj na dulje preživljavanje bolesnika, što se nastoji postići u svakodnevnoj praksi u radu s bolesnicima.

5.5.4. Antiandrogeni

Antiandrogena terapiju dijelimo na steroidnu i nesteroidnu. Obje klase lijekova natječu se s androgenima na razini receptora. To rezultira nepromijenjenom ili blago povišenom razinom testosterona. S druge strane, steroidni antiandrogeni imaju progestacijska svojstva koja dovode do centralne inhibicije prelaskom krvno-moždane barijere (25). Steroidni antiandrogeni, poput megestrol acetata djeluju inhibirajući vezanje androgena (poput testosterona i dihidrotestosterona) na androgene receptore u stanicama prostate. Oni djeluju kao kompetitivni antagonisti, sprečavajući aktivaciju androgenih receptora i inhibirajući signalne puteve koji su važni za rast i proliferaciju tumorskih stanica prostate. Nesteroidni antiandrogeni starije generacije kao što su flutamid, bicalutamid, nilutamid te novije generacije, kao što su enzalutamid, darolutamid i apalutamid, djeluju na različit način. Oni se vežu za androgenske receptore, ali umjesto da djeluju kao antagonisti, oni djeluju kao antagonist-povratnik. To znači da sprječavaju vezanje androgena na receptor, ali istovremeno potiskuju aktivaciju receptora i inhibiraju signalne puteve unutar stanica prostate. Ovi lijekovi također sprečavaju translokaciju androgenskih receptora u jezgru stanica, što dalje smanjuje aktivnost gena povezanih s rastom i preživljavanjem tumorskih stanica prostate (74,75). Upotreba abirateron acetata i prednizolona, s ili bez enzalutamida, u bolesnika s visokim rizikom od ne-metastatskog raka prostate pokazuje dobre rezultate. Na temelju studije LACOG-0415 faze II, abirateron acetat je lijek koji se koristi u liječenju uznapredovalog raka prostate s niskim razinama testosterona koje nisu dovoljno snižene na farmakološku kastraciju. Djelovanje abirateron acetata u liječenju raka prostate utemeljeno je na inhibiciji enzima CYP17A1; abirateron acetat je inhibitor enzima 17-alfa-hidroksilaze/C17,20-liazaze (CYP17A1) koji je ključan za proizvodnju androgena, uključujući testosteron. Blokiranjem tog enzima smanjuje se proizvodnja androgena u tumoru prostate. Abirateron acetat također djeluje na inhibiciju androgenog receptora, koji je ključan za signalizaciju androgena u stanicama raka prostate. Blokiranje androgenog receptora sprečava

vezanje androgena i aktivaciju signalnih puteva koji potiču rast stanica raka. Zbog tih učinaka abirateron acetat dobra je hormonska terapija za liječenje bolesnika s rakom prostate (76). Temeljem pozitivnih rezultata dobivenih s abirateronom u ne-metastaskom raku prostate meta-analiza kliničkog ispitivanja faze III - STAMPEDE platformskog protokola liječenja je testirala abirateron acetat sa prednizolonom uz ADT sa ili bez enzalutamida.. Navedeno istraživanje je važno jer su rezultati u skupini bolesnika s lokalnim rakom prostate visokog rizika (pozitivni limfni čvorovi u zdjelici, a ako su negativni limfni čvorovi u zdjelici onda moraju biti prisutna 2 od slijedećih kriterija: rak prostate T3 ili T4, Gleason-ov zbroj 8-10 i PSA vrijednost ≥ 40 ng/mL ili povrat bolesti kod bolesnika s visokim rizikom ; ≤ 12 mjeseci od ADT terapije ili sa intervalom ≥ 12 mjeseci bez terapije i PSA vrijednosti ≥ 4 ng/mL uz period udvostručenja PSA < 6 mjeseci ili PSA vrijednost ≥ 2 ng/mL ili povrat bolesti u zdjelčne limfne čvorove) koji su primali uz ADT abirateron + prednizolon pokazali slične rezultate kao i u grani u kojoj su bolesnici primali abirateron + prednizolon + enzalutamid i temeljem tih rezultata je ovaj oblik liječenja (ADT + abirateron acetat + prednizolon) postao standardna terapija lokalnog raka prostate vrlo visokog rizika uz radioterapiju (77).

5.6. KEMOTERAPIJA

Dugi niz godina kemoterapija kao dio sistemskog liječenja je nakon hormonske terapije druga po važnosti u liječenju bolesnika s rakom prostate. Od kemoterapije koja se najčešće koristi kod bolesnika koji imaju kastracijski refraktorni rak prostate su: docetaksel, kabazitaksel, karboplatina i mitoksantron. Docetaksel je citotoksični lijek koji pripada skupini taksana kao i kabazitaksel, a jedini je citostatik koji se koristi u liječenju bolesnika s lokalnim rakom prostate, a kod bolesnika s metastatskim PC se koristi u inikacijama za metastatsku hormon osjetljivu i metastatsku kastracijski refraktornu bolest. Docetaksel djeluje inhibirajući mikrotubule u stanicama raka prostate što dovodi do zaustavljanja rasta tumora i smanjenja

broja stanica raka. Ova terapija se obično primjenjuje intravenski, a doziranje se prilagođava individualno za svakog bolesnika (78).

Revolucionarni rezultati koje je prvi put prezentirao Christopher Sweeney na ASCO (*engl. American Society for Clinical Oncology*) kongresu 2014. su pokazali u CHAARTED ispitivanju faze III, a odnose se na smanjenja rizika smrtnosti za skoro 40% kod bolesnika koji boluju od metastatskog hormon osjetljivog raka prostate s velikim volumenom bolesti kada je docetaksel (koji se do tada koristio samo kod bolesnika s metastatskim kastracijski refraktornim rakom prostate) davan bolesnima koji su ga koristili uz ADT nasuprot bolesnicima koji su primali samo ADT što je do tada bila standardna terapija u svijetu (79).

Ubrzo nakon rezultata CHAARTED kliničkog ispitivanja publicirani su rezultati STAMPEDE ispitivanja Jamesa i sur. koji su potvrdili učinkovitost docetaksela sličnu CHAARTED ispitivanju (80). Zahvaljujući rezultatima novije hormonske terapije i kemoterapije u metastatskom hormon osjetljivom PCu, kombinacije temeljene na abirateron acetatu, prednizolonu i docetakselu su se počele rabiti u lokalnoj bolesti uz ADT.

6. KOMBINIRANA TERAPIJA ZRAČENJA I SISTEMSKE TERAPIJE

U onkologiji, pa tako i u liječenju raka prostate sve je popularniji pristup konkomitantne sistemske terapije s radioterapijom radi boljih rezultata u smislu produljenja perioda bez tegoba, bez povrata bolesti i boljih rezultata u preživljavanju bolesnika. Rak prostate je pogotovo u agresivnijim oblicima iznimno heterogena bolest što podrazumijeva da postoje klonovi stanica raka koje su ovisne o androgenim receptorima, a često postoji i dio stanica koji nije ovisan o androgenim receptorima već takve stanice pripadaju neuroendokrinnoj formi raka prostate. To je razlog zašto su rađena klinička ispitivanja i u inicijalno lokalnom raku prostate rabeći uz ADT noviju hormonsku terapiju ili kemoterapiju docetakselom. Odavno je poznat radiosenzitivatorski učinak kako hormonske tako i kemoterapije ako se istovremeno primjene sa

radioterapijom. Ključni učinci takvog načina liječenja su pokazali smanjenje tumorskog volumena, veći postotak uništenja aktivnog dijela raka prostate, bolja zaštita okolnog zdravog tkiva tijekom zračenja, a istovremeno novije tehnike zračenja prostate omogućavaju da se aplicira na područje raka prostate veća tumorska doza uz maksimalnu poštedu zdravog okolnog tkiva.

Kombinacija ADT uz lokalno zračenje prostate sa ili bez zračenja seminalnih vezikula i limfnih čvorova zdjelice odavno je standardna metoda liječenja bolesnika s lokalnim i lokalno uznapredovalim rakom prostate kod kojeg je bolest inoperabilna. Indikacije za liječenje bolesnika s lokalno uznapredovalom bolesti su najčešće primjena ADT + abirateron acetata ili ADT + docetaksela, a odnose se na bolesnike koji su pripadali skupinama s visokim (ako je prisutan jedan od rizika:T3a ili Gleason zbroj 8-10 ili PSA>20 ng/mL) ili vrlo visokim rizikom raka prostate (ako je prisutan jedan od rizika:T3b-T4 ili Gleason zbroj 9-10 ili 2 ili 3 visoko-rizične značajke ili da su >od 4 bioptata Gleasonovog zbroja 8-10), (81).

Dodatna potvrda navedenog terapijskom pristupa su dva istraživanja objavljena u Lancetu, a pokazala su da kombinacija androgene deprivacije i radioterapije značajno poboljšava ukupno preživljavanje kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate u usporedbi sa samom terapijom androgene deprivacije. Bolesnici koji su primali kombiniranu terapiju imali su smanjen rizik od smrti i duže preživljavanje, te poboljšanu kontrolu lokalne bolesti i smanjenje rizika od razvoja metastaza u usporedbi s bolesnicima koji su primali samo ADT. Uz to, nije zabilježeno povećanje ozbiljnih nuspojava kod bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju u usporedbi s ADT kao monoterapijom. Ovi rezultati ukazuju na to da dodatak radioterapije standardnoj terapiji androgene deprivacije može biti koristan. Kombinirana terapija može pružiti bolju lokalnu kontrolu bolesti, smanjenje rizika od metastaza i produženje ukupnog preživljavanja kod pacijenata (82,83,84). Također, dokazan je pozitivan odgovor na kombiniranu terapije bolesnika s cN1 M0 stadijem bolesti s metastazama u pelvičnim limfnim čvorovima. Bolesnici koji su primali LHRH-agoniste ili LHRH-antagoniste, kao i antiandrogene lijekove uspoređivani su s bolesnicima koji su uz to primali i radioterapiju. Zaključak studije je da kod bolesnika kod kojih je bolest u prostati i

zdjelničnim limfnim čvorovima, dodatak ADT radioterapiji može poboljšati kontrolu lokalne bolesti i preživljavanje (83). Daljnja četiri ispitivanja uključuju i studiju s bolesnicima s visokim i vrlo visokim lokalnim PC. Radilo se o randomiziranom ispitivanju s 415 bolesnika koji su bili raspodijeljeni u dvije skupine EBRT naspram EBRT + 3 godine ADT. Sva ispitivanja su pokazala da kombinacija ADT+EBRT poboljšava ukupno preživljavanje bolesnika i specifično preživljavanje bolesnika vezano za rak prostate (81). Pri korištenju ADT kao monoterapije preporučuju se oblici radioterapije EBRT + brahiterapija (vidi poglavlje o zračenju). Slijedeći korak je bio istražiti najučinkovitiju terapiju u lokalno uznapredovalom raku prostate. NCCN v. 3 2022. - smjernice za rak prostate nude za visoko rizični i vrlo-visoko rizični PC dvije mogućnosti sistemske terapije uz EBRT. Jedna mogućnost je abirateron acetat + prednizolon u trajanju od dvije godine uz ADT. Druga mogućnost je docetaksel + ADT uz EBRT. EBRT podrazumijeva radioterapiju područja zdjelice u obje terapijske opcije.

STAMPEDE je jedna od ključnih kliničkih ispitivanja u ovoj indikaciji temeljem koje su bolesnici vrlo velikog rizika (bolesnici s pozitivnim zdjelničnim limfnim čvorovima ili dva kriterija od: GS 8-10, T3, PSA >40 ng/mL) počeli biti liječeni uz EBRT (74Gy/37 fr ili ekvivalentna doza hipofrakcioniranja) i abirateronom uz prednizolon ukupno 2 godine (77, 81, 86). Fizazi je u veljači 2023 na ASCO GU (*engl. American Society for Clinical Oncology – Genitourinary Cancer*) prezentirao *up-date* rezultate ukupnog preživljavanja STAMPEDE ispitivanja kojima je pokazano smanjenje rizika smrtnosti za 27% kod kombinacije ADT + abirateron + prednizolon + EBRT, temeljem čega je u novijim preporukama za liječenje NCCN v.1 2023, izostavljena preporuka za liječenje ove skupine bolesnika s dodatkom docetaksela. Abirateron/prednizolon je manje toksična kombinacija u odnosu na docetaksel, a jasno pokazuje benefit u smanjenju smrtnosti od raka prostate (81,86). Indikacija za lokalno uznapredovali, odnosno visokorizični rak prostate je izazov u liječenju te su u tijeku istraživanja koja uključuju i novije sustavne terapije poput već enzalutamida, apalutamida, darolutamida, imunoterapije i PARP inhibitora (87).

7. ZAKLJUČAK

Pristup bolesniku s lokalno uznapredovalim rakom prostate treba biti multidisciplinarnan (urolog, radiolog, patolog, onkolog, specijalist nuklearne medicine). Svaki je slučaj raka prostate jedinstven pa se terapija individualno prilagođava svakom bolesniku. U konzultaciji s onkologom ili urologom, moguće je donijeti optimalnu terapijsku opciju uz preferenciju na personaliziranu onkologiju. Definiranje rizičnih skupina lokalno uznapredovalog raka prostate prema Europskom urološkom društvu (EAU) i američkim smjernicama za rak prostate (NCCN) određeno na temelju različitih čimbenika kao što su razina PSA, Gleasonov zbroj (ISUP gradus) i klinički podaci poput proširenja tumora izvan prostate, DRP, pomažu nam u određivanju optimalnog pristupa liječenju za svakog pojedinog bolesnika. U dijagnostici prednost se daje modernijim dijagnostičkim metodama poput PSMA PET/CT i kolin PET/CT-u koje su osjetljivije i specifičnije u odnosu na konvencionalne metode dijagnostike. Otkrivanje metastaza u limfnim čvorovima pomoću PSMA PET/CT-a prije primarnog liječenja lokalno uznapredovalog raka prostate može promijeniti pristup liječenju i izbjeći nepotrebnu lokalnu terapiju i komplikacije koje idu uz nju. Radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT) glavni je oblik radioterapije vanjskim snopom zračenja (EBRT) koji se koristi u liječenju lokalno i regionalno uznapredovalog raka prostate. Hormonska terapija za lokalno uznapredovali rak prostate uključuje primjenu lijekova koji smanjuju proizvodnju testosterona ili blokiraju njegovo djelovanje. Ove terapije mogu uključivati upotrebu LHRH agonista/antagonista te androgen receptor ciljane terapije novije generacije. Uz ADT od novije hormonske terapije se koriste: abirateron acetat + prednizolon, enzalutamid, apalutamid ili darolutamid. U ovom trenutku lokalno uznapredovali, odnosno vrlo visoko rizični rak prostate se optimalno se liječi kombinacijom ADT + abirateron acetat + prednizolon kroz dvije godine zajedno s radioterapijom područja zdjelice. Ova kombinacija liječenja ima dobar sigurnosni profil (prihvatljive nuspojave) i rezultira smanjenjem rizika smrtnosti za 27% u usporedbi

s terapijom ADT+EBRT. Rezultati kliničkih ispitivanja koja su u tijeku će nam u skoroj budućnosti pokazati možemo li bolje liječiti ovu skupinu bolesnika.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem svojem ocu, bratu i prijateljima na podršci tijekom studiranja. Također zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Mariji Gamulin, a najviše svojoj majci koja mi je bila najveća potpora u ovih 6 godina studiranja.

9. LITERATURA

- 1) Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. Bilten br. 45. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2022.
- 2) Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, i sur. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 doi: 10.1002/ijc.33588. Epub ahead of print. PMID: 33818764.
- 3) Gandaglia G, Leni R, Bray F, i sur. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4(6):877-892.
- 4) Vrdoljak E, Lovasić IB, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2018.
- 5) Wilson RL, Taaffe DR, Newton RU, i sur. Obesity and prostate cancer: A narrative review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;169:103543.
- 6) Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, i sur. Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol*. 1997;158(4):1427–1430.
- 7) Chen YC, Page JH, Chen R, i sur. Family history of prostate and breast cancer and the risk of prostate cancer in the PSA era. *Prostate*. 2008;68(14):1582–1591.
- 8) Leongamornlert D, Mahmud N, Tymrakiewicz M, i sur. Germline BRCA1 mutations increase prostate cancer risk. *Br J Cancer*. 2012; 106(10): 1697– 1701.
- 9) Rani A, Dasgupta P, Murphy JJ. Prostate Cancer: The Role of Inflammation and Chemokines. *Am J Pathol*. 2019;189(11):2119–2137.
- 10) Huncharek M, Haddock KS, Reid R, i sur. Smoking as a risk factor for prostate cancer: a meta-analysis of 24 prospective cohort studies. *Am J Public Health*. 2010;100(4):693–701.

- 11) Zhao J, Stockwell T, Roemer A, i sur. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC cancer*. 2016;16(1):845.
- 12) Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2011;4(4):486–501.
- 13) Smith LA, O’Flanagan CH, Bowers LW, i sur. Translating Mechanism Based Strategies to Break the Obesity-Cancer Link: A Narrative Review. *J Acad Nutr Diet*. 2018;118(4):652–667.
- 14) Morgentaler A, Traish AM. Shifting the paradigm of testosterone and prostate cancer: the saturation model and the limits of androgen-dependent growth. *Eur Urol*. 2009;55(2):310– 320.
- 15) Golla V, Kaplan AL. Testosterone Therapy on Active Surveillance and Following Definitive Treatment for Prostate Cancer. *Curr Urol Rep*. 2017;18(7):49.
- 16) Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, i sur. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2010;362(13):1192–1202.
- 17) Sakr W, Haas G, Cassin B, i sur. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*. 1993;150:379–385.
- 18) Rosen R, Altwein J, Boyle P, i sur. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003;44(6):637–649.
- 19) Bhindi A, Bhindi B, Kulkarni GS, i sur. Modern-day prostate cancer is not meaningfully associated with lower urinary tract symptoms: analysis of a propensity score-matched cohort. *J Can Urol Assoc*. 2017;11(1–2):41–46.
- 20) Lin W-Y, Chang Y-H, Lin C-L, i sur. Erectile dysfunction and the risk of prostate cancer. *Oncotarget*. 2017;8(32):52690–52698.

- 21) Gandaglia G, Abdollah F, Schiffmann J, i sur. Distribution of metastatic sites in patients with prostate cancer: A population-based analysis. *Prostate*. 2014 Feb;74(2):210-216.
- 22) Hugosson J, Roobol MJ, Mansson M, i sur. A 16-yr follow-up of the European randomized study of screening for prostate cancer. *Eur Urol*. 2019; 76: 43- 51.
- 23) Krilaviciute A, Albers P, Lakes J, i sur. Adherence to a risk-adapted screening strategy for prostate cancer: First results of the PROBASE trial. *Int J Cancer*. 2023;152(5):854-864.
- 24) Mark JR, McDougall C, Giri VN. Genetic Testing Guidelines and Education of Health Care Providers Involved in Prostate Cancer Care. *Urol Clin North Am*. 2021;48(3):311-322.
- 25) Mottet N, Cornford P, van den Bergh RCN, i sur. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2023. Dostupno na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Pristupljeno: 27. 4. 2023.
- 26) Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, i sur. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*. 1999;161(3):835-839.
- 27) Merriel SWD, Pocock L, Gilbert E, i sur. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate-specific antigen (PSA) for the detection of prostate cancer in symptomatic patients. *BMC Med*. 2022;20(1):54.
- 28) Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, i sur. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014;384:2027–2035.
- 29) Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, i sur. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2–10 ng/mL: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005;48:386–399.

- 30) Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, i sur. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial. *J Am Med Assoc* 1998;279:1542–1547.
- 31) Huang Y, Li ZZ, Huang YL, i sur. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL. A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2018;97.
- 32) Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, i sur. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Goteborg, Sweden. *BMC Med* 2008;6:19.
- 33) Russo GI, Regis F, Castelli T, i sur. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of prostate health index and 4-kallikrein panel score in predicting overall and high-grade prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:429–439.
- 34) Hessels D, Klein Gunnewick MT, van Oort I, i sur. DD3PCA3-based molecular urine analysis for the diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:8–16.
- 35) Falagario UG, Martini A, Wajswol E, i sur. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol.* 2020;3(5):700-704.
- 36) Lam TBL, MacLennan S, Willemsse PM, i sur. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Prostate Cancer Guideline Panel Consensus Statements for Deferred Treatment with Curative Intent for Localised Prostate Cancer from an International Collaborative Study (DETECTIVE Study). *Eur Urol.* 2019;76(6):790-813.
- 37) Roberts MJ, Bennett HY, Harris PN, i sur.. Prostate Biopsy-related Infection: A Systematic Review of Risk Factors, Prevention Strategies, and Management Approaches. *Urology.* 2017;104:11-21.

- 38) Pilatz A, Veeratterapillay R, Köves B, i sur.. Update on Strategies to Reduce Infectious Complications After Prostate Biopsy. *Eur Urol Focus*. 2019;5(1):20-28.
- 39) Solarić M, Fröbe A, Huić D, i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate. *Liječ.Vjesn*. 2019; 141: 313-325.
- 40) Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, i sur.. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*. 2012;110(7):942-948.
- 41) Spajić B, Čupić H, Tomas D, i sur. The incidence of hyperechoic prostate cancer in transrectal ultrasound-guided biopsy specimens. *Urology*. 2007;70:734-737.
- 42) Röhke M, Blondin D, Schlemmer HP, i sur. PI-RADS classification: structured reporting for MRI of the prostate. *Rofo*. 2013;185 (03): 253-261.
- 43) Rosenkrantz AB, Kim S, Lim RP, i sur. Prostate cancer localization using multiparametric MR imaging: comparison of Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) and Likert scales. *Radiology*. 2013;269(2): 482-92.
- 44) Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol*. 2004;171(6):2122-2127.
- 45) Lebastchi AH, Gupta N, DiBianco JM, i sur. Comparison of cross-sectional imaging techniques for the detection of prostate cancer lymph node metastasis: a critical review. *Transl Androl Urol*. 2020;9(3):1415-1427.
- 46) M.S.K.C.C. Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients. Pristupljeno 22.5. 2023.

- 47) Schiavina R, Bianchi L, Mineo Bianchi F, i sur.. Preoperative Staging With 11C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2018;16(4):305-312.
- 48) Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, i sur. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol*. 2016;13(4):226-235.
- 49) Werner RA, Derlin T, Lapa C, i sur. 18F-Labeled, PSMA-Targeted Radiotracers: Leveraging the Advantages of Radiofluorination for Prostate Cancer Molecular Imaging. *Theranostics*. 2020;10(1):1-16.
- 50) Perera M, Papa N, Roberts M, i sur. Gallium-68 Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography in Advanced Prostate Cancer-Updated Diagnostic Utility, Sensitivity, Specificity, and Distribution of Prostate-specific Membrane Antigen-avid Lesions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 2020;77(4):403-417.
- 51) Shen G, Deng H, Hu S, i sur. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol*. 2014;43(11):1503-1513.
- 52) Briganti A, Passoni N, Ferrari M, i sur.. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. *Eur Urol*. 2010;57(4):551-558.
- 53) van Poppel H. Locally advanced and high risk prostate cancer: The best indication for initial radical prostatectomy?. *Asian J Urol*. 2014;1(1):40-45.
- 54) Hofman MS, Lawrentschuk N, Francis RJ, i sur. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet*. 2020;395(10231):1208-1216.

- 55) Chang AJ, Autio KA, Roach M, i sur. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(6):308-323
- 56) Khauli R, Ferrigno R, Guimarães G, i sur. Treatment of Localized and Locally Advanced, High-Risk Prostate Cancer: A Report From the First Prostate Cancer Consensus Conference for Developing Countries. *JCO Glob Oncol.* 2021;7:530-537.
- 57) Hofman MS, Murphy DG, Williams SG, i sur A prospective randomized multicentre study of the impact of gallium-68 prostate-specific membrane antigen (PSMA) PET/CT imaging for staging high-risk prostate cancer prior to curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA study): clinical trial protocol. *BJU Int.* 2018;122(5):783-793.
- 58) Engel J, Bastian PJ, Baur H, i sur. Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol.* 2010;57(5):754-761.
- 59) Costello AJ. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care. *Nat Rev Urol.* 2020;17(3):177-188.
- 60) Hatzinger M, Hubmann R, Moll F, i sur. History of prostate cancer from the beginning to DaVinci. *Aktuelle Urol.* 2012;43(4):228-230.
- 61) Bolla M, Henry A, Mason M, i sur. The role of radiotherapy in localised and locally advanced prostate cancer. *Asian J Urol.* 2019;6(2):153-161.
- 62) Macchia G, Deodato F, Cilla S, i sur. Volumetric modulated arc therapy for treatment of solid tumors: current insights. *Onco Targets Ther.* 2017;10:3755–3772.
- 63) Viani GA, Viana BS, Martin JE, i sur. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: A randomized clinical trial. *Cancer.* 2016;122(13):2004-2011.

- 64) Yu T, Zhang Q, Zheng T, i sur. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. PLoS One. 2016;11(5).
- 65) Crook J, Marban M, Batchelar D. HDR Prostate Brachytherapy. Seminars in Radiation Oncology. 2020;30(1):49-60.
- 66) Joseph D, Denham JW, Steigler A, i sur.. Radiation Dose Escalation or Longer Androgen Suppression to Prevent Distant Progression in Men With Locally Advanced Prostate Cancer: 10-Year Data From the TROG 03.04 RADAR Trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2020;106(4):693-702.
- 67) Hedlund PO, Damber JE, Hagerman I, i sur. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol. 2008;42(3):220-229.
- 68) Schally AV, Comaru-Schally AM. Mode of Action of LHRH Analogs. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. Holland-Frei Cancer Medicine. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. , Emons G , Schally AV . The use of luteinizing hormone releasing hormone agonists and antagonists in gynecological cancers. Hum Reprod. 1994;9:1364–79.
- 69) Krakowsky Y, Morgentaler A. Risk of Testosterone Flare in the Era of the Saturation Model: One More Historical Myth. Eur Urol Focus. 2019;5(1):81-89.
- 70) Kittai AS, Blank J, Graff JN. Gonadotropin-Releasing Hormone Antagonists in Prostate Cancer. Oncology (Williston Park). 2018;32(12):599-606.
- 71) Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, i sur. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. BJU Int. 2008;102(11):1531-1538.

- 72) Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2013;5(1):11-24.
- 73) Sari Motlagh R, Abufaraj M, Mori K, i sur. The Efficacy and Safety of Relugolix Compared with Degarelix in Advanced Prostate Cancer Patients: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Eur Urol Oncol*. 2022;5(2):138-145.
- 74) Kunath F, Grobe HR, Rücker G, i sur. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(6).
- 75) Taplin ME, Balk SP. Steroidal and Nonsteroidal Antiandrogens in Prostate Cancer: A Review. *J Clin Oncol*. 2003;21(11): 2505-2514.
- 76) Werutsky G, Maluf FC, Cronemberger EH, i sur. The LACOG-0415 phase II trial: abiraterone acetate and ADT versus apalutamide versus abiraterone acetate and apalutamide in patients with advanced prostate cancer with non-castration testosterone levels. *BMC Cancer*. 2019;19(1):487.
- 77) Attard G, Murphy L, Clarke NW, i sur. Abiraterone acetate and prednisolone with or without enzalutamide for high-risk non-metastatic prostate cancer: a meta-analysis of primary results from two randomised controlled phase 3 trials of the STAMPEDE platform protocol. *Lancet*. 2022;399(10323):447-460.
- 78) Gillessen S, Bossi A, Davis ID, de Bono J, i sur. Management of patients with advanced prostate cancer—metastatic and/or castration-resistant prostate cancer: report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2022. *EJC* 2023; 185: 178–215.

- 79) Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, i sur. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(11):1080-1087.
- 80) James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-1177.
- 81) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Prostate Cancer. 2022. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459> (pristupljeno 2.srpnja 2023).
- 82) Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P i sur. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010;11.1066-1073.
- 83) Warde P, Mason M, Ding K, i sur. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378(9809):2104-2111.
- 84) Widmark A, Klepp O, Solberg A, i sur. Endocrine Treatment, With or Without Radiotherapy, in Locally Advanced Prostate Cancer (SPCG-7/SFUO-3): An Open Randomised Phase III Trial. *Lancet*. 2009;373(9660):301-308.
- 85) Lin CC, Gray PJ, Jemal A, Efstathiou JA. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(7).

86) National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology—Prostate Cancer.v 1.2023. Available online: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459> (pristpljeno 2. srpnja 2023.)

87) Burgess L, Roy s, Morgan S, i sur. A Review on the Current Treatment Paradigm in High-Risk Prostate Cancer. *Cancers* 2021; 13(4257):1-15.

10. ŽIVOTOPIŠ

Rođen sam 18.10.1998. u Zagrebu. Od 2005. do 2013. godine pohađao sam Osnovnu školu Marina Držića u Zagrebu. 2013. godine upisao sam II. gimnaziju također u Zagrebu, u kojoj sam maturirao 2017. Iste godine upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Ljetnu studentsku praksu obavljao sam u KBC-u Zagreb.