

Multidisciplinarni pristup liječenju raka prostate

Aničić, Juraj

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:105:256809>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-18**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Juraj Aničić

Multidisciplinarni pristup liječenju raka prostate

Diplomski rad



Zagreb, 2023.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Centru za prostatu, Klinike za urologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prim. dr. sc. Tomislava Kuliša i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

Sadržaj

UVOD.....	1
EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI OBOLJEVANJA	1
ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE.....	2
PATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA	3
RANO OTKRIVANJE I DIJAGNOZA	5
ODREĐIVANJE STADIJA.....	7
LIJEČENJE LOKALIZIRANOG I LOKALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE	9
RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA	9
RADIOTERAPIJA.....	11
BRAHITERAPIJA	12
LIJEČENJE RECIDIVA NAKON PRIMARNE TERAPIJE.....	12
METASTATSKI RAK PROSTATE	14
METASTASKI KARCINOM PROSTATE OSJETLJIV NA HORMONE	14
KASTRACIJSKI REZISTENTNI KARCINOM PROSTATE.....	17
MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP BOLESNIKU S RAKOM PROSTATE.....	19
CENTAR ZA RAK PROSTATE (PROSTATE CANCER CARE UNIT)	20
MULTIDISCIPLINARNI TIM	22
DJELOVANJE MDT-a U KBC ZAGREB	24
PREDNOSTI MULTIDISCIPLINARNOG TIMA	31
ZAHVALE.....	33
LITERATURA.....	34
ŽIVOTOPIS	41

SAŽETAK

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP LIJEČENJU RAKA PROSTATE

Juraj Aničić

Rak prostate predstavlja značajan zdravstveni problem, kako u Svijetu tako i u Hrvatskoj. Čimbenici poput starije životne dobi, obiteljske povijesti bolesti i afričkog porijekla doprinose većem riziku od oboljenja. Da bi se bolest otkrila u ranoj fazi, koristi se probir s prostata specifičnim antigenom (PSA), iako on može uzrokovati pretjerano dijagnosticiranje i liječenje klinički neznačajnog karcinoma prostate. U pacijenta sa sumnjom na rak prostate, obrada obuhvaća određivanje PSA, digitorektalni pregled, magnetnu rezonancu za detekciju sumnjivih područja, ali jedino biopsija prostate omogućuje definitivnu dijagnozu. Pacijentima s lokaliziranim i lokalno uznapredovalim stadijima bolesti pružaju se opcije kao što su aktivno praćenje, vanjska radioterapija, brahiterapija i radikalna prostatektomija. U slučaju metastatskog oblika raka, hormonska terapija je osnovna metoda liječenja uz dodatak docetaksela i/ili lijekova koji ciljaju androgeni receptor (engl. androgen-receptor targeted agents, ARTA). Kada rak postane otporan na hormonsku terapiju, poznat kao kastracijski rezistentan rak prostate, postoji niz terapijskih pristupa, kao što je sekvencioniranje terapije lijekovima koje danas uvodimo u hormonski osjetljivoj fazi bolesti, uvođenje kabazitaksela, olapariba ili radija-223. Zbog mnogobrojnih opcija u liječenju raka prostate i same heterogenosti bolesti, pacijenta bi trebao voditi sastavljen od specijalista urologije, radijacijske onkologije, internističke onkologije patologije, anesteziologije, radiologije i nuklearne medicine. Glavni cilj njihove. Glavni cilj njihove suradnje je precizna kategorizacija stadija bolesti kako bi se odabrala adekvatna terapijska strategija, uzimajući u obzir osobitosti pacijenta. Ovim pristupom se postiže individualizirani pristup liječenju što dovodi do boljih kliničkih ishoda i boljeg iskustva za pacijente.

Ključne riječi: multidisciplinarni tim, liječenje raka prostate, lokalizirani karcinom prostate, metastatski rak prostate

SUMMARY

MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO PROSTATE CANCER TREATMENT

Juraj Aničić

Prostate cancer represents a significant health issue, both globally and in Croatia. Factors such as older age, family history of the disease, and African ancestry contribute to an increased risk of the disease. To detect the disease in its early stages, screening with prostate-specific antigen (PSA) is used, although this can lead to over-diagnosis and treatment of clinically insignificant prostate carcinoma. For patients with suspected prostate cancer, the evaluation includes PSA determination, digital rectal examination, magnetic resonance imaging to detect suspicious areas, but only a prostate biopsy provides a definitive diagnosis. Patients with localized and locally advanced stages of the disease are offered options such as active surveillance, external radiotherapy, brachytherapy, and radical prostatectomy. In cases of metastatic cancer, hormonal therapy is the primary treatment method, supplemented with docetaxel and/or androgen receptor-targeted agents (ARTA). When the cancer becomes resistant to hormonal therapy, known as castration-resistant prostate cancer, there are several therapeutic approaches, such as sequential drug therapy that we now introduce in the hormone-sensitive phase of the disease, the introduction of cabazitaxel, olaparib, or radium-223. Due to the numerous options in treating prostate cancer and the heterogeneity of the disease itself, the patient should be managed by a multidisciplinary team composed of specialists in urology, radiation oncology, medical oncology, pathology, anesthesiology, radiology, and nuclear medicine. The primary goal of their collaboration is the precise staging of the disease to select an appropriate therapeutic strategy, taking into account the patient's specifics. This approach achieves an individualized treatment perspective leading to better clinical outcomes and a better patient experience.

Key words: multidisciplinary team, treatment of prostate cancer, localized prostate cancer, metastatic prostate cancer

UVOD

EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI OBOLIJEVANJA

Rak prostate predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem s visokom incidencijom među muškarcima diljem svijeta. Godišnje se zabilježi otprilike 1.4 milijuna novih slučajeva raka prostate, što ga svrstava na drugo mjesto po učestalosti među malignim neoplazmama kod muškaraca. Incidencija ove bolesti značajno varira ovisno o geografskom području. Najviša dobno standardizirana incidencija zabilježena je u Zapadnoj i Sjevernoj Europi, Karibima i Australiji, dok je najniža u jugoistočnoj Aziji i sjevernoj Africi (1). U 2020. godini, rak prostate bio je odgovoran za oko 375,000 smrtnih slučajeva diljem svijeta, što ga svrstava na osmo mjesto među vodećim uzrocima smrti od raka u globalnoj populaciji (1). U Hrvatskoj, rak prostate je najčešće dijagnosticirana zloćudna neoplazma kod muškaraca, s udjelom od 19 posto među svim slučajevima raka (2). U istoj godini, od raka prostate oboljelo je 2299 osoba, a 812 muškaraca je izgubilo život, što čini 9.9 posto slučajeva smrti od raka u Hrvatskoj (1). Kada usporedimo Europu i Hrvatsku, primjećujemo da Hrvatska ima nižu dobno standardiziranu stopu incidencije raka prostate u usporedbi s europskim prosjekom (56.1/100 000 naspram 63.4/100 000) (1). Međutim, mortalitet je veći u Hrvatskoj (14.7/100 000 naspram 11.1/100 000) (1), što ukazuje na potrebu za poboljšanjem pristupa dijagnostici, liječenju i skrbi za pacijente s rakom prostate u zemlji.

Najznačajniji rizični faktor za razvoj raka prostate je starija dob. Obdukcije su pokazale da se incidentalni karcinom prostate dokazuje u 60 posto slučajeva muškaraca starijih od 79 godina, dok je samo 5 posto slučajeva kod muškaraca mlađih od 30 godina (3). Osim dobi, pozitivna obiteljska anamneza također je važan rizični faktor. Osobe čiji su očevi ili braća oboljeli od raka prostate prije 60 godine života imaju 2.5 puta veći rizik, a rizik se dodatno povećava ako je više članova obitelji oboljelo (4). Uz dob i obiteljsku povijest bolesti, afričko porijeklo također igra važnu ulogu u razvoju raka prostate. Afroamerikanci iz SAD-a imaju 1.8 puta veću incidenciju raka prostate u usporedbi s bijelcima, a bolest se često javlja u ranijoj dobi i češće ima agresivniji tijek. Također, afroamerički muškarci imaju veću vjerojatnost da će oboljeti od raka prostate tijekom života, pri čemu je omjer jedan prema sedam, dok je kod bijelaca taj omjer jedan prema devet (5,6).

ANATOMIJA I FUNKCIJA PROSTATE

Prostata je najveća pomoćna žlijezda muškog reproduktivnog sustava te je zadužena za proizvodnju prostatične tekućine koja čini do jedne trećine volumena sjemene tekućine(7). Ona nastaje iz invaginacije epitela urogenitalnog sinusa. Da bi se taj proces odvio potreban je dihidrotestosteron koji nastaje djelovanjem enzima 5- alfa-reduktaze. Ukoliko nedostaje taj enzim, ona se neće razviti. Prostata je sačinjena od glandularnog i stromalnog tkiva obavijenog pseudokapsulom. Unutarnji sloj pseudokapsule je od glatkog mišićja, a vanjski sloj čine niti kolagena. Prostatični plexus inervira prostatu, a irigacija dolazi iz unutarnje ilijačne arterije. Limfa se drenira većinom preko unutarnjih ilijačnih čvorova. Prostata je veličine kestena i teži otprilike 20grama u odrasloj dobi. U hrvatskom jeziku drugi naziv za nju je kestenjača. Smještena je posteriorno od simfize pubisa, ispred rektuma i ispod mokraćnog mjehura. Zbog svog položaja, dostupna je palpacijski digitorektalnim pregledom koji je osnova u inicijalnoj obradi pacijenata sa sumnjom na karcinom prostate. Klinički gledano, prostata ima dva režnja koja su odvojena centralnim sulkusom. Detaljnijim patološkim i histološkim pregledom prostata se dijeli na četiri zone. Te zone se razlikuju po embriološkom razvoju, izgledu, anatomskim osobitostima, biološkoj funkciji i podložnosti patološkim procesima. Periferna zona je najveća te čini oko 70 posto žljezdanog tkiva. Ona je ujedno i najčešće mjesto pojavnosti karcinoma prostate. Centralna zona se sastoji od 25 posto ukupnog glandularnog tkiva te okružuje ejakulatorne kanale koji se izljevaju u prostatičnu uretru. Tranzicijska zona je najmanja i ona sačinjava 5 posto žljezdanog tkiva, a četvrta zona, prednja fibromuskularna zona uopće nema žljezdano tkivo. Osim zonalne podjele, prostata se može podijeliti na trećine. Donja trećina je apex prostate, srednja trećina je srednja prostata koja okružuje uretru, a gornja trećina je baza prostate koja se nalazi ispod mokraćnog mjehura (8).

PATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA

Karcinom prostate najčešće je histološki adenokarcinom. Za ocjenu diferencijacije stanica, patolog se služi gleasonovom ocjenom pri čemu 1 znači dobro diferencirani karcinom, a 5 slabo diferencirani karcinom. Zbroj dviju najčešćih populacija stanica daje Gleasonov zbroj, koji varira od 2 do 10. Od 2014., na konferenciji međunarodnog društva uropatologije (ISUP), ukinute su gleason ocjene 1 i 2 ostavljajući ocjenu 3 kao najnižu. Od tada je i usvojena nova klasifikacija karcinoma prostate s gradusnim skupinama. Naime, gleasonov zbroj je podijeljen u pet skupina. Zbroj gleasonovih ocjena od 6 odgovara ISUP stupnju 1, zbroj 7 odgovara ISUP stupnju 2 ili 3, ovisno o prevalenciji pojedinih gleasonovih ocjena. Gleasonov zbroj 8 odgovara ISUP 4, dok najviši gleasonov zbroj od 9 do 10 odgovara ISUP stupnju 5 (9).

Kod određivanja stadija karcinoma prostate koristi se aktualna TNM klasifikacija iz 2017. godine. T označava veličinu primarnog tumora temeljem digitorektalnog pregleda, N označava prisustvo tumora u regionalnim limfnim čvorovima (zdjelničnim), a M označava prisutnost udaljenih metastaza. Postoji i patološki TNM koji se dobiva histopatološkim pregledom, a uglavnom korelira s kliničkom klasifikacijom, osim nakon radikalne prostatektomije, gdje su svi dokazani tumori unutar kapsule prostate označeni kao pT2, bez više podjela na polovice (režnjeve).

Tablica 1. (10)

Primarni tumor (T)	
Tx	tumor se ne može odrediti
T0	nema dokaza primarnog tumora
T1	tumor je premalen da bi se vidio na slikovnim pretragama ili palpirao tijekom pregleda prostate
T1a	slučajni histološki nalaz u manje od 5% tkiva dobivena trasuretralnom resekcijom prostate
T1b	slučajni histološki nalaz u više od 5% tkiva dobivena TURP-om
T1c	tumor potvrđen biopsijom u jednom ili oba režnja
T2	palpabilan tumor ograničen na prostatu
T2a	tumor zahvaća do polovice jednog režnja prostate
T2b	tumor zahvaća više od polovice jednog režnja prostate
T2c	tumor zahvaća oba režnja prostate
T3	tumor probija čahuru

T3a	tumor se širi izvan čahure
T3b	tumor zahvaća sjemene mjehuriće
T4	tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture (osim sjemenih mjehurića)
Limfni čvorovi (N)	
Nx	zahvaćenost limfnih čvorova se ne može odrediti
N0	nema zahvaćenih regionalnih limfnih čvorova
N1	metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
Udaljene metastaze (M)	
Mx	prisutnost metastaza se ne može odrediti
M0	nema udaljenih metastaza
M1	udaljene metastaze
M1a	metastaze u neregionalnim limfnim čvorovima
M1b	koštane metastaze
M1c	metastaze u ostalim organima

Vrdoljak E, Belac Lovasić B, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. Tablica 15-1. TNM klasifikacija raka prostate; str. 192.

Europsko urološko društvo (EAU) podijelilo je lokalni i lokalno uznapredovali karcinom prostate u tri rizične skupine s obzirom na vjerojatnost biokemijskog recidiva bolesti nakon radikalne prostatektomije. Ta klasifikacija temelji se na D'Amicovoj iz 1998. godine i uključuje parametre kao što su predoperativni PSA, klinički TNM stadiji i Gleasonov zbroj, odnosno ISUP stupanj.

Tablica 2. EAU rizične skupine za biokemijski recidiv (11)

niskog rizika	srednjeg rizika	visokog rizika	
PSA < 10ng/mL	PSA 10-20 ng/mL	PSA > 20 ng/mL	bilo koji PSA
i gleasonov zbroj < 7 (ISUP stupanj 1)	ili gleasonov zbroj = 7 (ISUP 2/3)	ili gleasonov zbroj > 7 (ISUP 4/5)	bilo koji gleasonov zbroj
i cT1-2a	ili cT2b	ili cT2c	cT3-T4 ili cN+
Lokalizirani karcinom			Lokalno uznapredovali karcinom

Klinički značajan karcinom prostate odnosi se na karcinom koji značajno utječe na kvalitetu života ili može dovesti do smrti pacijenta. Razlika između klinički značajnog i neznčajnog karcinoma važna je jer neznčajni karcinomi ne zahtijevaju aktivno liječenje, već se prate kroz aktivni nadzor kako bi se izbjegle nuspojave pretjeranog liječenja. U skupinu neznčajnih karcinoma spadaju svi karcinomi niskog rizika, uključujući neke ISUP 2 karcinome, ovisno o nalazu MRI i postotku gleasonove ocjene 4 u histologiji. Karcinomi visokog rizika su značajni za sve muškarce, osim u slučajevima kada je njihov očekivani životni vijek zbog dobi i/ili drugih zdravstvenih stanja skraćen(12).

RANO OTKRIVANJE I DIJAGNOZA

Pacijenti s rakom prostate najčešće nemaju nikakvih simptoma. Ukoliko ih imaju, onda su to simptomi povezani sa donjim mokraćnim sustavom, poput urgencije, nikturije, oslabljenog mlaza urina, oklijevanje mokrenja i makrohaturije. Ovi simptomi mogu ukazivati na lokalno uznapredovali karcinom, ali i na prisustvo benigne hiperplazije prostate. U manjem postotku pacijenti se javljaju sa sistemskim manifestacijama bolesti kao što su gubitak na težini ili anoreksija, letargija i bol u kostima uslijed koštanih presađnica. Prilikom digitorektalnog pregleda, prisustvo asimetrije, asimetrične induracije i/ili čvora zahtjeva daljnju dijagnostičku obradu.

Otkrićem prostata specifičnog antigena (PSA), proteaze koju gotovo isključivo izlučuje prostatična žlijezda, omogućeno je otkrivanje karcinoma prostate još u ranoj fazi kada je bolest izlječiva. Važno je napomenuti da PSA, iako senzitivni marker za karcinom prostate, nije specifičan samo za karcinom već i za druga stanja koja pogađaju prostatu kao što su prostatitis i benigna hiperplazija prostate. S obzirom da je test na PSA u serumu dostupan, probir PSA-om našao se u širokoj primjeni. Međutim, primjena širokog probira nosi rizik od prekomjerne dijagnoze (engl. overdiagnosis) i posljedično pretjeranog liječenja (engl. overtreatment). Bitno je napomenuti da dijagnoza karcinoma prostate ne zahtjeva uvijek aktivno liječenje, već se može odabrati aktivni nadzor za pacijenta (13).

Dokazi o tome donosi li organizirani probir manju smrtnost od raka prostate se mogu naći u rezultatima ERSPC studije. Naime, nakon šesnaestogodišnjeg praćenja smrtnost je manja za 20 posto u populaciji u kojoj se vršio probir (14). Spomenuta randomizirana studija s niskom stopom kontaminacije je osnova u oblikovanju politike prevencije raka prostate. 2022. Europska unija je uvrstila probir na rak prostate u svojoj

„plan za borbu protiv raka“. Tako bi na području Europske Unije bio organiziran probir za muškarce mlađe od 70 godina na temelju PSA, uz magnetsku rezonanciju kao dodatnu pretragu(15).

Prema aktualnim smjernicama (12), Europsko urološko društvo (EAU) preporučuje rano testiranje PSA kod muškaraca u rizičnim skupinama. Rizične skupine obuhvaćaju muškarce starije od 50 godina, muškarce u dobi od 45 godina s obiteljskom poviješću raka prostate ili afričkog podrijetla, te muškarce u dobi od 40 godina koji nose BRCA2 mutaciju. Prije testiranja na PSA, pacijenti moraju biti informirani o prednostima i nedostacima ovog testa. Kod asimptomatskih muškaraca s normalnim nalazom digitorektalnog pregleda i vrijednostima PSA između 3-10 ng/mL, preporučuje se dodatna MR slikovna dijagnostika i/ili korištenje kalkulatora rizika koji uzima u obzir prevalenciju karcinoma prostate u populaciji, kako bi se donijela odluka o potrebi za biopsijom.

Također, preporučuje se ponovno testiranje PSA u određenim intervalima ovisno o vrijednosti PSA i dobi muškarca. Na primjer, muškarci u dobi od 40 godina s PSA vrijednosti većom od 1 ng/mL ili u dobi od 60 godina s PSA vrijednosti većom od 2 ng/mL trebaju ponovno testiranje nakon dvije godine jer su u povećanom riziku. Ako ne zadovoljavaju te kriterije, optimalni interval ponovnog testiranja bio bi svakih 8 godina.

Dijagnostički postupak kreće s povišenim PSA i/ili opipljivom tumorskom tvorbom pri digitorektalnom pregledu, a konačna dijagnoza karcinoma je moguća isključivo patohistološkim pregledom tkiva dobivenog biopsijom. Osim kliničkih nalaza, pri odlučivanju za biopsiju preporuča se obaviti pregled magnetnom rezonancom. Ona može otkriti sumnjive lezije u prostati, a rezultati slikovne pretrage se iskazuju PI-RADS sistemom pri čemu PI-RADS 1 znači veoma niska vjerojatnost za prisustvo zloćudnosti, a najveća ocjena PI-RADS 5 označava veoma visoku vjerojatnost na prisustvo maligniteta.

Kada su rezultati MRI-a pozitivni (PI-RADS \geq 3), u pacijenata koji nisu do sad bili podvrgnuti biopsiji, preporučuje se kombinacija ciljane i shematske biopsije. Ciljana biopsija podrazumijeva korištenje MRI slika kako bi se vodila biopsijska igla prema sumnjivim područjima identificiranim na MRI. Ovaj pristup povećava šanse za točno otkrivanje raka prostate. S druge strane, ako su rezultati MRI-a negativni (PI-RADS \leq

2) i postoji niska klinička sumnja na rak prostate, kao što je niska PSA gustoća (manja od 0,15 ng/mL), preporuka je razmotriti odgađanje biopsije. Odluku treba donijeti medicinski tim zajedno s pacijentom, uzimajući u obzir individualne faktore rizika i preferencije. Kod pacijenata u kojih je prethodna biopsija bila negativna, pozitivni MRI nalaz je indikacija za ciljanu biopsiju, no negativni nalaz s visokom kliničkom sumnjom ne bi trebao biti razlog da se odustane od shematske biopsije. Uključivanjem MRI-a prije biopsije prostate i korištenjem sistema bodovanja PI-RADS, liječnici mogu poboljšati dijagnostičku točnost i smanjiti nepotrebne biopsije.

Biopsija prostate može se izvoditi transperinealnim ili transrektalnim putem. Transperinealni pristup se u posljednje vrijeme preferira zbog manje infektivnih komplikacija. Prije same biopsije, potrebno je kirurški dezinficirati perineum, a ukoliko se urolog odluči za transrektalni pristup onda je potrebno čišćenje rektuma povidon jodidom. U oba slučaja koristi se profilaksa antibioticima. Profilaksa obično podrazumjeva primjenu jednog antibiotika perioperativno s mogućnošću nastavka primjene kroz par dana. Također, profilaksa može sadržavati dva antibiotika različite skupine tzv. pojačana (engl. augmented) profilaksa, a također izbor antibiotika se može ordinirati s obzirom na floru rektuma.

ODREĐIVANJE STADIJA

Da bi izabrali ispravnu strategiju liječenja i praćenja pacijenta, potrebno je što preciznije odrediti stadij bolesti. Nakon inicijalne dijagnostičke obrade, odnosno određivanja serumskog PSA, digitorektalnog pregleda i biopsije, pacijent bi trebao biti stratificiran s obzirom na rizik prisustva regionalnih nodalnih ili udaljenih metastaza. Ukoliko se radi o pacijentu s niskorizičnim karcinomom prostate, nije potrebna daljnja slikovna obrada zbog male vjerojatnosti prisustva metastaza. Kod svih ostalih karcinoma se preporučuje barem kompjuterizirana tomografija (CT) abdomena i zdjelice, kao i scintigrafija kostiju. U posljednje vrijeme, značajnu ulogu u određivanju inicijalnog stadija i u ponovnoj kategorizaciji bolesti (na primjer, nakon biokemijskog recidiva) imaju funkcionalne hibridne pretrage, tj. PET/CT. PET/CT s kolinom se koristi kod povišenih vrijednosti PSA jer je tada osjetljivost pretrage veća. Osnova za funkcioniranje pretrage je povećan promet fosfatidilkolina u tumorskim stanicama. Novija pretraga PET/CT-a s ^{68}Ga -Prostata specifičnim membranskim antigenom (PSMA) se osniva na ekspresiji PSMA na luminalnoj stani stanica adenokarcinoma prostate gdje se prilikom vezanja s radionuklidnim ligandom internalizira u stanicu.

Tako se ciljaju točno maligne stanice za vizualizaciju, ali i terapijsku akciju. PSMA-PET/CT je pokazao veću osjetljivost pri nižim razinama PSA nego konvencionalne pretrage i PET/CT s kolinom, te se stoga sve češće koristi (16).

LIJEČENJE LOKALIZIRANOG I LOKALNO UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE

Lokalizirani karcinom je onaj čiji je tumorsko tkivo ograničeno na prostatu (cT1 do cT2c), a kod lokalno uznapredovanog karcinoma tumor je probio kapsulu prostate (cT3-cT4) ili razvio metastaze u regionalnim limfnim čvorovima. Ovi tumori se mogu podijeliti prema riziku od biokemijskog recidiva bolesti (BCR) na skupinu niskog, srednjeg i visokog rizika što igra ulogu u biranju strategije liječenja.

Postoje tri glavna pristupa liječenju ovih oblika karcinoma: aktivni nadzor, radioterapija (uključujući brahiterapiju i vanjsko zračenje - EBRT) te kirurgija (otvorena, laparoskopska ili robotska radikalna prostatektomija).. U Ujedinjenom Kraljevstvu provedena je važna randomizirana studija pod nazivom ProtecT koja je uključila 1643 pacijenta s lokalnim karcinomom prostate. Ti su pacijenti podijeljeni u tri skupine, od kojih svaka dobila drugačiji oblik liječenja. Nije pronađena značajna razlika u preživljenju između pacijenata koji su bili podvrgnuti aktivnom nadzoru, radikalnoj prostatektomiji ili radikalnoj radioterapiji. Međutim, tijekom 10-godišnjeg praćenja, primijećeno je da su radioterapija i kirurško uklanjanje prostate smanjili rizik od napredovanja bolesti i pojave metastaza (17). Studija ProtecT također je proučavala nuspojave liječenja na pacijentima. Među tri pristupa, kirurška terapija je imala najveći negativan utjecaj na seksualnu funkciju i urinarnu kontinenciju. S druge strane, pacijenti koji su primili radioterapiju imali su nešto lošije rezultate u pogledu gastrointestinalnih nuspojava. Što se tiče anksioznosti, depresije i kvalitete života, nije bilo značajnih razlika između ova tri modaliteta liječenja (18). Studija ProtecT pružila je važne informacije o aktivnom nadzoru kao jednako valjanom pristupu kod pacijenata s niskim rizikom od biokemijskog recidiva. Aktivni nadzor podrazumijeva redovite kontrole pacijenta kako bi se uhvatila što ranija progresija bolesti i započelo liječenje prema potrebi. S druge strane, pažljivo čekanje je strategija koja uzima u obzir sporu progresiju bolesti te se primjenjuje kod pacijenata koji, zbog starosti i/ili komorbiditeta, nemaju dulji očekivani životni vijek od 10 godina. Time se izbjegavaju nepotrebni postupci liječenja koji bi mogli samo narušiti kvalitetu života pacijenta.

RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Radikalna prostatektomija (RP) je kirurški zahvat kojim se odstranjuje prostata sa svojom kapsulom i sjemeni mjehurići. Jedina metoda koja je pokazala bolje preživljenje u odnosu na opservacijsku strategiju te produžuje operiranima život za 2.9

godine (19). Prilikom odluke za operaciju, pacijentovo očekivani životni vijek treba biti barem 10 godina da bi imao koristi od intervencije. Također, pacijent treba biti obaviješten o nuspojavama operacije te da rizik od njih raste s dobi (20). Kod većine muškaraca s lokaliziranim karcinomom, može se obaviti tzv. poštedna operacija koja čuva parasimpatičke živce kako bi se održala erekcijska funkcija. Ishodi RP-a ovise o iskustvu kirurga i kapacitetu bolnice. Još nema dokaza koja je donja granica za broj operacija potrebnih da bi se poboljšali ishodi liječenja (20). Još uvijek nema dokaza da je jedan kirurški pristup superiorniji od ostalih. Robotom asistirana RP (RARP) ima manji perioperativni morbiditet uspoređujući je s otvorenom RP, ali funkcionalni i dugoročni onkološki ishodi su slični (21). Iste zaključke možemo donijeti kada RARP uspoređujemo s laparoskopskom prostatektomijom. Kod RARP važan je volumen bolnice, odnosno broj operacija godišnje (koji treba biti najmanje 100-150) da bi se koristi takve operacije vidjele (22).

Limfadenektomija je zlatni standard u određivanju je li se bolest proširila u regionalne limfne čvorove. Odluku o tome hoće li se limfadenektomija uz RP učiniti, donosi se uz pomoć predoperativnih nomograma. S njima se određuje rizik od regionalnih limfnih metastaza te ako je on veći od 7% , indicirana je proširena pelvična limfadenektomija (ePLND). Ona uključuje limfne čvorove uz ilijačne (unutarnje, vanjske i zajedničke) arterije i vene te uz obturatorni živac (20). Uz ovakav kirurški pristup, poboljšano je patološko određivanje stadija bolesti, ali pod cijenu veće stope operativnih komplikacija, najviše u vidu stvaranja limfocela. Limfadenektomija tijekom RP najčešće ne poboljšava onkološke ishode, uključujući preživljenje, ali je od važnosti u određivanju stadija i prognozi bolesti (23). Pacijenti s pozitivnim limfnim čvorovima imaju koristi od uvođenja rane adjuvantne hormonske terapije jer tada je značajno poboljšanje ukupnog preživljenja i preživljenja kod raka prostate te preživljenja bez progresije bolesti (24). Iradijacija zdjelice kao adjuvanta terapija u kombinaciji s dugotrajnom hormonskom terapijom pokazala je učinkovitost u lokalnoj kontroli bolesti i moguće u produženju preživljenja. Prednosti adjuvantne RT u kombinaciji s ADT (engl. Androgen deprivation therapy) su vidljivi samo kod onih karcinoma koji imaju nepovoljnije karakteristike kao što su visok ISUP stupanj, veći broj zahvaćenih limfnih čvorova ili pozitivni kirurški rubovi (25).

Radikalna prostatektomija kao terapija izbora u pacijenata s niskim rizikom BCR-a je indicirana samo ako dobro informirani pacijent na tome inzistira (20), u grupi srednjeg

rizika postoje čvrsti dokazi o prednostima RP-a nad opservacijskim pristupom pažljivog čekanja te je to glavni modalitet liječenja karcinoma te skupine (26). U visoko rizičnoj grupi, radikalna prostatektomija je indicirana kao dio multidimodalnog liječenja. Može joj se pristupiti ako tumor nije fiksiran i ne invadira uretralni sfinkter. RP se radi u kombinaciji s limfadenektomijom s obzirom da je rizik od zahvaćenosti limfnih čvorova u ovoj skupini bolesnika značajan.

RADIOTERAPIJA

Vanjska radioterapija (EBRT) predstavlja jednu od ključnih opcija u liječenju lokaliziranih karcinoma, neovisno o rizičnoj skupini. Kako bi postigli bolju preciznost i efikasnost terapije, preferiraju se moderni modaliteti poput radioterapije moduliranog intenziteta (IMRT) u kombinaciji sa slikom vođenom radioterapijom (IGRT). Ovi napredni pristupi smatraju se zlatnim standardom u radioterapiji. U usporedbi s konvencionalnom trodimenzionalnom konformalnom terapijom (3D-CRT), IMRT i IGRT omogućuju bolje prilagođavanje zračenja tumorskom tkivu, što rezultira manjom incidencijom nuspojava i većim terapijskim indeksom (27).

Prema europskim smjernicama, preporučene doze zračenja kreću se između 74-80 Gy, s obzirom da takva doza dokazano produžuje razdoblje bez pojave recidiva bolesti (BCR) (20). Što se tiče načina frakcioniranja, standardna doza po pojedinoj frakciji iznosi 1.8-2 Gy. Međutim, primjećuje se sve veće korištenje hipofrakcioniranja, gdje se povećava doza zračenja po frakciji, dok se ukupna doza dijeli u manje frakcije. S obzirom da je hipofrakcioniranje praktičnije za pacijenta jer liječenje traje kraće i da su stanice karcinoma prostate osjetljivije na veće doze (28), ono postaje sve zastupljenije u protokolima liječenja. Posebno je istraživano tzv. umjereno hipofrakcioniranje, gdje se primjenjuju doze od 2.5-4 Gy po frakciji. Ovaj način zračenja pokazuje iste rezultate u preživljenju od raka prostate te neznajno veću toksičnost, no potrebno je dulje praćenje da bi se dobile informacije o kasnoj toksičnosti (29). Osim umjerenog hipofrakcioniranja, postoji ultra hipofrakcioniranje koji koristi još veće doze u manje frakcije. Da bi se ono koristilo potrebna je IGRT u kombinaciji sa stereotaksijskom radioterapijom (SBRT). S obzirom da se radi o novom pristupu liječenja, nema informacija o dugoročnim nuspojavama. Što se tiče toksičnosti terapije, ona je u dvjema randomiziranim studijama pokazala oprečne rezultate (30,31). U svakom slučaju, SBRT se pokazuje kao obećavajuća opcija u liječenju lokaliziranih karcinoma srednjeg rizika.

Dodatak hormonske terapije EBRT-u je postao standardan za visoko rizične karcinome i karcinome srednjeg rizika. Razlika je u trajanju uzimanja ADT-a. U karcinomu srednjeg rizika, hormonska terapija se prepisuje 4-6 mjeseci, dok u visoko rizičnih karcinoma preporuka je 2-3 godine (20). Ova dva protokola produljuju ukupno preživljenje i specifično preživljenje od raka prostate (32,33). Dodatna hormonska terapija nije pokazala učinkovitost u karcinomima niskog rizika te prema smjernicama pacijentu treba ponuditi radioterapiju s umjerenim hipofrakcioniranjem.

BRAHITERAPIJA

Brahiterapija je vrsta zračenja pri kojemu se izvor zračenja stavlja u neposrednu blizinu tumora. Ona omogućava dostavljanje vrlo visokih doza malom ciljnom volumenu bez da značajno ozrači okolno tkivo. Prema brzini doze ona se djeli na low dose rate brachytherapy (LDR-BT) i high dose rate brachytherapy (HDR-BT). U LDR-BT radioaktivni izvor Paladium-103 ili Jod-125 se usađuje trajno u tkivo prostate, dok HDR-BT izlaže prostatu privremeno radioaktivnom Iridiju-192 preko šupljih igala. Prilikom postupka potreban je TRUS prostate i opća anestezija. Oba pristupa su pokazala usporedive rezultate s ostalim modalitetima liječenja te se mogu koristiti kao monoterapija u karcinomima niskog i srednjeg rizika (LDR-BT) ili kao boost doza vanjskom zračenju kod karcinoma srednjeg i visokog rizika (LDR- ili HDR-BT) (34). Prije liječenja brahiterapijom trebalo bi provesti urodinamske pretrage da bi se smanjile stope komplikacija kao što su urinarna inkontinencija i retencija. Kontraindikacija za liječenje je prethodni TURP uslijed benigne hiperplazije prostate zbog mogućih oštećenja uretre (35).

LIJEČENJE RECIDIVA NAKON PRIMARNE TERAPIJE

Recidiv karcinoma se manifestira rastućim PSA nakon radikalne terapije (tzv. biokemijski recidiv). Ovisno o visini PSA daljnja obrada može uključivati slikovnu obradu (MR ili CT), scintigrafiju kostiju ili po mogućnosti PSMA PET/CT s obzirom da on ima visoku osjetljivost i specifičnost za rezidualne lezije i metastaze (36). Nakon radikalne prostatektomije PSA bi trebao biti nemjerljiv, odnosno obično manji od 0.05 ng/mL. Karcinom prostate recidivira u oko 35 posto operiranih, a rizični faktori za recidiv su: viši ISUP gradus, pozitivni kirurški rubovi, prodor karcinoma u sjemene mjehuriće, širenje izvan kapsule i metastaze u limfnim čvorovima (37). Ako se PSA detektira nakon 6 tjedana od operacije, znači da postoji rezidualno tumorsko tkivo te tada govorimo o trajno povišenom PSA. Nakon nemjerljivog PSA, vrijednosti veće

vrijednosti veće od 0.2ng/mL se smatraju biokemijskim recidivom, a vrijednosti veće od 0.4ng/mL koje imaju trend rasta su dobri prediktori metastaza (12). Važno je naglasiti da neće se u svih s BCR (engl. biochemical relapse) razviti metastaze. Stoga je EAU je podijelio BCR pacijente na visoko rizične i niskorizične s obzirom na prognozu bolesti. Nakon RP (radikalne prostatektomije) pacijenti niskog rizika su oni čije PSA vrijeme udvostručenja dulje od godine dana i ISUP stupanj manji od 4. Visokog rizika su oni u kojih se PSA udvostruči u manje od godine dana ili imaju karcinom ISUP 4-5 (38). U onih kojih će metastaze nastati prosječno vrijeme do nastanka je 8 godina, a nakon toga prosječni životni vijek je još 5 godina (37). Spasonosna radioterapija (Salvage radiotherapy-SRT) se preporučuje kao terapijska opcija za pacijente s BCR-om nakon RP. Preporučena minimalna doza SRT-a iznosi 66 Gy, a ujedno se često primjenjuje i hormonska terapija uz SRT. Propisivanje hormonske terapije trebalo bi se temeljiti na različitim čimbenicima, uključujući vrijednosti PSA prije početka SRT-a, stanje kirurških rubova te ISUP stupanj karcinoma. Taj individualizirani pristup omogućuje selekciju „visoko rizičnih“ pacijenata kod kojih je učinak hormonske terapije značajno izražen. Neki od režima koji su dokazano pozitivno utjecali na onkološke ishode uključuju upotrebu bikalutamida tijekom 2 godine ili kratkotrajnu primjenu analoga gonadotropin-oslobađajućeg hormona (GnRH) tijekom 6 mjeseci (39).

Nakon radikalne radioterapije prostata nije u potpunosti uništena te je razina PSA zamjetna. Ona pada sporo tijekom 12-24 mjeseca do nadir vrijednosti (najniže razine), obično niže od 1ng/mL. U otprilike 30 posto pacijenata pojavljuje se privremeni rast PSA koji treba uzeti u obzir prilikom interpretacije nalaza kao i uzimanje prethodne hormonske terapije (40). Trenutna definicija BCR nakon RT je porast razine PSA za 2ng/mL ili više od toga iznad razine nadira. MpMRI može biti od pomoći u detekciji sumnjivih lezija za biopsiju ili u navođenju lokalnih spasonosnih modaliteta liječenja. Intermitentna ADT, spasonosna radikalna prostatektomija, SBRT, brahiterapija, HIFU i kriokirurška ablacija su opcije za kontrolu bolesti (39).

METASTATSKI RAK PROSTATE

METASTASKI KARCINOM PROSTATE OSJETLJIV NA HORMONE

Metastatski kastracijski „naivni“ ili karcinom prostate osjetljiv na hormone (mHSPC) označava heterogenu grupu karcinoma koji se mogu pojaviti kao primarna manifestacija (de novo, sinkroni metastatski rak) ili se mogu manifestirati kao povratak bolesti nakon liječenja lokaliziranog karcinoma (metakroni rak). Potonji je biološki manje agresivan i ima dulje preživljenje nego de novo metastatski rak (41). U kliničkim istraživanjima za stratifikaciju pacijenata se koristi broj i lokacija koštanih metastaza, ISUP gradus primarnog tumora i prisutnost visceralnih metastaza (42,43). Ovisno o studiji pacijenti se dijele s obzirom na volumen bolesti u one s velikim ili malim volumenom (CHAARTED kriteriji) ili s obzirom na rizik progresije bolesti u visokorizične i niskorizične (LATITUDE kriterij). Kad se navedeni kriteriji uspoređuju možemo doći do zaključka da pacijenti s velikim volumenom bolesti koreliraju bolesnicima visokog rizika (44). U svakom slučaju, obje podjele mogu poslužiti kliničaru za prognozu tijeka bolesti kao i za izbor terapije.

Kao podskupina bolesnika s malim volumenom bolesti, izdvajaju se pacijenti s oligometastatskom bolešću, koji imaju po definiciji manje od 5 koštanih metastaza ili isključivo metastaze u limfnim čvorovima (45). Ovaj stadij bolesti se smatra prijelaznim stadijem između lokaliziranog i metastatskog karcinoma. Smatra se da su stanice karcinoma stekle samo djelomično gene odgovorne za metastaziranje te da bolest ima znatno bolju prognozu, neki se nadaju čak i izlječenju (46).

Trenutno definiranje metastatske bolesti karcinoma prostate se osniva konvencionalnim slikovnim pretragama (CT i scintigrafija kostiju) te uvođenjem osjetljivijih pretraga kao što je PSMA PET/CT će se sigurno povećati broj bolesnika s metastatskom, ali onih s malim volumenom bolesti.

Osnovu liječenja mHSPC-a čini kastracija, odnosno snižavanje razine cirkulirajućeg testosterona u krvi ispod 50 ng/dL. To se može postići GnRH agonistima i antagonistima ili bilateralnom orhidektomijom. Zbog psihološkog i emocionalnog efekta koji ima uklanjanje testisa, pacijenti većinom biraju medikamentoznu kastraciju. Kao opcija koja može dijelu pacijenata biti prihvatljiva je subkapsularna orhidektomija. Radi se o verziji orhidektomije pri kojoj se ne uklanja tunica albuginea i epididimis i

time se ne narušava izgled skrotuma. Oba kirurška zahvata učinkovito i brzo spuštaju razinu testosterona u krvi (47).

Isprva primjenom GnRH agonista se povećava razina FSH i LH i posljedično razina testosterona što se klinički opisuje kao flare fenomen. Zbog stimulacije karcinomskih stanica može doći do pogoršanja kliničke slike metastaske bolesti u vidu kompresije kralježničke moždine ili opstrukcije mokraćnog puta. Nakon par tjedana učinak GnRH agonista je kastracijski zbog down regulacije receptora u hipotalamusu. Za razliku od agonista, GnRH antagonisti snižavaju razinu testosterona odmah i ne uzrokuju flare fenomen. Iako su onkološki ishodi kod antagonista i agonista GnRH slični, standard kastracije su agonisti jer postoje depot preparati ovih lijekova (12).

Učinak testosterona se može poništiti i upotrebom antiandrogena, odnosno blokatora androgenih receptora (AR). Oni djeluju kao parcijalni agonisti te se natječu za mjesto na receptoru s testosteronom i dihidrotestosteronom. Dijele se na steroidne i nesteroidne. U prvoj skupini je ciproteron-acetat, a u drugoj skupini pripadaju bicalutamid, nilutamid i flutamid.

Steroidni antiandrogeni imaju dodatni progesteronski učinak te preko negativne povratne sprege smanjuju razinu LH i FSH što rezultira smanjenom sintezom testosterona u testisima i steroida u adrenalnoj žlijezdi. S druge strane, nesteroidni antiandrogeni ne spuštaju razinu testosterona te libido i gustoća kostiju su očuvani (48).

Kada se kombiniraju sa kastracijom, onda govorimo o kompletnoj androgenoj blokadi (CAB). CAB se primjenjuje u svrhu sprječavanja pogoršanja simptoma bolesnika s metastazama za vrijeme flare up-a pod GnRH agonistima. S obzirom da neznatno produžuje preživljenje, a nuspojave su znatne, CAB izvan kontrole flare up-a nije našao primjenu (49).

Danas je standard u liječenju mHSPC-a intenzifikacija kastracije (kombinacija lijekova s kastracijom), terapijski princip preuzet iz liječenja kastracijski rezistentnog raka prostate. Intenzifikacija se vrši kemoterapijom docetakselom i/ili novom generacijom lijekova koji ciljaju androgeni receptor (engl. androgen receptor targeted agents-ARTA).

Docetaxel je citostatik iz skupine taksana. Taksani su mitotički inhibitori te svoj učinak postižu povećanim formiranjem i stabilizacijom mikrotubula. Posljedica toga je nemogućnost stvaranja normalnog diobenog vretena što znači smrt stanice u metafazi. Od nuspojava su česte mijelosupresija, alopecija i periferna neuropatija (50).

Unutar ARTA skupine, važan lijek je abirateron acetat, inhibitor enzima CYP 17. Kroz inhibiciju ovog enzima, postiže se smanjenje sinteze androgena u nadbubrežnim žlijezdama i stanicama raka prostate. Ovaj mehanizam djelovanja, poznat kao intrakrini mehanizam, pridonosi smanjenju androgena u organizmu. Ipak, važno je napomenuti da primjenom abiraterona acetata dolazi do povećane proizvodnje steroida s mineralokortikoidnim svojstvima. Kako bi se izbjegle potencijalne nuspojave poput hiperaldosteronizma, istovremeno s abirateronom acetatom propisuje se kortikosteroid, obično prednizon ili prednizolon (12).

Novi antiandrogeni, kao što su apalutamid, enzalutamid i darolutamid, također su dio ARTA skupine. Oni se vežu za androgeni receptor s većom afinitetom nego stariji lijekovi poput bikalutamida. Njihov mehanizam djelovanja temelji se na sprečavanju premještanja androgenog receptora u jezgru stanice, čime se onemogućuje bilo kakva agonistička aktivnost. Za razliku od starijih lijekova koji mogu djelovati djelomično agonistički, ovi ARTA pružaju potpuniju inhibiciju androgenskih signala (12).

Niti jedna meta-analiza koja je obuhvatila kombinaciju ARTA s ADT-om ili kombinaciju docetaxel-a s ADT-om nije pokazala da je jedna kombinacija superiorna u odnosu na drugu (51,52). Kao rezultat toga, odluka o odabiru terapije za pacijente s rakom prostate trebala bi se temeljiti na prisutnim komorbiditetima koji nisu povezani s rakom. Nedavna istraživanja u trećoj fazi kliničkih ispitivanja(53–55) su pružila dokaze o većoj djelotvornosti trostruke terapije (docetaxel+ARTA+ADT) u usporedbi s kombinacijom docetaxel-a i ADT-a. Stoga sama kombinacija docetaxel-a i ADT-a više nije adekvatna za većinu pacijenata. Prema preporukama Europskog udruženja urologa (EAU), preporučuje se kao standardna terapija ili trostruka terapija ili dodatak ARTA ADT-u. Prilikom donošenja odluke o trostrukoj terapiji, važno je uzeti u obzir faktore kao što su pacijentova sposobnost podnošenja docetaxela, karakteristike bolesti (volumen bolesti, sinkrona/metakrona bolest), pacijentove želje, potencijalne nuspojave, dostupnost i trošak lijeka (12)

Osim same sistemske terapije na raspolaganju stoji i dodatno liječenje primarnog tumora zračenjem. U dvije studije je dokazana učinkovitost u produljenju ukupnog preživljenja u pacijenata s malim volumenom bolesti (56).

Terapija usmjerena na metastaze predstavlja važnu opciju za pacijente koji su suočeni s ponovnim pojavljivanjem bolesti, s ciljem odgode primjene sistemske terapije i izbjegavanja njegovih potencijalnih nuspojava. U okviru ove terapije, primjenjuju se različiti modaliteti liječenja, uključujući kirurške zahvate i stereotaksijsku ablativnu radioterapiju. Unatoč tome što su istraživanja provedena na manjem broju pacijenata, dosadašnji rezultati su obećavajući i ukazuju na značajne koristi koje terapija usmjerena na metastaze može donijeti. Proučavanjem pacijenata koji su primili terapiju usmjerenu na metastaze, primijećeno je produljenje razdoblja preživljavanja bez progresije bolesti (PFS) (57). Ovi zaključci sugeriraju da bi terapijski princip ciljanja metastaza mogao imati značajnu ulogu u održavanju kvalitete života pacijenata i kontroliranju napredovanja bolesti. Važno je napomenuti da se radi o eksperimentalnom pristupu koji zahtijeva daljnje istraživanje kako bi se potvrdila njegova efikasnost i sigurnost (12).

KASTRACIJSKI REZISTENTNI KARCINOM PROSTATE

Tijekom liječenja diseminiranog raka prostate kastracijom, bolest obično napreduje i postaje otporna na ovu vrstu terapije unutar prosječno dvije godine . Bolest može napredovati biokemijski ili radiološki. Iako se prvobitno smatralo da androgeni nemaju značajnu ulogu u razvoju otpornosti kastracijski rezistentnog raka prostate (CRPC), istraživanja su razotkrila drugačiju sliku. Kod muškaraca koji su podvrgnuti kastraciji, i dalje djeluje nadbubrežna žlijezda koja proizvodi androgene, te tumorsko tkivo koje lokalno stvara androgene putem prekomjerne aktivnosti enzima uključenih u stvaranje steroida. Kao posljedica toga, koncentracija androgena u tkivu oboljelih od uznapredovalog raka prostate je veća nego u krvi. Stoga, dio strategije liječenja zasniva se na blokadi signala androgenog puta (58).

Osim ARTA, kao standardne terapijske opcije u Europi za odgovarajuće pacijente se koriste kemoterapija taksanima, olaparib i radij-223. Adekvatno potporno liječenje, kao što je terapija boli i palijativno zračenje, su također vrlo važni za bolesnike koji boluju od simptomatskih metastaza (12).

Pri donošenju odluke o terapiji za CRPC, postoji mnogo ključnih čimbenika koji utječu na odabir optimalne strategije liječenja. Ova odluka zahtijeva pažljivo uzimanje u obzir više faktora kako bi se osiguralo najbolje moguće kontroliranje bolesti.

Jedan od ključnih čimbenika je prethodna povijest liječenja karcinoma prostate. Različiti pacijenti mogu biti izloženi različitim terapijama u ranijim fazama bolesti, to se poglavito odnosi na liječenje uznapredovalog hormonski osjetljivog karcinoma prostate ADT-om s ARTA-om i/ili kemoterapijom. Prva linija liječenja mCRPC-a je ARTA (enzalutamid ili abirateron acetat+prednizon), a ukoliko su oni već bili korišteni ili bolest naglo napreduje, onda je izbor docetaksel. Nakon iscrpljivanja prve linije, druga linija liječenja je kemoterapija kabazitakselom ili Lutecijum-177 vipivotide tetraxan za PSMA pozitivnu bolest (59,60). U svakom slučaju, preporučuje se nastaviti s deprivacijom androgena u svih pacijenata, jer je utvrđeno da se nastavkom terapije ADT-om pacijentima s CRPC-om produljuje preživljenje za dva do šest mjeseci (61).

Također, proširenost bolesti ima važan utjecaj na odabir terapijske opcije za CRPC. Pacijenti koji imaju izolirane simptomatske koštane presadnice dobri su kandidati za primjenu radija-223. Radij-223 je radioaktivni izotop koji se primjenjuje u liječenju koštanih metastaza. Učinkovit je u toj indikaciji jer je sličan ionu kalcija te se zbog toga preferencijalno nakuplja u kostima. Ra-223 se najvećim dijelom raspada emitirajući alfa česticu koja je kratkog dometa što je razlog relativno male stope nuspojava (10).

Bitno je razlikovati između metastatskog i nemetastatskog CRPC-a. Za nemetastatski CRPC, gdje nema detektiranih metastaza konvencionalnim slikovnim pretragama, cilj terapije može biti održavanje stabilnosti bolesti i produženje vremena do pojave metastaza (MFS), a to se postiže apalutamidom, enzalutamidom i darolutamidom. Važno je naglasiti da učinkovitost navedenih ARTA je dokazana samo u populaciji sa PSA vremenom udvostručenja kraćim od 10 mjeseci (59).

Interakcija lijekova također je važna stavka prilikom odabira terapije. Tako naprimjer enzalutamid je induktor CYP450 3A4 te time snižava koncentraciju antikoagulanasa u krvi te njihova istovremena primjena se ne preporuča. S druge strane abirateron je inhibitor CYP450 3A4 enzima što dovodi do povišene koncentracije apiksabana te je potrebno pomno nadgledanje pacijenta prilikom primjene oba lijeka (62).

Genetske mutacije, bilo prisutne u tumorskim stanicama kao somatske promjene ili nasljedne mutacije, postaju sve važniji biomarkeri koji pružaju ključne uvide u agresivnost bolesti i osjetljivost na određene terapijske pristupe. Specifične genetske promjene kao što su BRCA mutacije i mikrosatelitska nestabilnost (MSI-H), koje se često pojavljuju u tumorskom genomu, postale su ključne smjernice za personalizirane terapije u liječenju raka prostate. Na primjer, kod bolesnika s BRCA mutacijama, identifikacija tih genetskih promjena omogućila je ciljano usmjeravanje PARP inhibitora kao što je olaparib, koji selektivno djeluje na tumorske stanice s narušenim mehanizmima popravka DNA (63). S druge strane, pacijenti s mikrosatelitskom nestabilnošću ili mutacijama u mismatch repair genima pokazuju povećanu osjetljivost na checkpoint inhibitore poput pembrolizumaba. Ovi inhibitori oslobađaju kočnice imunološkog sustava i potiču imunološki odgovor protiv tumora, što u slučaju CRPC-a može rezultirati parcijalnim odgovorom u manjem broju pacijenata (64).

Križna rezistencija predstavlja značajan izazov u liječenju CRPC-a. Korištenjem ARTA-e u ranijim stadijima bolesti, karcinom se ima vremena prilagoditi i različitim molekularnim mehanizmima stvoriti rezistenciju na druge ARTA-e i kemoterapiju. Stoga ne čudi da sekvenca dva ARTA zaredom ne daje željene rezultate, a često i docetaksel ne pokazuje učinkovitost u sekvenci nakon ARTA-e. Efikasnost kabazitaksela nije pod utjecajem prethodnog korištenja ARTA-e što je potvrđeno podacima iz prospektivne studije CARD (65,66).

Konačno, dostupnost određenih lijekova ima veliki utjecaj na terapijske odluke. Neke terapije mogu biti ograničene dostupnošću ili regulatornim odobrenjima u određenim regijama. Tako je Sipuleucel-T, autologna celularna imunoterapija, nedostupna je u Europi, a inače je rezervirana za asimptomatske bolesnike s mCRPC. Ona je pokazala efekt na ukupno preživljenje, no ne i na pad PSA i produljenje vremena bez progresije bolesti te je stoga teško pratiti odgovor pacijenta na terapiju (67).

Sve ove informacije jasno pokazuju da je odabir terapije za CRPC složen i personaliziran proces. On zahtijeva suradnju između pacijenta, onkologa i liječnika drugih specijalizacija kako bi se osiguralo najbolji mogući tretman.

MULTIDISCIPLINARNI PRISTUP BOLESNIKU S RAKOM PROSTATE

U suvremenom pristupu brizi za pacijente koji se suočavaju s dijagnozom raka, multidisciplinarni pristup postaje nezaobilazna sastavnica. Ovaj sveobuhvatni način

liječenja omogućuje da pacijenti ne budu samo sagledavani kroz prizmu medicinskih procedura, već da se njihova cjelokupna dobrobit uzme u obzir. Multidisciplinarni timovi, sastavljeni od različitih medicinskih stručnjaka i zdravstvenih radnika, „kroje“ individualizirane terapijske pristupe za svakog pacijenta, čime se osigurava najbolja moguća kvaliteta skrbi. Posebno je značajan ovakav pristup u slučajevima pacijenata s rakom prostate, gdje širok spektar dostupnih modaliteta liječenja zahtijeva precizno planiranje i upravljanje kako bi se postigla optimalna ravnoteža između terapijskih koristi i nuspojava. Uz to, važno je istaknuti da multidisciplinarni pristup ne samo da ima pozitivan utjecaj na medicinske ishode, već i značajno utječe na iskustvo samih pacijenata tokom njihovog puta suočavanja s izazovima raka.

CENTAR ZA RAK PROSTATE (PROSTATE CANCER CARE UNIT)

Centar za rak prostate predstavlja osmišljeno mjesto gdje se odvija holistička skrb za pacijente oboljele od raka prostate, obuhvaćajući dijagnostiku, terapiju, praćenje te suzbijanje komplikacija. Ova ključna jedinica organizirana je pod okriljem upravnih tijela iznad bolnice, te zahtijeva redovite revizije kako bi se osigurala visoka kvaliteta pružene skrbi. Europska škola onkologije (ESO) je 2011. godine izdala niz zahtjeva koji moraju biti ispunjeni kako bi se postigla optimalna skrb za pacijente s rakom prostate (68). Naglašava se da centar ne mora nužno biti fizički na jednom mjestu, već je ključno da odjeli različitih medicinskih specijalizacija budu u dovoljnoj blizini kako bi omogućili učestale interakcije. U situacijama gdje osobna prisutnost nije moguća, tjedne telekonferencije nude alternativu za kvalitetnu komunikaciju.

Svaki centar za prostatu treba imati vlastiti multidisciplinarni tim, jasno definirane ishode i redovite revizije. Obično su ovi centri smješteni u većim bolnicama koje pružaju zdravstvenu skrb populaciji od preko 300 tisuća ljudi, te imaju potrebne resurse i multidisciplinarne timove koji mogu pružiti skrb za preko 100 novodijagnosticiranih slučajeva svake godine. Prema Deutsche Krebsgesellschaft (69), kako bi se postigla izvrsnost u obavljanju radikalnih prostatektomija/cistoprostatektomija, minimalno je potrebno izvesti 50 takvih zahvata godišnje na razini centra, s medijanom od 84 pacijenata u njemačkim centrima.

Istraživanje odnosa između broja pacijenata po kirurgu i ishoda radikalne prostatektomije jasno ukazuje na povezanost. Studija Alamataro i suradnika (70) ukazuje na to da kirurzi s manjim brojem pacijenata postižu lošije rezultate, uključujući dulji bolnički boravak, više perioperativnih komplikacija, povećane transfuzije,

inkontinenciju i probleme s erekcijom. Ova se hipoteza potvrđuje u većini studija uključenih u sustavni pregled iz 2017. godine (71) . Stoga, stručna grupa "Essential Requirements for Quality Cancer Care" smatra da minimalni broj radikalnih prostatektomija godišnje u centru mora biti najmanje pedeset, uz prisutnost najmanje dva urologa koji posvećuju 50% svog radnog vremena liječenju raka prostate (72).

MULTIDISCIPLINARNI TIM

Da bi se rak prostate adekvatno liječio, osnovni MDT bi se trebao sastojati od specijalista patologije, radiologije, nuklearne medicine, urologije, radijacijske onkologije, internističke onkologije i anesteziologije. Osnovnom timu pripada i posebno educirana medicinska sestra. Tim vodi koordinator koji je obično urolog, internistički ili radijacijski onkolog.

Osnovni cilj MDT sastanaka jest precizna kategorizacija stadija bolesti kako bi se odabrao adekvatan terapijski pristup, uzimajući u obzir rizik pacijenta, koji se može klasificirati kao niski, srednji ili visoki rizik sukladno odabranim klasifikacijama (detalji dostupni u poglavlju o klasifikaciji bolesti). Također, na ovim sastancima se analiziraju slučajevi pacijenata s relapsom bolesti, situacije u kojima je nužna prilagodba terapijske strategije te one koje zahtijevaju sveobuhvatan multidisciplinarni pristup, uključujući i one situacije koje nisu obuhvaćene trenutačnim kliničkim smjernicama.

Osim osnovnog tima, tu su i članovi proširenog tima koji doprinose različitim aspektima skrbi za pacijente. Onkološki farmakolog, gerijatrijski onkolog, psihoonkolog, fizioterapeut, stručnjak za palijativnu medicinu i terapeut za seksualnu rehabilitaciju pružaju dodatnu podršku pacijentima kako bi se pokrio svaki aspekt njihove bolesti i svakodnevnice (72).

Uloga patologa u MDT-u je važna najprije u dijagnozi, određivanju stadija bolesti i upoznavanju tima o prognozi bolesti, kao i o prediktivnim čimbenicima za pojedine terapijske pristupe. Materijal koji patolog analizira su bioptati i resekcijski materijali. U timu mora biti barem jedan uropatolog koji provodi barem 50 posto vremena analizirajući preparate iz uropatologije. Izvještaj koji on daje mora biti strukturiran prema najnovijim smjernicama za opisivanje preparata. U nalazu se mora koristiti najnovije ISUP iz 2014. ili WHO iz 2022. stupnjevanje. Također, nalazi iz drugih ustanova moraju biti revidirani od strane patologa iz centra u kojem se pacijent liječi.

Radiolog ima zadaću očitavanja slikovnih pretraga na strukturiran način, a primjena njegovih znanja važna je u dijagnozi, određivanju stadija i praćenju pacijenata. Da bi bio dio MDT-a, on mora bar 20 posto svog radnog vremena provoditi u slikovnim obradama uroloških pacijenata. Također, on mora biti upoznat s TRUS i mpMRI tehnikama i znati interpretirati nalaze u kliničkom kontekstu. U mpMRI nalazima mora koristiti PI-RADS v2 klasifikaciju. U slučaju sumnji na proširenje bolesti, mora znati

očitati MRI cijelog tijela. Radiolog je, uz urologa, od ključne važnosti u ciljanim biopsijama vođenim MRI. Suradnja s specijalistom nuklearne medicine je nužna u korištenju hibridnih tehnika kao što je PET/CT.

Kao član osnovnog tima za rak prostate, specijalist nuklearne medicine unapređuje multidisciplinarni pristup. Njegova uloga uključuje ključne dijagnostičke i terapijske komponente. Koristeći scintigrafiju kostiju i PET/CT, omogućava precizno određivanje stadija, posebno za visokorizične lokalizirane karcinome i metastatsku bolest. Njegova prisutnost proširuje terapijske mogućnosti, posebno u liječenju kastracijski rezistentnog karcinoma prostate pomoću Lu-177 i Ra-223. Specijalist nuklearne medicine ostvaruje vitalnu suradnju s radiologom kako bi se najbolje iskoristila PET/CT tehnologija. Njegovo znanje donosi novu dimenziju u liječenju raka prostate omogućavajući personalizirane terapijske pristupe za svakog pacijenta.

Uloga urologa je od suštinske važnosti u obradi pacijenta s rakom prostate budući da je on najčešće prvi liječnik kojeg pacijent susreće. U slučaju lokaliziranih i lokalno uznapredovalih karcinoma, urolog vrši radikalnu prostatektomiju. Operacija također ima svoje mjesto i u selektiranih pacijenata s oligometastatskom bolešću ili u onih s relapsom bolesti. Pošto se radi o eksperimentalnom i multimodalitetnom liječenju, koji uz operaciju uključuje sistemsku terapiju i/ili iradijaciju, multidisciplinarnost ovdje igra ključnu ulogu. Urolozi osim operacije, izvode transrektalni ultrazvuk i biopsije te propisuju hormonalnu terapiju. Često su oni izabrani specijalisti koji vode pacijenta kroz njegovo zbrinjavanje. MDT mora imati barem dva urologa posebno izučavanih u području raka prostate.

Radioterapija kao primarno radikalno liječenje s ili bez ADT-a je jedna od primjerenih strategija u bolesnika s lokaliziranim karcinomom. Također, radioterapija se koristi u liječenju metastaza u svrhu minimiziranja boli, u zračenju primarnog tumora u svrhu produljenja preživljavanja pacijenata s metastazama i malim volumenom bolesti, adjuvantno i spasonosno nakon radikalne prostatektomije te eksperimentalno kao dio liječenja pacijenata s oligometastatskom bolešću. Kod svih ovih indikacija, važna je stručnost radijacijskog onkologa. On mora bit upoznat s modernim tehnologijama (IMRT s IGRT-om, SBRT) i protokolima liječenja što uključuje primjerenu dozu, točnu primjenu tehnike i identifikaciju ciljnog volumena gdje se koriste radiološke pretrage. Budući da se RT često kombinira s ADT-om, radijacijski onkolog treba bit upoznat s

nuspojavama sistemske hormonske terapije te pratiti pacijenta tijekom liječenja. Osim vanjske radioterapije, radijacijski onkolog može primjenjivati i brahiterapiju, a preduvjet da bi to

Specijalisti radioterapije i onkologije kao i internistički onkolog, su ključan specijalisti u zbrinjavanju pacijenata s uznapredovalom bolešću. Oni propisuju sistemska antitumorska terapija, uključujući hormonalnu terapiju, kemoterapiju i imunoterapiju, kao i osteoprotektivne lijekove, bisfosfonate i denosumab. Uzimajući u obzir komorbiditete, krhkost i pacijentove osobne želje, onkolozi procjenjuju jesu li pacijenti „fit“ za sistemska terapija. Također, prate pacijenta tijekom primanja terapije s obzirom na niz nuspojava i toksičnosti koju sistemska terapija uzrokuje izvršavao stručno je barem 25 učinjenih brahiterapijskih tretmana godišnje (72).

DJELOVANJE MDT-a U KBC ZAGREB CENTAR ZA PROSTATU

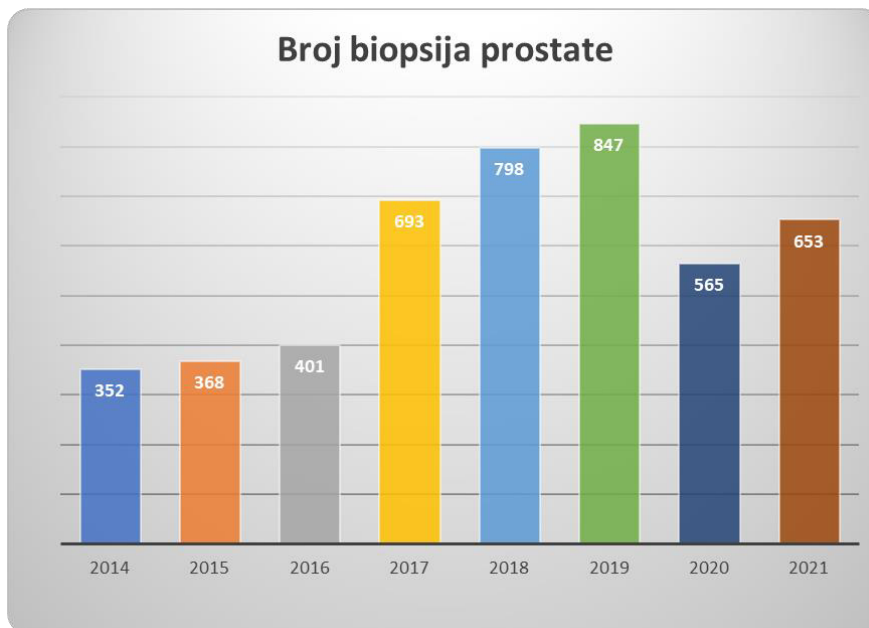
Djelovanje multidisciplinarnog tima za liječenje uroloških malignih bolesti u KBC Zagreb ima dugu tradiciju od više od 40 godina. Obzirom na jasne preporuke struke za potrebu za sustavnim liječenjem raka prostate u okviru MDT-a u KBC Zagreb unatrag 15 godina djeluje dedikirani MDT za rak prostate. Ovaj tim je dodatni poticaj za razvoj dobio osnivanjem Centra za prostatu kao funkcionalne jedinice KBC-a Zagreb u prosincu 2016. godine.

MDT za rak prostate sastaje se svaki ponedjeljak. Prema iskustvu i preporukama njeguje se potreba da svaki pacijent treba osobno uživo doći na konzilij kako bi se zajedno s njim i eventualno članom obitelji u pratnji zajednički proučila medicinska dokumentacija i dogovorilo plan daljnjeg liječenja.

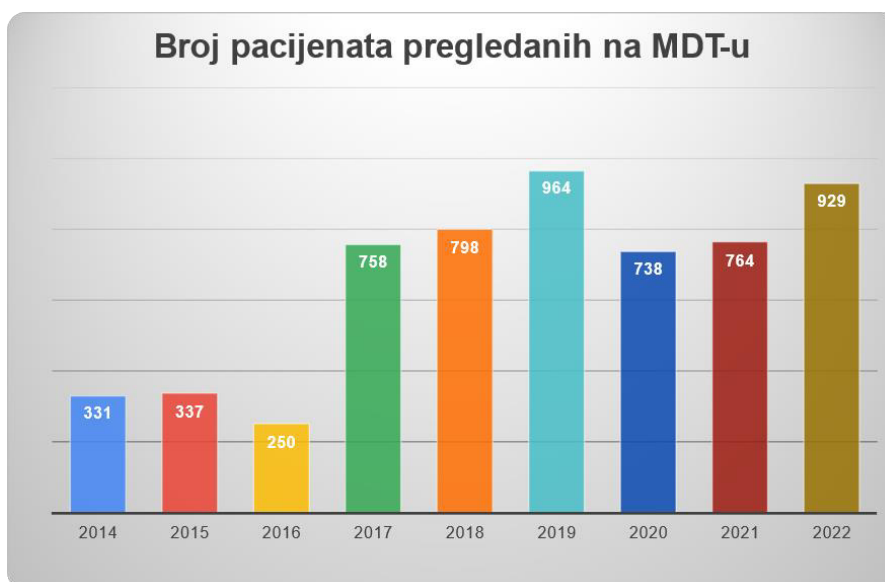
U Klinici za urologiju KBC-a Zagreb godišnje se učini oko 800 biopsija prostate te se dijagnosticira oko 350 novih bolesnika s rakom prostate. Svi novodijagnosticirani bolesnici upućuju se na mišljenje MDT-a s ciljem odluke o daljnjem liječenju. Također, svi bolesnici čija bolest u tijeku svog liječenja zahtjeva dodatnu ekspertizu radi promjene smjera liječenja upućuju se na mišljenje MDT-a.

Na slici 1 vidi se dinamika promjena u broju biopsija prostate u KBC Zagreb tijekom razdoblja od 2014. do 2021. godine. Trend rasta broja biopsija do 2019. godine, s naglaskom na rekordnom broju u 2019., jasno se ističe, dok se pad u godinama pandemije prati trendom oporavka u kasnijem razdoblju. Važno je naglasiti

kalendarsku 2017. godinu koja označava prvu godinu rada Centra za prostatu. Slični trendovi se mogu uočiti kada se gleda broj pacijenata pregledanih na sastanku MDT-a (slika 2).

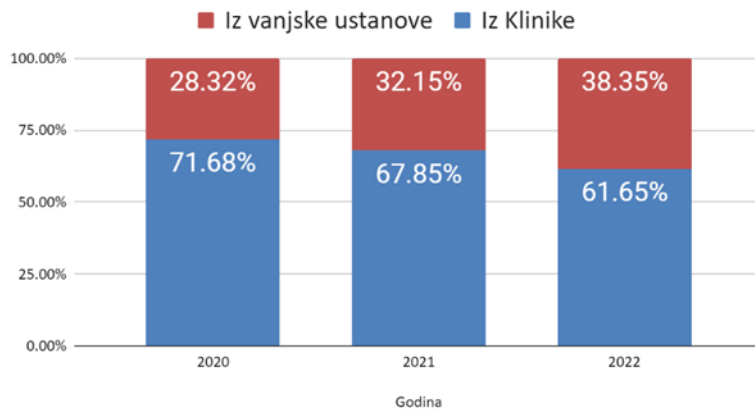


Slika 1. Broj biopsija prostate po godinama



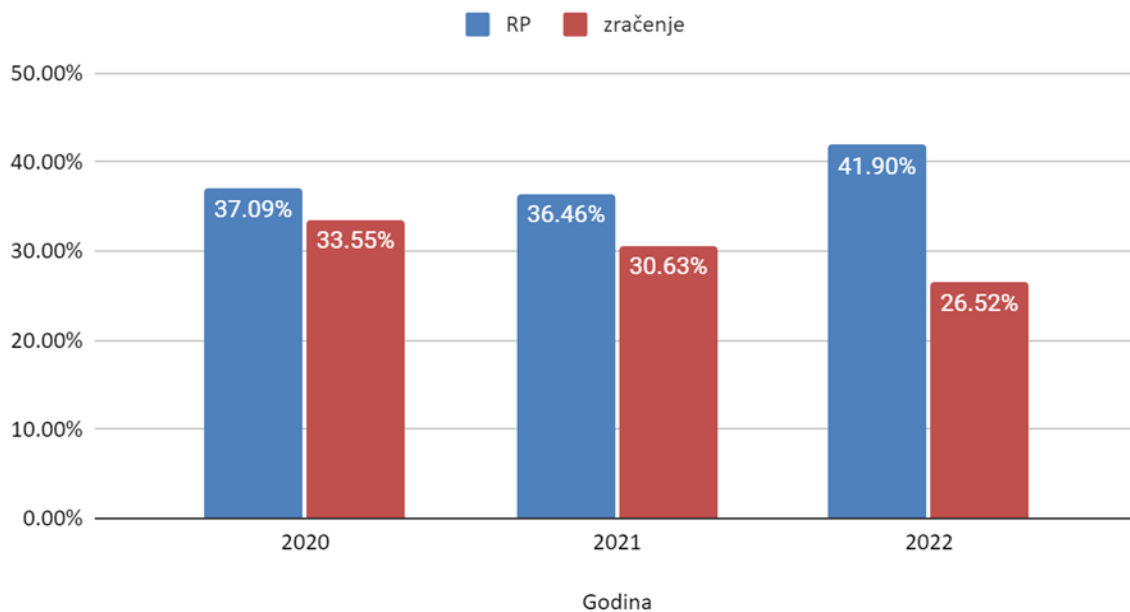
Slika 2. Broj pacijenata pregledanih na MDT-u

Kroz rad MDT-a katalizira se uvođenje novih dijagnostičkih i terapijskih modaliteta u skladu s novim saznanjima iz stručne literature, nerijetko i prije nego u razvijenijim zemljama. Obzirom na navedeno djelovanje MDT-a KBC-a Zagreb prepoznato je na razini RH te se svake godine sve više bolesnika upućuje na mišljenje iz drugih centara u RH (slika 3).



Slika 3. Udio bolesnika iz vanjske ustanove i iz Klinike

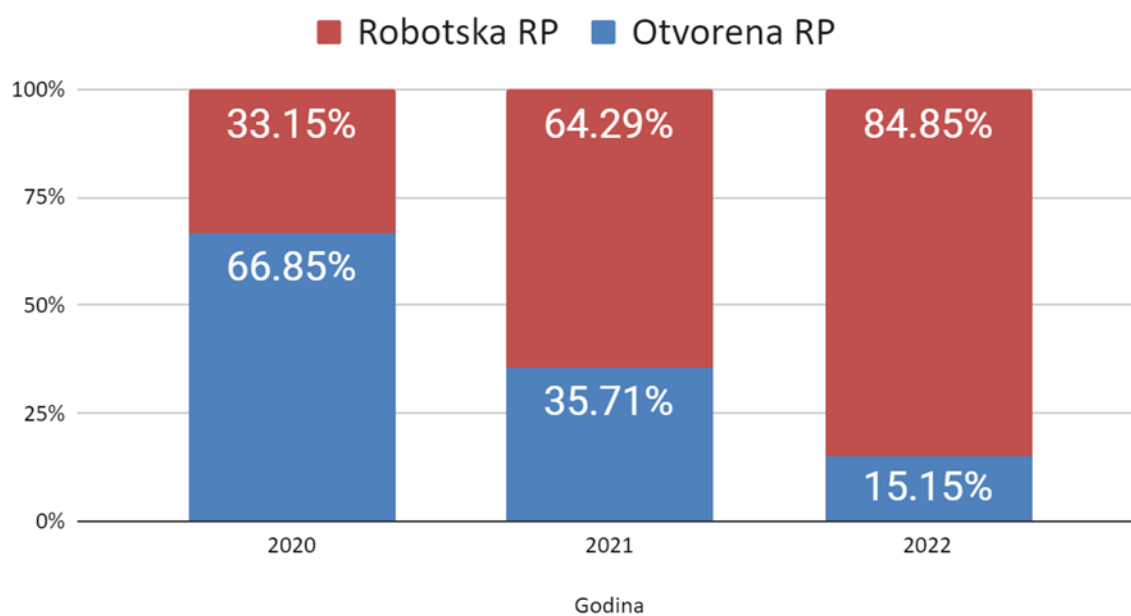
U posljednje tri godine kod novootkrivenih bolesnika s lokaliziranom bolesti raste broje preporuka za radikalnu prostatektomiju. Prošle, 2022. godine razlika u odabiru modaliteta liječenja bila najveća u korist operacije (41.90% naspram 26.52% za radikalnu radioterapiju kao primarnu metodu liječenja) (slika 4). Sukladno rezultatima bioptiranih pacijenata, kao i onih pregledanih na sastanku MDT-a, apsolutne brojke RP-a se kreću sličnim redoslijedom (slika 5). Promjena u praksi se uočava kod načina izvođenja operacije gdje 2020. preferiran način je bila otvorena operacija, a već iduće godine u većini slučajeva MDT se odlučivao za robotom asistiranu RP. 2022. postotak RARP-a u operiranih je narastao do 84.85% i danas čini glavnu operacijsku tehniku na Klinici za urologiju KBC-a Zagreb (slika 6).



Slika 4. Radikalna prostatektomija i zračenje kod novootkrivenih bolesnika s lokaliziranom bolesti

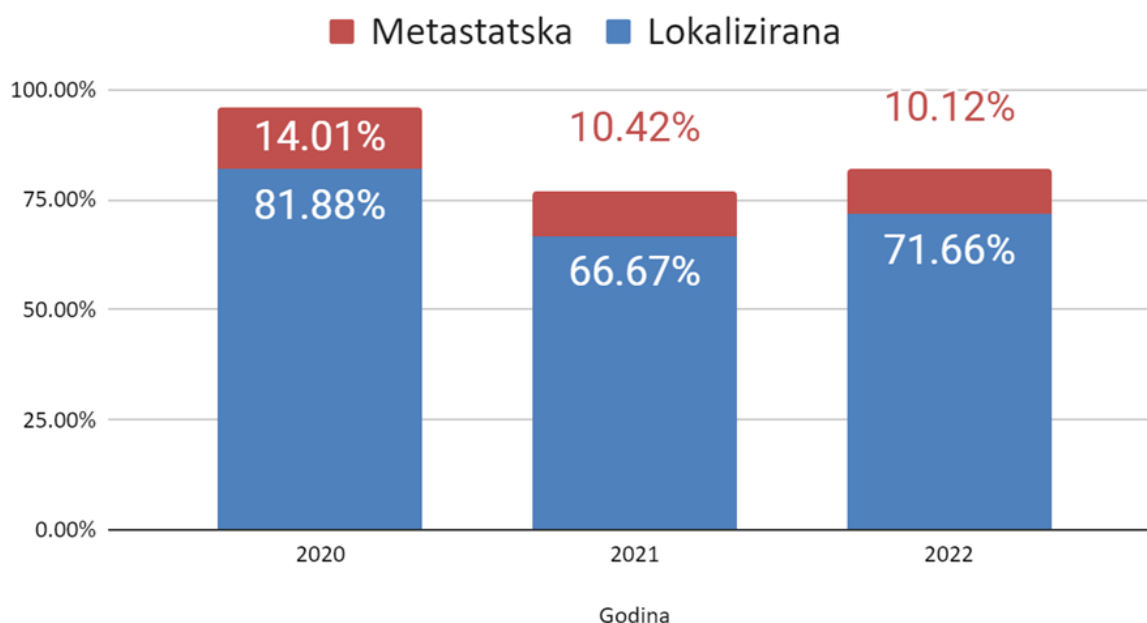


Slika 5. Broj radikalnih prostatektomija



Slika 6. Odluka za robotsku radikalnu prostatektomiju na MDT za pacijente koji idu na operativno liječenje

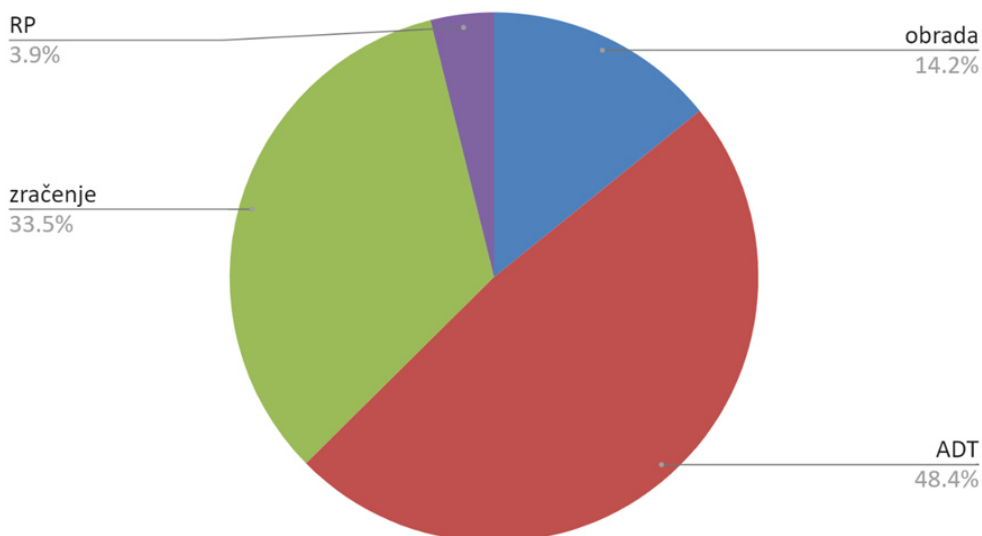
Udio metastatske bolesti kod novodijagnosticirani pri prvom pregledu na MDT-u je od 10-15% (slika 7). U posljednje vrijeme se znatno više koristi PET CT koji otkriva oligometastaze ili mHSPC pacijente s malim volumenom bolesti. Ovi bolesnici imaju veliku korist od multimodalnog liječenja za što MDT predstavlja izvrstan okvir.



Slika 7. Udio metastatske bolesti kod novodijagnosticiranih

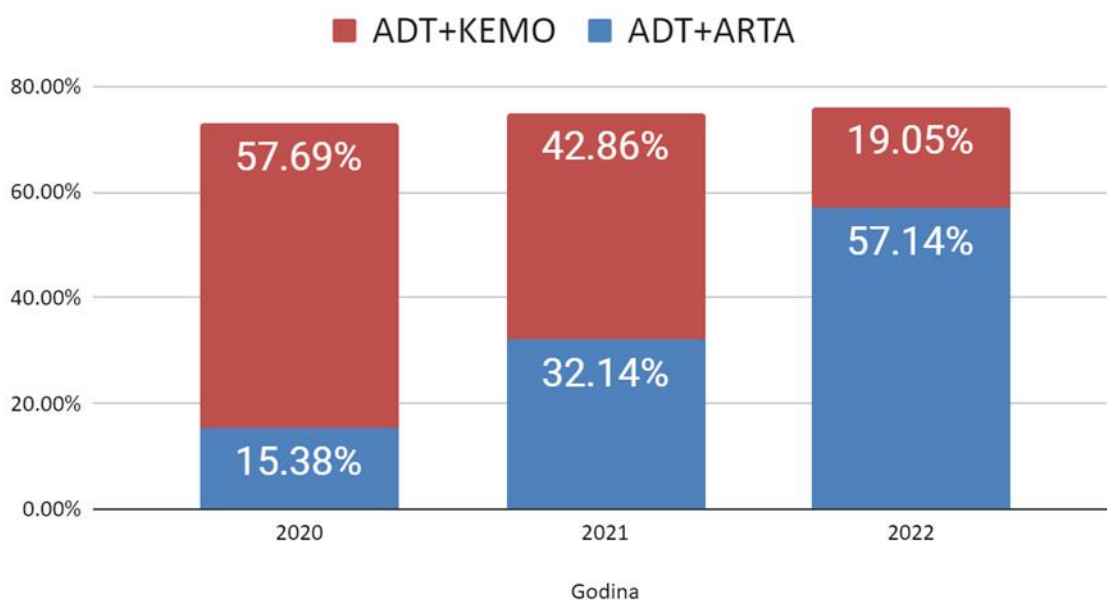
Kod bolesnika s novootkrivenom metastatskom bolesti uz osnovu koja kod gotovo svih uključuje hormonalnu terapiju danas se gotovo uvijek odlučujemo na dodatni modalitet liječenja. Kod odabranih ponekad i radikalna prostatektomija ima mjesto u liječenju, nerijetko kod oligometastatke bolesti dodatna radioterapija uz hormonalnu terapiju se preporučuje u skladu s najnovijim studijama. Također rijetko se primjenjuje kastracija kao monoterapije nego se koristi dodatno kemoterapija ili ARPI. Upravo intenzifikacija kastracije je najčešća odluka MDT-a za novootkrivenu metastatsku bolest (slika 8.).

Novootkrivena metastatska: Odluka 2020-2022 N=158



Slika 8. Izbor modaliteta liječenja novootkrivene metastatske bolesti

U skladu s novim spoznajama sve je veći udio ARTA terapije nauštrb kemoterapije kod bolesnika s metastatskim kastracijskim osjetljivim rakom prostate. Što se vidi u smanjenju korištenja kombinacije ADT+kemoterapija s 57.69% na 19.5% u razdoblju 2020.-2022. U istom razdoblju se povećala upotreba kombinacije ADT+ARTA (s 15.38% na 57.14%) (slika 9).



Slika 9 Izbor kombinacije za liječenje metastatskog kastracijski osjetljivog rak prostate

PREDNOSTI MULTIDISCIPLINARNOG TIMA

MDT je postao standard zbrinjavanju pacijenata s rakom prosta zbog svog utjecaja na kliničko odlučivanje, uklanjanja pristranosti, veće dosljednosti kliničkim smjernicama, poboljšanih ishoda liječenja i iskustva pacijenata te unaprjeđenja dijagnostike (73).

Primjerice, analiza nizozemskog registra za rak je pokazala da pacijenti s metastaskim rakom koji su obrađivani u MDT-ovima su se više odlučivali za kombinaciju kemoterapije i hormonalne terapiju nego za ADT monoterapiju (74). Proučavani pacijenti su potjecali iz 2016. godine, kada su kombinirane terapije za metastatski hormonski osjetljiv rak prostate (mHSPC) bili tek u istraživačkom fokusu. Ova analiza ukazuje na to da MDT-ovi olakšavaju primjenu novih terapijskih opcija kod pacijenata, što ima ključnu ulogu u napretku istraživanja, kao i u produženju preživljavanja bolesnika.

Retrospektivna analiza 1277 novo dijagnosticiranih pacijenata pod okriljem jednog centra je ukazala da se promijenila strategija liječenja nakon konzultacije MDT-a u usporedbi s konzultacijom samo urologa (75). Druga analiza je istaknula da se značajne promjene u liječenju karcinoma prostate najviše uočavaju u uznapredovalim fazama bolesti (76).

U pristupu pacijentima s lokaliziranim karcinomom niskog rizika i dijelu srednjeg rizika, smjernice preporučuju opservacijske strategije. Veća je vjerojatnost da će oni biti tako tretirani ako u pacijentovom zbrinjavanju sudjeluje MDT a ne samo jedan liječnik. To potvrđuje Tang sa suradnicima uspoređujući podatke svog centra za prostatu i SEER američke nacionalne baze podataka. Uz to, pacijenti s karcinomom visokog rizika s većom vjerojatnošću će biti podvrgnuti radikalnoj terapiji ako ih obrađuje MDT tim, nego kad su prepušteni individualnim liječnicima (77).

MDT-ovi također pružaju korist kada su u pitanju klinički ishodi pacijenata. Pacijenti koji su liječeni u MDT centrima imali su bolje preživljenje u usporedbi s onima iz registra SEER (78). Istraživanje je pokazalo da pacijenti koji su slijedili preporuke MDT-a za adjuvantnu radioterapiju ostvaruju bolje kliničke ishode, posebno u pogledu razdoblja bez biokemijskog recidiva (79). U uznapredovalom stadiju raka prostate (CRPC-u), MDT igra ključnu ulogu u produženju života pacijenata, što se odražava u

znatno dužem ukupnom preživljavanju u usporedbi s pacijentima bez MDT podrške (80).

Naposlijetku, MDT ima utjecaj i na dijagnostiku bolesti. Tim stručnjaka može pružiti dublje razumijevanje i interpretaciju rezultata magnetske rezonancije, što dovodi do preciznijih dijagnostičkih informacija (81).

ZAHVALE

Zahvaljujem mentoru prim.dr.sc. Tomislavu Kulišu na ustupljenim slikama i podacima, na stručnom vodstvu i pomoći pri osmišljavanju rada.

Zahvaljujem svojoj majci Ivani Šimi te bratu Jakovu na neprekidnoj podršci i ohrabrivanju tijekom mojih studijskih godina.

Također, hvala kolegama i prijateljima koji su sa svojom prisutnošću, savjetima, diskusijama i druženjima cijelo ovo vrijeme studiranja učinili znatno lakšim i ispunjenijim.

LITERATURA

1. Cancer Today [Internet]. [citirano 17. srpanj 2023.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Šekerija M, Bubanović L, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, Mikolaj L, i ostali. Osoblje Registra za rak Hrvatske i suradnici u izradi biltena: Croatian National Cancer Registry staff and technical associates [Internet]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-maligne-bolesti/>
3. Bell KJL, Del Mar C, Wright G, Dickinson J, Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 01. listopad 2015.;137(7):1749–57.
4. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *Sv. 91, BJU International*. 2003. str. 789–94.
5. DeSantis CE, Miller KD, Sauer AG, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for African Americans, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 01. svibanj 2019. [citirano 17. srpanj 2023.];69(3):211–33. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21555>
6. Karami S, Young HA, Henson DE. Earlier age at diagnosis: another dimension in cancer disparity? *Cancer Detect Prev* [Internet]. 2007. [citirano 17. srpanj 2023.];31(1):29–34. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17303347/>
7. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Sv. 13, Nature Reviews Urology*. Nature Publishing Group; 2016. str. 379–86.
8. Bhavsar A, Verma S. *Anatomic Imaging of the Prostate*. Sv. 2014, BioMed Research International. Hindawi Publishing Corporation; 2014.
9. 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 [Internet]. 2015. Dostupno na: www.ajsp.com
10. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. *Tumori muškog spolnog sustava*. U: *Klinička onkologija*. 3. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 189–200.
11. Prostate Cancer - CLASSIFICATION AND STAGING SYSTEMS - Uroweb [Internet]. [citirano 18. rujan 2023.]. Dostupno na: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/classification-and-staging-systems>
12. De Santis M, Gillessen S, Grummet J, Henry AM, Van Der Kwast TH, Van Leenders GJLH, i ostali. *EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG GUIDELINES ON PROSTATE CANCER*.
13. Van Poppel H, Albrecht T, Basu P, Hogenhout R, Collen S, Roobol M. Serum PSA-based early detection of prostate cancer in Europe and globally: past, present and future. *Nat Rev Urol*. 01. rujan 2022.;19(9):562–72.

14. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, Tammela TLJ, Zappa M, Nelen V, i ostali. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer(Figure presented.). *Eur Urol*. 01. srpanj 2019.;76(1):43–51.
15. Europska zdravstvena unija: probir raka [Internet]. [citirano 07. rujan 2023.]. Dostupno na: https://ec.europa.eu/commission/presscorner/detail/hr/ip_22_5562
16. Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality imaging of prostate cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 01. listopad 2019.;60(10):1350–8.
17. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, i ostali. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 13. listopad 2016.;375(15):1415–24.
18. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, i ostali. Patient-Reported Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 13. listopad 2016.;375(15):1425–37.
19. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, i ostali. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer — 29-Year Follow-up. *New England Journal of Medicine*. 13. prosinac 2018.;379(24):2319–29.
20. Mottet N, Van Den Bergh RCN, Briers E, Van Den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, i ostali. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. 2020.; Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j>.
21. Chang P, Wagner AA, Regan MM, Smith JA, Saigal CS, Litwin MS, i ostali. Prospective Multicenter Comparison of Open and Robotic Radical Prostatectomy: The PROST-QA/RP2 Consortium. *J Urol* [Internet]. 01. siječanj 2022. [citirano 29. srpanj 2023.];207(1):127–36. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34433304/>
22. Ramsay C, Pickard R, Robertson C, Close A, Vale L, Armstrong N, i ostali. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. *Health Technol Assess* [Internet]. 2012. [citirano 29. srpanj 2023.];16(41):1–313. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127367/>
23. Fossati N, Willemse PPM, Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Yuan CY, Briers E, i ostali. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol* [Internet]. 01. srpanj 2017. [citirano 29. srpanj 2023.];72(1):84–109. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/>
24. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, i ostali. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* [Internet]. lipanj 2006. [citirano 29. srpanj 2023.];7(6):472–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16750497/>
25. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, Cozzarini C, Gandaglia G, Fossati N, i ostali. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 10. prosinac 2014.;32(35):3939–47.

26. TJ W, KM J, MJ B, GL A, D C, T W, i ostali. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 01. studeni 2017. [citirano 29. srpanj 2023.];377(2). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28700844/>
27. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, i ostali. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One* [Internet]. 01. svibanj 2016. [citirano 31. srpanj 2023.];11(5). Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27171271/>
28. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol* [Internet]. studeni 2012. [citirano 01. kolovoz 2023.];51(8):963–74. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22966812/>
29. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 02. rujan 2019. [citirano 01. kolovoz 2023.];2019(9). Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011462.pub2/full>
30. Brand DH, Tree AC, Ostler P, van der Voet H, Loblaw A, Chu W, i ostali. Intensity-modulated fractionated radiotherapy versus stereotactic body radiotherapy for prostate cancer (PACE-B): acute toxicity findings from an international, randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 01. studeni 2019. [citirano 01. kolovoz 2023.];20(11):1531–43. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31540791/>
31. Widmark A, Gunnlaugsson A, Beckman L, Thellenberg-Karlsson C, Hoyer M, Lagerlund M, i ostali. Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 03. kolovoz 2019. [citirano 01. kolovoz 2023.];394(10196):385–95. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31227373/>
32. Jones CU, Hunt D, McGowan DG, Amin MB, Chetner MP, Bruner DW, i ostali. Radiotherapy and short-term androgen deprivation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 14. srpanj 2011. [citirano 01. kolovoz 2023.];365(2):107–18. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21751904/>
33. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, i ostali. 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* [Internet]. studeni 2010. [citirano 02. kolovoz 2023.];11(11):1066–73. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20933466/>
34. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, i ostali. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol* [Internet]. 01. srpanj 2017. [citirano 02. kolovoz 2023.];14(7):415–39. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28664931/>
35. Achard V, Panje CM, Engeler D, Zilli T, Putora PM. Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: Treatment Options. *Sv. 99, Oncology (Switzerland)*. S. Karger AG; 2021. str. 413–21.
36. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, i ostali. The diagnostic value of PET/CT imaging with the 68 Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer.

37. Freedland SJ, Humphreys EB, Leslie Mangold BA, Mario Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, i ostali. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy [Internet]. Dostupno na: <https://jamanetwork.com/>
38. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, i ostali. Prognostic Value of Biochemical Recurrence Following Treatment with Curative Intent for Prostate Cancer: A Systematic Review. Sv. 75, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2019. str. 967–87.
39. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Cumberbatch MG, De Santis M, i ostali. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II—2020 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer [Formula presented]. Sv. 79, *European Urology*. Elsevier B.V.; 2021. str. 263–82.
40. Denham JW, Kumar M, Gleeson PS, Lamb DS, Joseph D, Atkinson C, i ostali. Recognizing false biochemical failure calls after radiation with or without neo-adjuvant androgen deprivation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* [Internet]. 01. lipanj 2009. [citirano 02. kolovoz 2023.];74(2):404–11. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19176272/>
41. Francini E, Gray KP, Xie W, Shaw GK, Valença L, Bernard B, i ostali. Time of metastatic disease presentation and volume of disease are prognostic for metastatic hormone sensitive prostate cancer (mHSPC). *Prostate* [Internet]. 01. rujanj 2018. [citirano 07. kolovoz 2023.];78(12):889–95. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pros.23645>
42. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, i ostali. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 20. kolovoz 2015.;373(8):737–46.
43. Fizazi K, Tran NP, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, i ostali. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 01. svibanj 2019. [citirano 07. kolovoz 2023.];20(5):686–700. Dostupno na: <https://www.em-consulte.com/article/1290678>
44. Buelens S, Poelaert F, Dhondt B, Fonteyne V, De Visschere P, Ost P, i ostali. Metastatic burden in newly diagnosed hormone-naive metastatic prostate cancer: Comparing definitions of CHAARTED and LATITUDE trial. *Urol Oncol* [Internet]. 01. travanj 2018. [citirano 07. kolovoz 2023.];36(4):158.e13-158.e20. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29336978/>
45. Foster CC, Weichselbaum RR, Pitroda SP. Oligometastatic prostate cancer: Reality or figment of imagination? *Cancer* [Internet]. 01. veljača 2019. [citirano 07. kolovoz 2023.];125(3):340–52. Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.31860>
46. Reyes DK, Pienta KJ, Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* [Internet]. 13. travanj 2015. [citirano 07. kolovoz 2023.];6(11):8491–524. Dostupno na: <https://www.oncotarget.com/article/3455/text/>
47. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology* [Internet]. 1996. [citirano 12. kolovoz 2023.];47(3):402–4. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8633409/>
48. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: Effects on bone mineral density and body composition. *Journal of Clinical Oncology*. 2004.;22(13):2546–53.

49. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 26. travanj 1999.;
50. Vrdoljak E, Belac Lovasić I, Kusić Z, Gugić D, Juretić Antonio. *Terapija u onkologiji. U: Klinička onkologija*. 3. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 48–109.
51. Marchioni M, Di Nicola M, Primiceri G, Novara G, Castellan P, Paul AK, i ostali. New Antiandrogen Compounds Compared to Docetaxel for Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer: Results from a Network Meta-Analysis. *J Urol [Internet]*. 01. travanj 2020. [citirano 28. kolovoz 2023.];203(4):751–9. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31689158/>
52. Sathianathen NJ, Koschel S, Thangasamy IA, Teh J, Alghazo O, Butcher G, i ostali. Indirect Comparisons of Efficacy between Combination Approaches in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Sv. 77, European Urology*. Elsevier B.V.; 2020. str. 365–72.
53. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, i ostali. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. *Lancet [Internet]*. 30. travanj 2022. [citirano 28. kolovoz 2023.];399(10336):1695–707. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35405085/>
54. Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, Roubaud G, McDermott RS, Flechon A, i ostali. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. https://doi.org/10.1200/JCO20213915_suppl5000. 28. svibanj 2021.;39(15_suppl):5000–5000.
55. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, i ostali. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 24. ožujak 2022.;386(12):1132–42.
56. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, Fisher DJ, Rydzewska LH, Vale CL, i ostali. Prostate Radiotherapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A STOPCAP Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*. 01. srpanj 2019.;76(1):115–24.
57. Deek MP, Van der Eecken K, Sutera P, Deek RA, Fonteyne V, Mendes AA, i ostali. Long-Term Outcomes and Genetic Predictors of Response to Metastasis-Directed Therapy Versus Observation in Oligometastatic Prostate Cancer: Analysis of STOMP and ORIOLE Trials. *J Clin Oncol [Internet]*. 2022.;40:3377–82. Dostupno na: https://doi.org/10.1200/JCO20213915_suppl5000
58. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Sv. 140, Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2013. str. 223–38.
59. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, i ostali. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Annals of Oncology*. 01. rujanj 2020.;31(9):1119–34.
60. Fizazi K, Gillessen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. *Annals of Oncology*. 01. lipanj 2023.;34(6):557–63.

61. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of Continued Testicular Suppression in Hormone-Refractory Prostate Cancer. 1993.
62. Overview of the treatment of castration-resistant prostate cancer (CRPC) - UpToDate [Internet]. [citirano 28. kolovoz 2023.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-castration-resistant-prostate-cancer-crpc?search=crpc&source=search_result&selectedTitle=1~71&usage_type=default&display_rank=1#H3673820943
63. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic [Internet]. Dostupno na: <https://www.science.org>
64. Graff JN, Alumkal JJ, Drake CG, Thomas G V, Redmond WL, Farhad M, i ostali. Early evidence of anti-PD-1 activity in enzalutamide-resistant prostate cancer [Internet]. Sv. 7. Dostupno na: www.impactjournals.com/oncotarget
65. Buck SAJ, Koolen SLW, Mathijssen RHJ, de Wit R, van Soest RJ. Cross-resistance and drug sequence in prostate cancer. *Drug Resistance Updates*. 01. svibanj 2021.;56.
66. de Wit R, de Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C, i ostali. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 26. prosinac 2019.;381(26):2506–18.
67. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, i ostali. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 29. srpanj 2010.;363(5):411–22.
68. Valdagni R, Albers P, Bangma C, Drudge-Coates L, Magnani T, Moynihan C, i ostali. The requirements of a specialist Prostate Cancer Unit: A discussion paper from the European School of Oncology. *Eur J Cancer*. siječanj 2011.;47(1):1–7.
69. European Cancer Centre Certification Programme | Annual Reports [Internet]. [citirano 29. kolovoz 2023.]. Dostupno na: <https://ecc-cert.org/annual-report-2/annual-reports/>
70. Almatar A, Wallis CJD, Herschorn S, Saskin R, Kulkarni GS, Kodama RT, i ostali. Effect of radical prostatectomy surgeon volume on complication rates from a large population-based cohort. *Journal of the Canadian Urological Association*. 01. veljača 2016.;10(1-2February):45–9.
71. Leow JJ, Leong EK, Serrell EC, Chang SL, Gruen RL, Png KS, i ostali. Systematic Review of the Volume–Outcome Relationship for Radical Prostatectomy. Sv. 4, *European Urology Focus*. Elsevier B.V.; 2018. str. 775–89.
72. Brausi M, Hoskin P, Andritsch E, Banks I, Beishon M, Boyle H, i ostali. ECCO Essential Requirements for Quality Cancer Care: Prostate cancer. Sv. 148, *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. Elsevier Ireland Ltd; 2020.
73. Shore ND, Morgans AK, El-Haddad G, Srinivas S, Abramowitz M. Addressing Challenges and Controversies in the Management of Prostate Cancer with Multidisciplinary Teams. Sv. 17, *Targeted Oncology*. Adis; 2022. str. 709–25.
74. Creemers SG, Van Santvoort B, van den Berkmortel FWPJ, Kiemeneij LA, van Oort IM, Aben KKH, i ostali. Role of multidisciplinary team meetings in implementation of chemohormonal therapy in metastatic prostate cancer in daily practice. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*

- 2022 26:1 [Internet]. 07. srpanj 2022. [citirano 30. kolovoz 2023.];26(1):133–41. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41391-022-00556-z>
75. Guy D, Ghanem G, Loblaw A, Buckley R, Persaud B, Cheung P, i ostali. Diagnosis, referral, and primary treatment decisions in newly diagnosed prostate cancer patients in a multidisciplinary diagnostic assessment program. *Journal of the Canadian Urological Association*. 01. travanj 2016.;10(3-4April):120–5.
 76. Rao K, Manya K, Azad A, Lawrentschuk N, Bolton D, Davis ID, i ostali. Uro-oncology multidisciplinary meetings at an Australian tertiary referral centre - Impact on clinical decision-making and implications for patient inclusion. *BJU Int*. 01. studeni 2014.;114(S1):50–4.
 77. Tang C, Hoffman KE, Allen PK, Gabel M, Schreiber D, Choi S, i ostali. Contemporary prostate cancer treatment choices in multidisciplinary clinics referenced to national trends. *Cancer*. 01. veljača 2020.;126(3):506–14.
 78. Leonard Gomella BG, Lin J, Hoffman-Censits J, Dugan P, Guiles F, Lallas CD, i ostali. Multidisciplinary Care Enhancing Prostate Cancer Care Through the Multidisciplinary Clinic Approach: A 15-Year Experience. 2010.
 79. Knipper S, Sadat-Khonsari M, Boehm K, Mandel P, Budäus L, Steuber T, i ostali. Impact of Adherence to Multidisciplinary Recommendations for Adjuvant Treatment in Radical Prostatectomy Patients With High Risk of Recurrence. *Clin Genitourin Cancer*. 01. travanj 2020.;18(2):e112–21.
 80. Zhu S, Chen J, Ni Y, Zhang H, Liu Z, Shen P, i ostali. Dynamic multidisciplinary team discussions can improve the prognosis of metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate*. 01. kolovoz 2021.;81(11):721–7.
 81. Li JL, Phillips D, Towfighi S, Wong A, Harris A, Black PC, i ostali. Second-opinion reads in prostate MRI: added value of subspecialty interpretation and review at multidisciplinary rounds. *Sv. 47, Abdominal Radiology*. Springer; 2022. str. 827–37.

ŽIVOTOPIS

Rođen sam u Zagrebu 14.2.1996. Pohađao sam Osnovnu Waldorfsku školu u Zagrebu te poslije opću VII. gimnaziju u Zagrebu. Maturirao sam s odličnim uspjehom, a poslije srednje škole sam proveo godinu dana u Beču, u Austriji učeći njemački jezik koji sada tečno govorim. U Austriji sam stekao b2 diplomu iz njemačkog jezika od Österreichische Orientgesellschaft-a. Upisao sam Medicinski fakultet u Zagrebu 2016. godine te dobio Dekanovu nagradu za postignut uspjeh u prvoj godini studiranja. Tijekom studija sam dvije godine bio demonstrator na Katedri za anatomiju, te jednu godinu na Katedri za patofiziologiju. Uz njemački, govorim tečno engleski te znam osnove francuskog jezika.