

# Multimodalno liječenje bolesnika s karcinomom prostate

---

**Došen, Josip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2024**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:084069>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Josip Došen

MULTIMODALNO LIJEČENJE BOLESNIKA S KARCINOMOM PROSTATE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Josip Došen

MULTIMODALNO LIJEČENJE BOLESNIKA S KARCINOMOM PROSTATE

Diplomski rad

Rijeka, 2024.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Dean Markić, dr. med

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_ , pred povjerenstvom u sastavu:

1. izv.prof.dr.sc. Romano Oguić, dr.med.
2. doc.prim.dr.sc. Stanislav Sotošek, dr.med.
3. izv.prof.dr.sc. Josip Španjol, dr.med.

Rad sadrži 33 stranice, 1 sliku, 4 tablice, 37 literaturnih navoda.

*Hvala mentoru izv.prof.dr.sc. Deanu Markiću, dr.med na pruženoj pomoći i strpljenju prilikom izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojim roditeljima posebice majci Ljiljani na bezuvjetnoj ljubavi i potpori tijekom mog studiranja ovih šest godina. Hvala i ocu Josipu na potpori i razumijevanju.*

*Hvala cijeloj obitelji Dujmović posebno prijatelju Domagoju na nesebičnoj pomoći i podršci tijekom mog studiranja.*

*Hvala kolegama, prijateljima i prijateljicama Mariji i Tei koje su bile dio mog studentskog života.*

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
1.1. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI .....	1
1.2. ANATOMIJA PROSTATE .....	2
1.3. FUNKCIJA PROSTATE .....	4
1.4. HISTOPATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA RAKA PROSTATE .....	4
1.5. RANO OTKRIVANJE I DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE .....	7
2. SVRHA RADA .....	9
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	10
3.1. MULTIMODALNI PRISTUP PACIJENTU S LOKALIZIRANIM I LOKALNO UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PROSTATE .....	10
3.1.1. AKTIVAN NADZOR .....	11
3.1.2. RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA .....	12
3.1.3. RADIOTERAPIJA KAO DIO MULTIMODALNOG LIJEČENJA .....	13
3.1.4. BRAHITERAPIJA .....	15
3.2. MULTIMODALNI PRISTUP KLINIČKI UZNAPREDOVALOM/REGIONALNO PROŠIRENOM RAKU PROSTATE .....	16
3.2.2. RADIOTERAPIJA .....	17
3.2.3. NEOADJUVANTNA ADT .....	18
3.3. MULTIMODALNI PRISTUP BOLESNIKU S METASTATSKIM RAKOM PROSTATE .....	19
4. RASPRAVA .....	21
5. ZAKLJUČAK .....	23
6. SAŽETAK .....	24
7. SUMMARY .....	25
8. LITERATURA .....	26
9. ŽIVOTOPIS .....	33

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

CZ- engl. central zone (hrv. centralna zona)

TZ- engl. transitional zone (hrv. tranzicijska zona)

PZ- engl. peripheral zone (hrv. periferna zona)

PSA- engl. prostate- specific antigen (hrv. prostata specifični antigen)

DHT- engl. dihydrotestosterone (hrv. dihidrotestosteron)

NE- engl. neoeocrine cells (hrv. neuroendokrine stanice)

AR- engl. androgen receptor (hrv. androgeni receptor)

ISUP- engl. The international Society of Urological Pathology (hrv. Međunarodno Društvo Urološke Patologije)

EAU- engl. European Association of Urology (hrv. Europsko urološko udruženje)

BCR- engl. biochemical recurrence (hrv. biokemijski recidiv)

EBRT- engl. external beam radiation therapy (hrv. terapija vanjskim snopom zračenja)

NCCN- engl. The National Comprehensive Cancer Network (hrv. Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak)

ADT- engl. androgen deprivation therapy (hrv. terapija deprivacije androgena)

RP- engl. radical prostatectomy (hrv. radikalna prostatektomija)

PN- engl. preoperative normogram (hrv. preoperativni normogram)

ePLND- engl. elective pelvic lymph node dissection (hrv. elektivna disekcija limfnih čvorova zdjelice)

IMRT- engl. intensity-modulated radiation therapy (hrv. radioterapija moduliranog intenziteta)

IGRT- engl. image-guided radiation therapy (hrv. slikovno vođena radioterapija)

3D CRT- engl. three dimensional conformal radiation therapy (hrv. trodimenzionalna konformna radioterapija)

SBRT- engl. stereotactic body radiation therapy (hrv. stereotaktična radioterapija)

TRUS- engl. transrectal ultrasound (hrv. transrektalni ultrazvuk)

LDR-BT- engl. low dose rate brachytherapy (hrv. brahiterapija niske brzine doze)

HDR-BT- engl. high dose rate brachytherapy (hrv. brahiterapija velike brzine doze)

TURP- engl. transurethral resection of the prostate (hrv. transuretralna resekcija prostate)

VMAT- engl. volumetric modulated arc therapy (hrv. volumetrijski modulirana lučna terapija)

CTV- engl. clinical target volume (hrv. klinički ciljni volumen)

LT- engl. local therapy (hrv. lokalna terapija)



## 1. UVOD

### 1.1. EPIDEMIOLOGIJA I RIZIČNI ČIMBENICI

Rak prostate drugi je po učestalosti karcinom među muškom populacijom u svijetu stoga predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem. Godišnje se na globalnoj razini zabilježi 1,4 milijuna novootkrivenih bolesnika s rakom prostate te 397 000 smrtni, što ovu bolest svrstava na četvrto mjesto prema incidenciji, a na osmo mjesto prema smrtnosti među malignim neoplazmama kod muškaraca. Međunarodna agencija za istraživanje raka (IARC- International Agency for Research on Cancer) u svojim je istraživanjima objavila kako incidencija raka prostate varira s obzirom na geografski položaj. Najviša incidencija bilježi se u Europi (32,2%), potom Aziji (26,3%), Sjevernoj Americi (17,4%), Latinskoj Americi i Karibima (15,4%), dok Afrika i Oceanija bilježe incidenciju manju od 10% (1). U Republici Hrvatskoj, rak prostate je najčešće dijagnosticirana maligna novotvorina u muškoj populaciji s ukupnim udjelom od oko 19% u ukupnom broju svih bolesnika s rakom (2). U 2022. godini u Hrvatskoj je zabilježeno 3 247 novih bolesnika i 908 smrti, što čini 6,6% smrti od raka prostate. Usporedbom Hrvatske i Europe dolazimo do zaključka kako Hrvatska ima višu incidenciju i mortalitet u usporedbi sa europskim prosjekom. Dobno standardizirana stopa incidencije za Europu iznosi 59,9/100 000, dok za Hrvatsku iznosi 69,5/100 000, dobno standardizirana stopa mortaliteta za Europu je 11,2/100 000, a za Hrvatsku 15,5/100 000. Veća incidencija i veći mortalitet od europskog prosjeka ukazuju na potrebu poboljšanja dijagnostike, liječenja i skrbi za pacijente s rakom prostate (1).

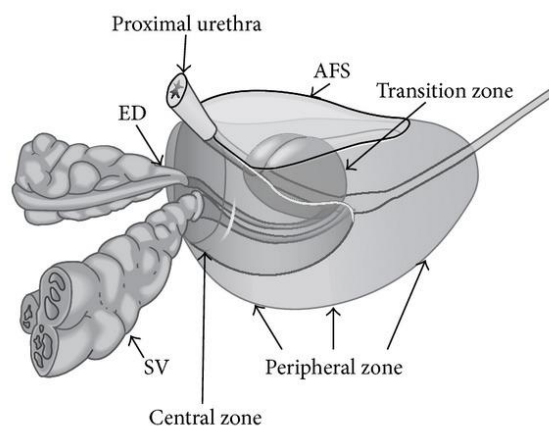
Rak prostate, maligna je promjena koja ima jednu od najvećih povezanosti sa dobi u usporedbi sa ostalim malignim oboljenjima. Klinička dijagnostika tj. klinička potvrda da se radi o raku prostate rijetko se pojavljuje u pacijenata mlađih od 40 godina. Nakon četrdesete godine incidencija znatno raste, a svoj vrhunac doživljava između 65 i 74 godine (3). Pozitivna obiteljska anamneza je osim dobi važan čimbenik rizika u nastajanju raka prostate. Osobe koje

u obiteljskoj anamnezi imaju pojavu raka prostate (očevi, braća) imaju 2,5 puta veći rizik od obolijevanja, a što je više članova u obitelji bolesno, rizik je veći (4). Osim dva navedena najizraženija rizična čimbenika, etnička pripadnost čini još jedan od mogućih rizičnih čimbenika za razvoj raka prostate. U populaciji Afroamerikanaca bilježi se povišena incidencija raka prostate u odnosu na bijelu populaciju, također bolest se javlja u ranijoj dobi i ima agresivniji tijek. Osim viših stopa incidencije, dob početka bolesti kod muškaraca Afroamerikanaca je ranija nego kod usporednih skupina. U istraživanju koje je obuhvatilo preko 12 000 bolesnika, 8,3 posto pripadnika crne rase i 3,3 posto bijelih muškaraca bilo je mlađe od 50 godina. Mnoge studije pokazale su kako Afroamerikanci također imaju višu razinu PSA u serumu, imaju lošije rezultate prema Gleason score-u te imaju uznapredovaliji stadij bolesti u vrijeme dijagnoze. Kao jedan od mogućih uzroka ove razlike pretpostavlja se lošija zdravstvena skrb i nerazvijen zdravstveni sustav (3).

## 1.2. ANATOMIJA PROSTATE

Prostata je čvrsta žljezdana struktura u obliku kestena smještena uz dno mokraćnog mjehura iza stidne kosti, a ispred završnog dijela debelog crijeva. Izlučuje rijetku, blago alkalnu tekućinu koja je sastavni dio sjemene tekućine. Prostata se sastoji od dva tipa tkiva, a to su žljezdano i stromalno (glatko mišićno) tkivo. Izlučevine iz prostate, sjemenovoda i sjemenih mjehurića prazne se u prostatični dio uretre (tj. dio uretre koji prolazi kroz prostatu); svaka od ovih struktura doprinosi sastavu sjemene tekućine (5). Prostata je podijeljena u četiri regije, središnju zonu (CZ), prijelaznu zonu (TZ), perifernu zonu (PZ) i prednju fibromuskularnu stromu (Slika 1), a sastoji se od vrha, baze i prednje, stražnje, i infero-lateralne površine. Za lakše razumijevanje anatomskih odnosa možemo si pomoći tako da zamislimo da je vrh prostate donja trećina prostate, sredina prostate je srednja trećina prostate, a baza je gornja trećina prostate odmah ispod mokraćnog mjehura. Periferna zona sastoji se od oko 70% žljezdanog tkiva, a proteže se od baze do vrha duž stražnje površine i okružuje distalnu uretru. Ova zona

je važna zato što su u njoj karcinom, kronični prostatitis i postupalna atrofija relativno češći nego u ostalim zonama. Periferna zona histološki sadrži brojne duktalne i acinarne elemente s rijetko isprepletenim glatkim mišićima. Središnja zona nalazi se na dnu prostate između periferne i prijelazne zone i čini približno 25% žljezdanog tkiva. To je stožasta struktura koja okružuje ejakulacijske kanale i sužava se do vrha na verumontanumu (sjemenski kolikulus). Verumontanum je uzdužni mukozni nabor koji tvori eliptični segment prostatične uretre, označavajući točku gdje ejakulacijski kanali ulaze u uretru. Prijelazna zona čini samo 5% žljezdanog tkiva i sastoji se od dva mala lobula žljezdanog tkiva koji okružuju proksimalnu prostatičnu uretru neposredno iznad sjemenskog kolikulusa. To je dio žljezdanog tkiva koji se povećava zbog benigne hiperplazije prostate. Ova hiperplazija ne zahvaća perifernu zonu kada se pojavi. Prednja fibromuskularna stroma tvori konveksitet prednje vanjske površine i ne sadrži žljezdano tkivo nego se umjesto toga sastoji od fibroznih i glatkih mišićnih elemenata. Apikalna polovica ovog područja bogata je poprečno-prugastim mišićima koji se stapaju sa prostatom i mišićem dijafragme zdjelice. Kako se proteže lateralno i posteriorno, stanji se i oblikuje fibroznu kapsulu koja okružuje prostatu. Iako termin "kapsula" postoji u literaturi, postoje oprečna mišljenja o postojanju prave kapsule. Prednja fibromuskularna stroma odvojena je od pubične simfize Santorinijevim venskim pleksusom (drenira dorzalne vene penisa) i nešto ligamentarnog/fibroadipoznog tkiva u Retziusovu prostoru (6).



Slika 1. Anatomske regije prostate (6)

### 1.3. FUNKCIJA PROSTATE

Prostata ima različite funkcije, neke od njih su: proizvodnja tekućine koja zajedno sa ostalim sekretima uz spermije iz testisa čini sjemenu tekućinu, zatvaranje uretre do mokraćnog mjehura tijekom ejakulacije, zatvaranje sjemenih mjehura tijekom mokrenja i metabolizam hormona.

Dio sjemene tekućine proizvodi se u prostati, a zajedno sa spermijima iz testisa, tekućinom iz sjemenih mjehurića i sekretima bulbouretralne žlijezde čini sjemenu tekućinu ili ejakulat. Sekret prostate važan je za pravilno gibanje i preživljavanje spermija, a time i za plodnost muškaraca. Tekućina je rijetke konzistencije, mliječno bjelkasta, sadrži mnogo enzima kao što je antigen specifičan za prostatu (PSA). Ovaj enzim čini sjemenu tekućinu rjeđom. Hormonu slična tvar spermin osigurava pokretljivost spermija.

Tijekom ejakulacije prostata i mišić sfinkter mokraćnog mjehura zatvaraju uretru do mokraćnog mjehura kako bi spriječili ulazak sjemena u mokraćni mjehur. Također tijekom mokrenja mišići središnje zone prostate zatvaraju kanale prostate tako da urin ne može ući u njih.

Dihidrotestosteron (DHT) je biološki aktivan oblik muškog spolnog hormona testosterona koji se također proizvodi u prostati (7).

### 1.4. HISTOPATOLOGIJA I KLASIFIKACIJA RAKA PROSTATE

Rak prostate najprije se odnosi na maligne promjene epitela stoga se klasificira kao karcinom. Također postoje rjeđi tipovi raka prostate porijekla mezenhima (sarkomi) i limfomi. Periferno žljezdano tkivo prostate najčešće je zahvaćeno neoplastičnim promjenama. Epitel prostate čine luminalne, bazalne i neuroendokrine stanice (NE). Zadaća epitelnih luminalnih stanica je eksprimiranje androgenih receptora (AR), prekrivanje unutarnje površine kanalića prostate te izlučivanje prostatične tekućine i glikoproteina PSA. Epitelne luminalne stanice okružene su bazalnim stanicama koje produciraju proteine koji služe za proizvodnju tekućine i formiranje

bazalne membrane acinusa koja ih odvaja od strome prostate. Bazalne stanice isprepletene su neuroendokrinim (NE) stanicama. Oba tipa bazalnih i NE stanica imaju nedostatak AR i stoga nisu ovisni o testosteronu ili androstenedionu. Fibroblasti, glatki mišići i infiltrirajuće imunološke stanice spajaju se u stromu prostate. Oko 90–95% karcinoma prostate su acinarni adenokarcinomi koji nastaju iz perifernog žljezdanog dijela prostate. Histološka dijagnoza postavlja se procjenom gubitka okolnih bazalnih stanica, gubitka normalne žljezdane arhitekture, uključujući poremećaj epitelno-stromalne bazalne membrane i atipije jezgara luminalnih stanica. Agresivnost adenokarcinoma ovisi o stupnju diferencijacije na histološkom nalazu. Stupanj diferencijacije ocjenjuje se korištenjem Gleason zbroja. Kako bi ocijenio diferencijaciju stanica, patolog upotrebljava Gleasonovu ljestvicu gdje 1 predstavlja dobro diferenciran karcinom, a 5 slabo diferenciran karcinom. Kada se zbroje dvije najčešće populacije stanica, one daju Gleasonov zbroj kojem je raspon od 2 do 10. Godine 2014. Međunarodno društvo za urološku patologiju (ISUP) objavilo je dopunske smjernice i revidirani sustav ocjenjivanja raka prostate (8). Ukinut je Gleason 1 i 2, a 3 je postao najniža ocjena. Usvojena je i nova klasifikacija karcinoma prostate s gradusnim skupinama. Gleasonov zbroj podijeljen je u pet skupina pa je tako zbroju Gleasonovih ocjena 6 dodijeljen ISUP stupanj 1, zbroju 7 ISUP stupanj 2 i 3, zbroju 8 ISUP stupanj 4. Najvišim Gleason zbrojevima 9 i 10 dodijeljen je ISUP stupanj 5 (tablica 1) (9).

*Tablica 1. Podjela karcinoma prostate s obzirom na grupu rizika, gradusnu skupinu i Gleason zbroj. (9)*

Rizik	Gradusna skupina	Gleason zbroj
Nizak/Vrlo nizak	Gradus grupa 1	≤ 6
Umjeren/Srednji	Gradus grupa 2	7 (3+4)
	Gradus grupa 3	7 (4+3)
Visok/Vrlo visok	Gradus grupa 4	8

	Gradus grupa 5	9-10
--	----------------	------

Kako bi se odredio stadij karcinoma prostate, koristimo se TNM klasifikacijom iz 2017. godine (tablica 2). Kod ove klasifikacije oznaka T govori o veličini primarnog tumora koja se može već definirati prilikom digitorektalnog pregleda. Oznaka N sugerira zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova tumorom. M označava postojanje udaljenih metastaza. Histopatološkim pregledom također možemo utvrditi i patološki TNM koji uglavnom korelira s kliničkom klasifikacijom (10).

*Tablica 2. TNM klasifikacija karcinoma prostate. (10)*

Primarni tumor (T)	
<b>Tx</b>	tumor se ne može odrediti
<b>T0</b>	nema dokaza primarnog tumora
<b>T1</b>	tumor je premalen da bi se vidio na slikovnim pretragama ili palpiraao tijekom pregleda prostate
<b>T1a</b>	slučajni histološki nalaz u manje od 5% tkiva dobivena trasuretralnom resekcijom prostate
<b>T1b</b>	slučajni histološki nalaz u više od 5% tkiva dobivena TURP-om
<b>T1c</b>	tumor potvrđen biopsijom u jednom ili oba režnja
<b>T2</b>	palpabilan tumor ograničen na prostatu
<b>T2a</b>	tumor zahvaća do polovice jednog režnja prostate
<b>T2b</b>	tumor zahvaća više od polovice jednog režnja prostate
<b>T2c</b>	tumor zahvaća oba režnja prostate
<b>T3</b>	tumor probija kapsulu prostate
<b>T3a</b>	tumor se širi izvan kapsule prostate
<b>T3b</b>	tumor zahvaća sjemene mjehuriće

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

Ako karcinom velikom mjerom utječe na kvalitetu života pacijenta, a može dovesti i do smrtnog ishoda, onda ga karakteriziramo kao klinički značajan karcinom. Bitno nam je ustanoviti razliku je li karcinom klinički značajan ili ne kako bi znali odrediti terapiju i pristup u liječenju. Kada imamo pacijenta sa klinički neznčajnim karcinomom prostate njega ne liječimo aktivno, već ga pratimo i vršimo aktivni nadzor (11).

#### 1.5. RANO OTKRIVANJE I DIJAGNOSTIKA KARCINOMA PROSTATE

Pacijenti u vrijeme postavljanja dijagnoze obično nemaju izraženije kliničke manifestacije. „Ponašanje“ raka prostate može se kretati od asimptomatskog, mikroskopskog, dobro diferenciranog tumora koji vjerojatno neće postati klinički značajan pa sve do pregledom otkrivenog simptomatskog, agresivnog raka visokog stupnja koji uzrokuje udaljene metastaze

i izaziva smrt (12). Pacijenti u anamnezi najčešće ne navode nikakve simptome, ali ako simptomi postoje onda se oni manifestiraju kroz smetnje u donjem urinarnom traktu. Tu spadaju simptomi poput nesavladive potrebe za mokrenjem (urgencija), učestalog mokrenja noću (nikturija), oslabljenog mlaza urina, isprekidanog mokrenja i makrohematurija. Ovi simptomi mogu biti znak benigne hiperplazije prostate, ali također i znak uznapredovale bolesti tj. uznapredovalog karcinoma prostate. U malom broju pacijenti se javljaju sa sistemskim simptomima u vidu gubitka tjelesne težine, letargije, bolova u kostima. Ako prilikom digitorektalnog pregleda ustanovimo prisustvo asimetrije, induracije ili čvora moramo poslati pacijenta na daljnju dijagnostičku obradu (13). U trenutku kada se postavi dijagnoza 78% bolesnika ima lokalizirani karcinom, zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova prisutna je u 12%, a 6% ima udaljene metastaze (12).

Otkako je otkriven prostata specifični antigen (PSA), otvorena je mogućnost da se rak prostate dijagnosticira još u ranoj fazi kada postoji visoka stopa izlječenja. PSA je proteaza, nju gotovo isključivo u tijelu luči prostata. Ovaj parametar odlikuje visoka senzitivnost, ali ne isto takva specifičnost pošto PSA može biti povišen u raznim benignim stanjima kao što su upalne promjene prostate i benigne hiperplazije. PSA test radi se iz seruma, njegov probir našao se široko u kliničkoj primjeni. Proširenost u primjeni dovela je do pojmova prekomjernog dijagnosticiranja (engl. overdiagnosis) i prekomjernog liječenja (engl. overtreatment) što dovodi do nepotrebnog troška i opterećenja zdravstvenih sustava (13).

Povišeni PSA i/ili opipljiva tumorska tvorba pri digitorektalnom pregledu pokreću dijagnostički postupak, a konačna dijagnoza karcinoma potvrđuje se patohistološkim pregledom bioptata. Kada se odlučuje o uzimanju uzorka biopsijom preporučeno je prethodno obaviti magnetnu rezonanciju prostate koja može otkriti sumnjive lezije prostate koje se onda iskazuju PIRADS sistemom od 1 do 5 gdje PI-RADS 1 označava nisku vjerojatnost prisustva zloćudnosti, a PI-RADS 5 označava veoma visok rizik od prisutnosti maligne promjene. Kod pacijenata kod kojih



postoje pozitivni nalazi na magnetskoj rezonanciji (PI-RADS  $\geq 3$ ), a ako pacijent prethodno nije bio na biopsiji, rade se ciljane i shematske biopsije. Ciljana biopsija izvodi se u područjima promjena ustanovljenim na MR-u dok se shematska radi kako bi se otklonila mogućnost skrivenih lezija (14). Hodge et al 1989. prvi je uveo sekstantsku metodu bioptiranja (15). Uzima se 6 bioptata, četiri iz periferne zone, a dvije iz tranzicijske zone prostate (16). Također tri bioptata su uzeta s jedne, a tri s druge strane. Kada magnetskom rezonancijom dobijemo pozitivne rezultate (PI-RADS  $\geq 3$ ) preporuča se učiniti kombinacija ciljane i shematske biopsije. Korištenjem MRI slike provodi se ciljana biopsija na svim sumnjivim područjima koja su slikovno dokazana što povećava šanse za točniju dijagnostiku i pravilno određivanje stadija bolesti. Kod negativnih rezultata MRI- a (PI-RADS  $\leq 2$ ), a ako PSA nije povišen, u dogovoru s pacijentom odgađa se biopsija. Biopsija se može raditi transperinealnim ili transrektalnim putem (14).

## 2. SVRHA RADA

Multimodalno liječenje podrazumijeva kombiniranje dva ili više modaliteta koji ciljaju na različite aspekte bolesti. Ono obuhvaća sinkroniziranu primjenu farmakoloških i nefarmakoloških postupaka uz integriranje pacijenta u proces samog liječenja čime se postiže sinergija svih navedenih čimbenika, a samim time bolji i prihvatljiviji ishodi liječenja (17). Cilj multimodalne terapije je preklapanje više opcija liječenja kako bi se poboljšali dugoročni ishodi smanjenjem lokalnog tumora i eradikacijom mikrometastaza (18). U ovom radu bit će prikazane metode liječenja karcinoma prostate te kako njihovo kombiniranje uz sveobuhvatan pristup pacijentu utječe na krajnje rezultate liječenja i stopu izlječenja.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. MULTIMODALNI PRISTUP PACIJENTU S LOKALIZIRANIM I LOKALNO UZNAPREDOVALIM KARCINOMOM PROSTATE

Glavna razlika koja nam pomaže odrediti je li karcinom lokaliziran ili se nalazi u uznapredovanoj fazi jest intaktnost kapsule prostate. Pod lokaliziranim karcinomom podrazumijevamo tumore čije je tkivo ograničeno na prostatu dok su uznapredovali karcinomi oni kod kojih je došlo do probijanja kapsule i nastanka metastaza u regionalnim limfnim čvorovima.

Početna skrb kod muškaraca sa novo dijagnosticiranim karcinomom prostate treba razmotriti prirodni tijek same bolesti i svrstati bolest prema riziku od progresije, diseminacije i potencijalno fatalnog ishoda. Početna procjena mora uključivati digitorektalni pregled, serumski prostata specifični antigen (PSA) prije ikakvog liječenja. Također treba odrediti i Gleason zbroj u početnoj biopsiji. Europsko urološko društvo (EAU) koristi trostupanjski sustav za određivanje rizika od BCR (biokemijskog recidiva bolesti) nakon radikalne prostatektomije koji je prikazan u tablici 3. (19).

*Tablica 3. Grupe rizika kod bolesnika s karcinomom prostate (19)*

Nizak rizik	Srednji rizik	Visoki rizik	
PSA $\leq 10$ ng/mL Gleason zbroj $\leq 6$ T1-T2a	PSA 10 do 20 ng/mL Gleason zbroj 7 T2b	PSA $>20$ ng/mL Gleason zbroj 8-10 $\geq T2c$	Bilo koji PSA Bilo koji Gleason zbroj cT3-T4 ili cN+
Lokalizirani karcinom			Lokalno uznapredovali karcinom

Prema navedenom, postoje tri glavna pristupa liječenju lokaliziranog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate, a to su aktivni nadzor, radioterapija u koju spadaju brahiterapija i vanjsko zračenje (EBRT) te kirurške metode kao što su otvorena, laparoskopska ili robotska radikalna prostatektomija (19).

### 3.1.1. AKTIVAN NADZOR

Aktivni nadzor definira se kao odgoda definitivne terapije s uvođenjem liječenja ako postoje klinički dokazi progresije bolesti. Aktivni nadzor je prikladna opcija liječenja za većinu bolesnika s malim karcinomom prostate, niskim Gleasonovim stupnjem i stoga relativno niskim rizikom od progresije (National Comprehensive Cancer Network [NCCN] skupine vrlo niskog i niskog rizika (tablica 4).

Tablica 4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) skupine rizika (32)

Grupa rizika	Kliničke/patološke karakteristike
Vrlo nizak rizik	T1c i PSA <10 ng/L i gradus grupa 1 i manje od 3 uzorka biopsije pozitivna, ≤50% stanica raka u svakom uzorku, PSA gustoća <0,15 ng/mL/g
Nizak rizik	T1-T2a i gradus grupa 1 i PSA <10ng/mL i ne može se kvalificirati kao vrlo nizak rizik
Povoljan srednji rizik	Nema značajki visokog ili vrlo visokog rizika Ne više od jednog srednjeg faktora rizika: T2b do T2c ILI Gradus grupa 2 ili 3 PSA 10 do 20 ng/mL i Grupa razreda 1 ili 2 i Postotak pozitivnih jezgri biopsije <50%
Nepovoljan srednji rizik	Nema značajki visokog ili vrlo visokog rizika Dva ili tri međufaktora rizika: T2b do T2c Grupa razreda 2 ili 3 PSA 10 do 20 ng/mL I/ILI razredna skupina 3 I/ILI ≥50% pozitivnih jezgri biopsije
Visok rizik	Nema značajki visokog rizika i T3a ILI Skupina razreda 4 ili 5 ILI PSA >20 ng/mL
Vrlo visok rizik	T3b do T4 ILI Primarni Gleasonov uzorak 5 ILI Dvije ili tri visokorizične značajke ILI >4 jezgre s grupom razreda 4 ili 5

Schema stratifikacije rizika za lokalizirani rak prostate, prema National Comprehensive Cancer Network (NCCN), izrađeno prema *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer. Version 4.2018.*

U Hrvatskoj se većinom koristimo shematiziranim prikazom Europskog urološkog društva (tablica 3.), dok se u SAD- u koristi shematizirani prikaz prema NCCN (tablica 4.).

Cilj aktivnog nadzora je izbjeći komplikacije povezane s liječenjem za muškarce kod kojih karcinomi vjerojatno neće napredovati. Za mnoge muškarce takva bolest ili nikada ne zahtijeva liječenje ili se liječenje može odgoditi na dulje razdoblje bez značajnog smanjenja šanse za izlječenje (32).

Aktivni nadzor treba razlikovati od „budnog čekanja“ („watchful waiting“), koje se temelji na pretpostavci da neki muškarci neće imati koristi od konačnog liječenja svog lokaliziranog raka prostate. Za pacijente koji se liječe „budnim čekanjem“, na početku liječenja se donosi odluka da pacijent nije kandidat za konačnu terapiju i da treba pružiti palijativno liječenje (obično androgen deprivacijsku terapiju - ADT) kada progresija simptoma to zahtijeva. Budno čekanje može biti prihvatljiva alternativa za muškarce s kratkim očekivanim životnim vijekom (manji od 10 godina) na temelju dobi ili značajnog komorbiditeta (32).

### 3.1.2. RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Radikalna prostatektomija (RP) je utvrđena opcija za liječenje lokaliziranog raka prostate, temeljena na visokim stopama dugoročne kontrole raka, prihvatljivom perioperativnom morbiditetu i mortalitetu i prihvatljivom rasponu nuspojava. To je kirurški zahvat kojim se odstranjuje prostata u cijelosti zajedno sa svojom kapsulom i sjemenim mjehurićima (21). Najčešće korištena kirurška tehnika u SAD je robotski potpomognuta minimalno invazivna radikalna prostatektomija. Disekcija zdjeličnih limfnih čvorova obično se može izostaviti u muškaraca s bolešću niskog rizika. Ova vrsta terapije provodi se kod pacijenata sa niskim stupnjem rizika za BCR ako je dobro upućen i informiran o svim popratnim nuspojavama (22). Kod pacijenata koji su u grupi srednjeg rizika radikalna prostatektomija je glavni izbor liječenja (23). U pacijenata s visokim rizikom radikalna prostatektomija indicirana je u sklopu multimodalnog liječenja. Uobičajeno se RP radi zajedno s limfadenektomijom zbog toga što postoji značajan rizik od zahvaćanja regionalnih limfnih čvorova. Ovaj zahvat može se raditi

samo onda kada tumor nije fiksiran za okolne strukture i ne invadira sfinkter i ureter. Kod očekivanog životnog vijeka duljeg od 10 godina radi se RP kako bi pacijent imao koristi od takvog zahvata. Pacijenta je nužno upoznati i sa mogućim nuspojavama te naglasiti kako njihov rizik raste sa životnom dobi. Postoji i opcija poštredne operacije koja služi očuvanju parasimpatikusa, a samim time i očuvanju erektilne funkcije. Podvrsta RP je i robotom asistirana radikalna prostatektomija čija je prednost kraća hospitalizacija i brži oporavak. Limfadnektomija je zlatni standard za određivanje proširenosti bolesti u regionalne limfne čvorove, a ima li indikacije za nju određuje se preoperativno ako je rizik veći od 7% PN (preoperativni normogram). Ako je on veći indicira se proširena pelvična limfadnektomija (ePLND) koja uključuje uklanjanje limfnih nodula uz ilijakalne krvne žile (arterije i vene, unutarnje, vanjske i zajedničke) (22). Uz takav pristup poboljšano je patološko određivanje stadija i prognoze bolesti, onkološkog ishoda uključujući i preživljavanje, ali uz nešto veću incidenciju operativnih komplikacija (limfokela) (27). Pozitivni limfni čvorovi zahtjevaju uvođenje rane adjuvantne hormonske terapije jer je tako poboljšano ukupno preživljavanje, preživljavanje od raka prostate, kao i preživljavanje bez progresije bolesti (27).

Iradijacija zdjelice kao adjuvantna terapija dugotrajnoj hormonskoj terapiji pokazala se učinkovitom u kontroli bolesti lokalno i mogućnosti produženja preživljavanja. Prednost RT s ADT (androgen deprivation therapy) je vidljiva kod karcinoma sa nepovoljnim karakteristikama kao što je visoki ISUP stupanj, pozitivni kirurški rubovi ili veći broj zahvaćenih limfnih čvorova (29).

### 3.1.3. RADIOTERAPIJA KAO DIO MULTIMODALNOG LIJEČENJA

Vanjska radioterapija (EBRT) metoda je izbora u liječenju lokaliziranog karcinoma. Da bi se postigla bolja efikasnost i preciznost, kombiniraju se različiti modaliteti. Radioterapija moduliranog intenziteta (IMRT) u kombinaciji sa slikom vođenom radioterapijom (IGRT)

smatra se kao zlatni standard u modernoj radioterapiji. U usporedbi sa 3D-CRT (konvencionalna trodimenzionalna konformalna terapija) omogućuje bolju prilagodljivost zračenja tumorskom tkivu što smanjuje incidenciju nuspojava i daje veći terapijski indeks (24).

Doze zračenja iznose između 74-80 Gy. To su doze koje dokazano produžuju razdoblje bez recidiva bolesti (BCR) (22). Prema pojedinačnoj frakciji standardna doza iznosi 1,8-2 Gy istraživanja pokazuju da se primjenom doze od 2,5-4 Gy (umjereno hipofrakcioniranje) po frakciji pokazuju isti rezultati u preživljavanju od raka prostate i beznačajno veću toksičnost. Primjene veće doze u manje frakcija naziva se ultrahipofrakcioniranje. Ova metoda koristi se sa IGRT u kombinaciji sa SBRT (stereotaksijska radioterapija). To su nove metode za koje još uvijek nemamo dovoljno informacija o dugoročnim nuspojavama, ali se SBRT pokazala kao metoda koja obećava dobre rezultate u liječenju lokaliziranih karcinoma sa srednjim rizikom (25,26).

ProtecT randomizirana studija provela se u Ujedinjenom kraljevstvu, a uključila je 1643 pacijenta s lokalnim karcinomom prostate. S obzirom da postoje tri glavna pristupa liječenju, pacijenti su sukladno tome podijeljeni u tri grupe, a svaka je grupa dobila drugačiji oblik liječenja. U zaključku nije bilo značajnije razlike u stopi preživljavanja između pojedinih skupina, ali u 10- godišnjem praćenju kirurške metode i radioterapija pokazale su smanjen rizik od napretka bolesti i pojave presadnica. Ista studija također je proučavala nuspojave različitih oblika terapije, a došla je do zaključka da kirurška terapija ima najveći negativan utjecaj na kvalitetu života (smanjenje seksualne funkcije i utjecaj na urinarnu kontinenciju). Negativan učinak radioterapije je pojava intestinalnih smetnji. Aktivan nadzor provodi se kod pacijenata niskog rizika od BCR, ali su i kod njega uočene negativne nuspojave u vidu poremećaja psihičkog zdravlja pacijenata (anksioznost, depresija, briga za zdravlje) (20).

#### 3.1.4. BRAHITERAPIJA

Brahiterapija je postupak kojim se radioaktivni izvor izravno implantira unutar tkiva prostate u blizini tumora čime se osigurava najveća doza zračenja na vrlo ograničenom području uz minimalno zračenje okolnih normalnih struktura. Izvor zračenja uvodi se u prostatu transperinealnim pristupom pod transrektalnim ultrazvučnim vodstvom (TRUS). Brahiterapiju možemo podijeliti na low dose rate brachytherapy (LDR-BT) i high dose rate brachytherapy (HDR-BT). U LDR-BT radioaktivni izvor je Paladium-103 ili Jod-125 koji se trajno usađuje u tkivo prostate. U HDR-BT prostatično tkivo se izlaže radioaktivnom Iridiju-192 koji se umeće u prostatu kroz šuplje katetere ili igle koje su pravilno postavljene i kasnije uklonjene. Za izvođenje postupka potreban je TRUS, a pacijent mora biti u općoj anesteziji. Ovaj oblik brahiterapije obično zahtijeva 48-satnu hospitalizaciju, za razliku od brahiterapije niske doze, koja se može završiti u jednom ambulantnom postupku od 60 do 90 minuta. Oba pristupa mogu se koristiti kao monoterapija kod karcinoma niskog i srednjeg rizika LDR-BT ili kao „boost doza“ vanjskom zračenju kod karcinoma srednjeg i visokog rizika (LDR ili HDR-BT) (30). Prije početka liječenja potrebno je napraviti urodinamske pretrage kako bi se smanjile komplikacije kao što su retencija i urinarna inkontinencija. Kontraindikacija za brahiterapiju je prethodno učinjeni TURP (transuretralna resekcija prostate) kod benigne hiperplazije prostate zbog mogućih oštećenja uretre. Ako se brahiterapija u takvog pacijenta ipak provede, veća je mogućnost pojave inkontinencije (31).

Prema dostupnim podacima veća je vjerojatnost da će se u muškaraca koji imaju problema sa donjim urinarnim traktom klinička slika poboljšati nakon učinjene RP nego nakon brahiterapije. To bi trebao biti čimbenik koji vrijedi razmotriti pri planiranju terapije za pacijenta. Također i velika prostata (>60 g) povezana je s višom stopom komplikacija povezanih s liječenjem, uključujući akutnu retenciju urina, te je relativna kontraindikacija za brahiterapiju (31).

### 3.2. MULTIMODALNI PRISTUP KLINIČKI UZNAPREDOVALOM/REGIONALNO PROŠIRENOM RAKU PROSTATE

Liječenje se temelji na radioterapiji (RT), dok je druga terapijska opcija radikalna prostatektomija (RP) s proširenom zdjeličnom limfadnektomijom. Liječenje isključivo hormonskom terapijom, a bez lokalnog liječenja nema opravdanja. Radioterapija se mora provesti na način da se odaberu konformalnije tehnike zračenja (VMAT-volumetrijska modulirana lučna terapija ili IMRT- radioterapija moduliranog intenziteta) uz IGRT (svakodnevno slikovno navođenje) standard su liječenja. Primjenom konusnog CT-a, ultrazvuka ili praćenje ugrađenih aktivnih odnosno inertnih radiofrekventnih markera poboljšava rezultate liječenja.

Optimalna doza zračenja na prostatu je 76 Gy u 38 frakcija. CTV (klinički ciljni volumen) kod radikalne radioterapije vanjskim snopom uključuje dozu na prostatu i sjemene mjehuriće 54-56 Gy i zdjelične limfne čvorove 45-50 Gy. Kod svakog pacijenta potreban je individualni pristup kako bi se razmotrilo proširenje doze na tumorski zahvaćene limfne čvorove i sjemene mjehuriće, a da se pri tom ne prelazi doza ograničenja za okolno normalno tkivo. Za dodavanje dodatne „boost doze“ može se uključiti brahiterapija nakon što je vanjskim snopom aplicirana doza od 45 do 50 Gy. Neoadjuvantna, konkomitantna i adjuvantna hormonska terapija je indicirana kod svih bolesnika, a provodi se davanjem agonista LH-RH kroz 24-36 mjeseci. Istu treba započeti barem 3 mjeseca prije početka zračenja, a 7 dana prije uvođenja agonista LH-RH uvesti antiandrogenu terapiju i nastaviti do kraja zračenja sa istom.

#### 3.2.1. RADIKALNA PROSTATEKTOMIJA

Tradicionalno su se radikalni kirurški zahvati visokorizičnih karcinoma odbacivali zbog uvriježenog mišljenja kako bi takav zahvat donio mnoge nuspojave, rizika od metastaza u limfnim čvorovima i visoke stope recidiva. Međutim, praćenjem smrtnosti i rizika od lokalne progresije i metastaza radikalna prostatektomija se pokazala korisnija od aktivnog praćenja.



Kao što je u radu navedeno, da bi se pokazala korist od ove vrste liječenja, pacijenti moraju imati očekivani životni vijek dulji od 10 godina.

Novija iskustva iz prakse pokazala su kako upotreba adjuvantne radioterapije kao dijela multimodalnog pristupa daje iste pa čak i bolje rezultate od kombinacije radijacijske terapije i ADT. Nekoliko je randomiziranih studija pokazalo da postoperativna RT, isporučena odmah nakon RP s nepovoljnom patologijom, smanjuje stope recidiva (mjerenih povišenim vrijednostima PSA) i poboljšava stope bez metastaza i sveukupnog preživljenja. Publikacija Centra za rak Memorial Sloan–Kettering pokazala je da bolesnici s bolešću višeg rizika liječeni s RP imaju manji rizik od metastatske progresije i smrti specifične za karcinom prostate nego pacijenti liječeni EBRT. Multimodalna terapija s početnom RP može stoga ponuditi stope kontrole raka koje su ekvivalentne onima s RT u ovih pacijenata, bez potrebe za dugotrajnom androgen deprivacijskom terapijom (33).

Kod muškaraca s regionalno lokaliziranim rakom prostate srednjeg, visokog ili vrlo visokog rizika koji odaberu RP kao svoju primarnu terapiju, uloga bilo kojeg oblika neoadjuvantne terapije ostaje nedovoljno dokazana, ali se aktivno istražuje. Prema trenutnim smjernicama Američkog društva za kliničku onkologiju (ASCO) i Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak (NCCN) ne preporuča se ovaj oblik terapije kao standardni pristup izvan kliničkih istraživanja. Međutim, noviji podaci o kombinaciji agonista luteinizirajućeg hormona koji oslobađa (LHRH) i abiraterona u neoadjuvantnom okruženju iz dva velika centra za rak vrlo su obećavajući (33).

### 3.2.2. RADIOTERAPIJA

Radioterapija (RT) je prihvaćena standardna opcija za karcinom prostate srednjeg i visokog rizika. Za većinu muškaraca sa srednjim rizikom i sve muškarce s visokim rizikom, ADT se daje u kombinaciji s RT. RT se može primijeniti na više načina, a to su terapija vanjskim snopom zračenja (EBRT), EBRT u kombinaciji s pojačanom („boost“) brahiterapijom ili

brahiterapijom. Smjernice ASCO/Cancer Care Ontario preporučuju da se muškarcima s nepovoljnim srednje i visokorizičnim lokaliziranim rakom prostate ponudi kombinirana brahiterapija kada primaju EBRT. Ovo je kontroverzno područje i ne slažu se svi da kombinirana terapija daje klinički bolje rezultate. Smjernice Američkog društva za radijacijsku onkologiju (ASTRO) predlažu ili hipofrakcioniranu EBRT s povećanjem doze ili kombiniranu EBRT plus brahiterapiju u ovom okruženju, zajedno s ADT-om. Ako se odabere kombinirana terapija, višestruki različiti brahiterapijski izotopi za trajnu brahiterapiju prostate i različiti režimi frakcioniranja za brahiterapiju velikom dozom (HDR) pokazali su se učinkovitima, prihvatljivi su i u skladu s preporukama American College of Radiology, American Brachytherapy Society i AUA/ASTRO. U nekim ustanovama, muškarcima bez kliničkih dokaza zdjelične limfadenopatije s procijenjenim rizikom od zahvaćenosti čvorova >15% nudi se elektivno liječenje zdjeličnih limfnih čvorova (terapija zračenjem cijele zdjelice (WPRT)).

### 3.2.3. NEOADJUVANTNA ADT

Neoadjuvantna androgena deprivacijska terapija (ADT) može smanjiti volumen tumora i poboljšati stopu potpune resekcije kod muškaraca s kliničkim T3 rakom prostate, ali ne postoje randomizirana ispitivanja u usporedbi samo s prostatektomijom i nema visokokvalitetnih dokaza da su dugoročni rezultati poboljšani. U pregledu dostupne literature, neoadjuvantna ADT smanjila je serumski PSA u gotovo svih muškaraca i smanjila incidenciju pozitivnih rubova resekcije u šest od sedam randomiziranih prospektivnih studija. Međutim, to nije bilo popraćeno značajnim razlikama u operativnom vremenu, gubitku krvi, stopama transfuzije ili duljini boravka u bolnici. Štoviše, nije bilo poboljšanja u stopi metastaza u limfnim čvorovima, biokemijskom RFS-u ili ukupnom preživljenju. Navodi se da uporaba ADT-a s RT poboljšava stope preživljavanja i lokalne kontrole. Primjena neoadjuvantne i adjuvantne ADT u kombinaciji s operacijom nije bila u skladu s očekivanjima. Cochraneov rad objavljen 2006. zaključio je da neoadjuvantna ADT smanjuje napredovanje bolesti i invaziju limfnih čvorova,

ali niti neoadjuvantna niti adjuvantna ADT prije RP ne pružaju značajnu prednost sveukupnom preživljenju ili preživljavanju bez bolesti u odnosu na samu RP.

Uloge drugih neoadjuvantnih terapija prije operacije nastavljaju se ispitivati. Pokazalo se da docetaxel poboljšava sveukupno preživljavanje kod karcinoma prostate otpornog na kastraciju (34). Neoadjuvantna docetaxel terapija primijenjena 6 mjeseci prije RP-a pokazala je dobru podnošljivost i može dovesti do pada PSA za više od 50% i smanjenog volumena tumora na endorektalnoj magnetskoj rezonanciji (35).

Nekoliko ispitivanja faze III započelo je procjenu neoadjuvantnih i adjuvantnih kemohormonskih pristupa u kombinaciji s prostatektomijom ili RT. Primjerice, ispitivanje Cancer and Leukemia Group B 90203 je randomizirana studija neoadjuvantnog docetaxela i ADT prije RP, u usporedbi s neposrednom RP u 750 pacijenata s visokorizičnim, klinički lokaliziranim karcinomom prostate čiji se rezultati očekuju.

### 3.3. MULTIMODALNI PRISTUP BOLESNIKU S METASTATSKIM RAKOM PROSTATE

Metastatski kastracijski „naivni“ karcinom prostate osjetljiv na hormone (mHSPC) čini skupinu tumora koji se mogu pojaviti kao primarna manifestacija (sinkroni metastatski/de novo) ili se može manifestirati kao recidiv nakon liječenja lokaliziranog karcinoma (metakroni karcinom). Metakroni tip je biološki manje agresivan uz duže preživljavanje u odnosu na de novo metastatski rak.

Broj i lokacija koštanih metastaza, ISUP gradus primarnog tumora i prisutnost visceralnih metastaza u kliničkim istraživanjima služi za stratifikaciju pacijenata (36).

CHAARTED i LATITUDE kriteriji su rezultat studije koja dijeli pacijente s obzirom na volumen bolesti- veliki i mali i s obzirom na rizik progresije bolesti u visoko i nisko rizične. Kliničaru te studije mogu poslužiti za izbor terapije kao i za prognozu tijekom bolesti. Ako se isti

uspoređuju može se doći do zaključka da su pacijenti s visokim rizikom u korelaciji s pacijentima s visokim volumenom. Postoji i prijelazni stadij bolesti koji izdvaja pacijente koji po definiciji imaju manje od pet koštanih metastaza ili isključivo metastaze u limfnim čvorovima. U prijelaznom stadiju stanice karcinoma su stekle djelomično gene odgovorne za metastaziranje te bolest u tom stadiju ima puno bolju prognozu (34).

Konvencionalne pretrage (CT, scintigrafija kostiju) kao i osjetljive pretrage PSMA PET/CT trenutno se koriste u definiranju metastatske bolesti karcinoma prostate. Osnovu liječenja mHSCP-a čine snižavanje cirkulirajuće razine testosterona na razinu ispod 50 ng/dL što se može postići GnRH agonistima i antagonistima ili bilateralnom orhidektomijom. GnRH antagonisti snižavaju razinu testosterona odmah, postoje depo preparati ovih lijekova i zato su bolji izbor u terapiji. Kad se kombiniraju sa antiandrogenima onda govorimo o CAB (kompletnoj androgenoj blokadi), a kako ista neznatno produžuje preživljavanje uz znatne nuspojave, nije našla primjenu izvan flare- up- a (kombinacija kastracije s lijekovima) (37). Intenzifikacijska kastracija je danas standard u liječenju mHSPC-a, a vrši se kemoterapijom docetakselom i lijekovima koji ciljaju androgeni receptor- ARTA. Unutar ARTA skupine jedan od važnijih lijekova je abirateron acetat- inhibitor enzima CYP 17 čime se inhibira sinteza androgena u nadbubrežnim žlijezdama i stanicama raka prostate. Kod liječenja istim može doći do povećane proizvodnje steroida s mineralokortikoidima pa se u terapiju uvodi kortikosteroid, obično prednizon ili prednizolon (12). Odabir terapije temelji se na prisutnosti komorbiditeta koji nisu povezani sa rakom s obzirom da se niti jedna kombinacija terapija nije pokazala superiornom. Prema preporukama EAU preporučuje se kao standardna terapija ARTA dodatak ADT-u, ali kod donošenja odluke treba uzet u obzir karakteristike bolesti, volumen bolesti, sposobnost podnošenja docetaksela, nuspojave kao i pacijentove želje te dostupnost i trošak lijeka.

#### 4. RASPRAVA

Kako bi odabrali optimalnu metodu liječenja, bolesnike s novodijagnosticiranim rakom prostate stratificiramo prema riziku na temelju digitorektalnog pregleda, serumskog PSA, biopsije prostate i slikovnih pretraga. Na temelju ovih podataka pacijenti se mogu podijeliti u nekoliko skupina, koje predstavljaju osnovu za donošenje odluka o liječenju. Za rak prostate dostupni su brojni alati za klasifikaciju rizika prije liječenja. Koristimo se smjericama Europskog urološkog udruženja i Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak, koje su navedene u tablicama 3. i 4.

Klinički lokalizirani rak prostate s vrlo niskim rizikom- kod ovog oblika bolesti preporučuje se aktivan nadzor u većine muškaraca s bolešću vrlo niskog rizika u nedostatku određenih histoloških značajki (kribriformni ili intraduktalni karcinom) i za pojedince koji psihološki mogu prihvatiti ovaj oblik terapije. Konačna lokalna terapija u koju spadaju RT i RP može se ponuditi za odabir pacijenata koji mogu imati visoku vjerojatnost progresije tijekom aktivnog nadzora, te onima koji preferiraju definitivno liječenje čak i u prisutnosti bolesti vrlo niskog rizika (19).

Klinički lokalizirani, niskorizični rak prostate- kod pacijenata s niskorizičnim rakom prostate i očekivanim životnim vijekom dužim od 10 godina, radikalna prostatektomija, brahiterapija/RT vanjskim snopom ili aktivni nadzor su prihvatljive opcije liječenja. Odabir specifičnog pristupa zahtijeva razmatranje dobrobiti i rizika, individualne preferencije i komorbiditete pacijenta (19).

Klinički lokalizirani karcinom prostate srednjeg rizika- pacijenti s bolešću srednjeg rizika podijeljeni su u povoljne i nepovoljne podskupine na temelju postotka pozitivnih jezgara u bioptičkom uzorku i specifičnog Gleason zbroja. RT i radikalna prostatektomija prihvatljive su za muškarce s bolešću srednjeg rizika. Aktivni nadzor je opcija za one s povoljnom bolešću

srednjeg rizika, ali pacijente treba upozoriti na povećan rizik od razvoja metastaza u usporedbi s definitivnim liječenjem (19).

Klinički lokalizirani visokorizični rak prostate – ovaj oblik uključuje standardne mogućnosti liječenja za klinički lokalizirani visokorizični rak prostate kao što je RT vanjskim snopom u kombinaciji s brahiterapijom i terapijom deprivacije androgena (ADT) ili RP. Odabir specifičnog pristupa zahtijeva razmatranje dobrobiti i rizika povezanih sa svakim pristupom, individualnih preferencija i komorbiditeta te procijenjenog očekivanog životnog vijeka (19).

Muškarci s lokalno uznapredovalim ili regionalno uznapredovalim karcinomom prostate koji su bili podvrgnuti primarnoj radikalnoj prostatektomiji s adjuvantom radioterapijom imaju manji rizik od smrti i poboljšano ukupno preživljenje u usporedbi s onima liječenim primarnom radioterapijom u kombinaciji s ADT (19).

Zaključno, RT+LT-ADT rezultira najboljim dugoročnim kliničkim ishodima, u kojima su i RT i ADT ključni dijelovi multimodalne terapije. Potrebno je istražiti daljnje usavršavanje kombinirane terapije (19).

## 5. ZAKLJUČAK

Rak prostate liječimo s obzirom na stadij u kojem je bolest dijagnosticirana i rizik od napredovanja bolesti. Pri tome su nam neizostavni parametri poput nalaza digitorektalnog pregleda, vrijednosti PSA, Gleason zbroja, TNM klasifikacije te ostali nalazi slikovnih pretraga. Kod pacijenata sa lokalnim tumorom koji nije uznapredovao i koji ima nizak rizik od napredovanja i širenja iz primarno zahvaćenog područja preporuča se aktivan nadzor uz konzultacije sa odabranim specijalistom. Pacijenti s niskorizičnim rakom prostate mogu uzeti vremena da odluče o prednostima i manama različitih opcija liječenja koje im je preporučeno. Razni čimbenici utjecat će na odluku, uključujući prednosti i nedostatke različitih opcija liječenja te pojedinačne čimbenike kao što su pacijentova dob i opće zdravstveno stanje. Mlad i zdrav muškarac za kojeg se očekuje da će još dugo živjeti vjerojatno će drugačije odlučiti o prednostima i nedostacima mogućeg liječenja nego stariji muškarac koji ima druge zdravstvene probleme i kraći životni vijek. Ovakav način odlučivanja o izboru terapije primjenjuje se i kod drugih stadija raka prostate. Bolesnici s visokorizičnim rakom prostate imaju veću vjerojatnost da će podleći svojoj bolesti te stoga predstavljaju značajan izazov u liječenju. Tradicionalni pristup RT+ADT nadopunjuje se multimodalnim pristupima koji se razvijaju, kao što su novije terapije zračenjem i RP kao primarni tretman s adjuvantnim terapijama kada je to potrebno. Nova istraživanja i mogućnost kombiniranja terapije doprinijeli su napretku i uspješnosti liječenja karcinoma prostate, a samim time i poboljšanju sveukupne kvalitete života bolesnika. Vrlo je važan naglasak na suradnji pacijenta s odabranim specijalistom i multidisciplinarni pristup ovoj bolesti koja je u samom vrhu po svojoj učestalosti kako u svijetu pa tako i u Hrvatskoj.

## 6. SAŽETAK

Rak prostate druga je po učestalosti maligna novotvorina među muškom populacijom u svijetu stoga predstavlja ozbiljan globalni zdravstveni problem. Godišnje se na globalnoj razini zabilježi 1,4 milijuna novootkrivenih i 397 000 umrlih, što ovu bolest svrstava na četvrto mjesto prema incidenciji, a na osmo mjesto prema smrtnosti među malignim neoplazmama kod muškaraca. Rak prostate najprije se odnosi na maligne promjene epitela stoga se klasificira kao karcinom. Periferno žljezdano tkivo prostate najčešće je zahvaćeno neoplastičnim promjenama. Klinička slika raka prostate može se kretati od asimptomatskog, mikroskopskog, dobro diferenciranog tumora pa sve do pregledom otkrivenog simptomatskog, agresivnog raka koji uzrokuje udaljene metastaze i izaziva smrt. U trenutku postavljanja dijagnoze 78% bolesnika ima lokalizirani karcinom, 12% zahvaćene regionalne limfne čvorove, a 6% ima udaljene metastaze. Multimodalno liječenje obuhvaća sinkroniziranu primjenu farmakoloških i nefarmakoloških postupaka uz integriranje pacijenta u proces samog liječenja. Početna procjena pacijenta mora uključivati digitorektalni pregled, serumski prostata specifični antigen (PSA) prije ikakvog liječenja, a također treba odrediti i Gleason zbroj u početnoj biopsiji. Aktivni nadzor definira se kao odgoda definitivne terapije s uvođenjem liječenja ako postoje klinički dokazi progresije bolesti i najčešće se primjenjuje kod lokalnih i niskorizičnih karcinoma. Radikalna prostatektomija je kirurški zahvat kojim se odstranjuje prostata u cijelosti zajedno sa svojom kapsulom i sjemenim mjehurićima, a provodi se u pacijenata koji su u grupi srednjeg rizika dok se kod pacijenata u grupi visokog rizika provodi u sklopu multimodalnog liječenja. Radioterapija i brahiterapija također se koriste u sklopu multimodalnog liječenja i kombiniraju se s drugim oblicima liječenja. Neoadjuvantne hormonske terapije koriste se za smanjenje volumena tumora i poboljšanje stope resekcije.

Ključne riječi: brahiterapija, kombinirana terapija, neoplazme prostate, radioterapija  
stupnjevanje neoplazme



## 7. SUMMARY

Prostate cancer is the second most frequent malignant neoplasm among the male population in the world, therefore it represents a serious global health problem. Annually, 1.4 million new cases and 397,000 deaths are recorded globally, which ranks this disease in fourth place in terms of incidence, and in eighth place in terms of mortality among malignant neoplasms in men. Prostate cancer primarily refers to malignant changes in the epithelium, therefore it is classified as cancer. The peripheral glandular tissue of the prostate is most often affected by neoplastic changes. The clinical picture of prostate cancer can range from an asymptomatic, microscopic, well-differentiated tumor to a symptomatic, aggressive cancer that causes distant metastases and causes death. At the time of diagnosis, 78% of patients have localized cancer, 12% have affected regional lymph nodes, and 6% have distant metastases. Multimodal treatment includes the synchronized application of pharmacological and non-pharmacological procedures while integrating the patient into the treatment process itself. The initial assessment of the patient must include a digital rectal examination, serum prostate specific antigen (PSA) before any treatment, and the Gleason score should also be determined in the initial biopsy. Active surveillance is defined as the postponement of definitive therapy with the introduction of treatment if there is clinical evidence of disease progression and is most often applied in local and low-risk cancers. Radical prostatectomy is a surgical procedure that removes the entire prostate along with its capsule and seminal vesicles, and is performed in patients who are in the medium-risk group, while in patients in the high-risk group, it is performed as part of multimodal treatment. Radiotherapy and brachytherapy are also used as part of multimodality treatment and are combined with other forms of treatment. Neoadjuvant hormonal therapies are used to reduce tumor volume and improve resection rates.

Key words: Brachytherapy, Combined Modality Therapy, Neoplasm Grading, Prostatic Neoplasms, Radiotherapy

## 8. LITERATURA

1. Cancer Today [Internet]. [citirano 27. svibanj 2024.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/home>
2. Reljić A, Čukelj P, Tomašković I, Ružić B, Šekerija M. Epidemiology of Prostate Cancer in Croatia - Situation and Perspectives. [internet] Acta Clin Croat. 2018 Oct;57(Suppl 1):27-34. doi: 10.20471/acc.2018.57.s1.03. PMID: 30457244.
3. Sartor A. O. Risk factors for prostate cancer. Robert Lee W Richie J. P., editors. Up to date [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2024. [updated Oct 10, 2022.; cited 2024 May 28]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?search=prostate%20cancer%20epidemiology&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H4](https://www.uptodate.com/contents/risk-factors-for-prostate-cancer?search=prostate%20cancer%20epidemiology&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H4)
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. Benway B. M. Prostate biopsy. Richie J. P. Chen W., editors. Up to date [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2024. [updated Apr 02, 2024.; cited 2024 May 28]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/prostate-biopsy?search=prostate%20anatomy&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#topicContent](https://www.uptodate.com/contents/prostate-biopsy?search=prostate%20anatomy&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#topicContent)
6. Bhavsar A, Verma S. Anatomic imaging of the prostate. [internet] Biomed Res Int. 2014;2014:728539. doi: 10.1155/2014/728539. Epub 2014 Aug 27. PMID: 25243174; PMCID: PMC4160650. Cited 2024 May 28.

7. InformedHealth.org [Internet]. Cologne, Germany: Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG); 2006-. In brief: How does the prostate work? [internet] [Updated 2022 Sep 15.; cited 2024 May 28]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279291/>
8. Murray TBJ. The Pathogenesis of Prostate Cancer. In: Bott SRJ, Ng KL, editors. Prostate Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021 May 27. Chapter 3. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571321/> doi: 10.36255/exonpublications.prostatecancer.pathogenesis.2021
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](http://www.ajsp.com)
10. Vrdoljak E, Belac Lovasić B, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 189-200
11. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J, Eberli D, De Meerleer G, De Santis M, Farolfi A, Gandaglia G, Gillessen S, Grivas N, Henry AM, Lardas M, van Leenders GJLH, Liew M, Linares Espinos E, Oldenburg J, van Oort IM, Oprea-Lager DE, Ploussard G, Roberts MJ, Rouvière O, Schoots IG, Schouten N, Smith EJ, Stranne J, Wiegel T, Willemsse PM, Tilki D. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. [internet] Eur Urol. 2024 Apr 12:S0302-2838(24)02254-1. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027. Epub ahead of print. PMID: 38614820.

12. Taplin M.-E., Smith J. A. Clinical presentation and diagnosis of prostate cancer. Lee W. R., Richie J. P., Sartor A. O., editors. Up to date [internet]. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2024. [updated Mar 22, 2024.; cited 2024 May 28]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=EARLY%20DIAGNOSIS%20OF%20PROSTATE%20CANCER&topicRef=16992&source=see\\_link#H74636381](https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-and-diagnosis-of-prostate-cancer?search=EARLY%20DIAGNOSIS%20OF%20PROSTATE%20CANCER&topicRef=16992&source=see_link#H74636381)
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. [internet] Nat Rev Urol. 2022 Sep;19(9):562-572. doi: 10.1038/s41585-022-00638-6. Epub 2022 Aug 16. PMID: 35974245.
14. Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality Imaging of Prostate Cancer. J Nucl Med. 2019 Oct;60(10):1350-1358. doi: 10.2967/jnumed.119.228320. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31481573; PMCID: PMC6785785.
15. Cheng G, Huang Y, Liu B, Zhao R, Shao P, Li J, et al. Systematic 12- and 13-core transrectal ultrasound- or magnetic resonance imaging-guided biopsies significantly improve prostate cancer detection rate: A single-center 13-year experience. Oncol Lett. 2014 Oct 1;8(4):1834–8.
16. Yao MH, Zou LL, Wu R, Guo LH, Xu G, Xie J, Li P, Wang S. Transperineal ultrasound-guided 12-core prostate biopsy: an extended approach to diagnose transition zone prostate tumors. PLoS One. 2014 Feb 25;9(2):e89171. doi: 10.1371/journal.pone.0089171. PMID: 24586569; PMCID: PMC3934905.
17. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Forum on Neuroscience and Nervous System Disorders. Developing Multimodal Therapies for Brain Disorders: Proceedings of a Workshop. Washington (DC): National Academies Press (US); 2016 Nov 18. 2, Multimodal Therapy:

Overview of Principles, Barriers, and Opportunities. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK424612/>

18. Faiena I, Kim IY, Jang TL. Multimodal treatments for advanced prostate cancer. *Oncotarget*. 2019 Jan 8;10(3):255-256. doi: 10.18632/oncotarget.26525. PMID: 30719221; PMCID: PMC6349456.

19. Richie J. P. Localized prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment. Lee W. R., Yushak M., editors. Waltham (MA): UpToDate Inc; 2024. [updated Mar 17, 2023.; cited 2024 May 29]. Dostupno na: [https://www.uptodate.com/contents/localized-prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?search=treatment%20of%20prostate%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1%7E150&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H2782905295](https://www.uptodate.com/contents/localized-prostate-cancer-risk-stratification-and-choice-of-initial-treatment?search=treatment%20of%20prostate%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank=1#H2782905295)

20. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, Martin RM, Oxley J, Robinson M, Staffurth J, Walsh E, Bollina P, Catto J, Doble A, Doherty A, Gillatt D, Kockelbergh R, Kynaston H, Paul A, Powell P, Prescott S, Rosario DJ, Rowe E, Neal DE; ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 13;375(15):1415-1424. doi: 10.1056/NEJMoa1606220. Epub 2016 Sep 14. PMID: 27626136.

21. Bill-Axelson A, Holmberg L, Garmo H, Taari K, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Andrén O, Steineck G, Adami HO, Johansson JE. Radical Prostatectomy or Watchful Waiting in Prostate Cancer - 29-Year Follow-up. *N Engl J Med*. 2018 Dec 13;379(24):2319-2329. doi: 10.1056/NEJMoa1807801. PMID: 30575473.

22. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2020 Update. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2021;79(2):243-262. doi:10.1016/j.eururo.2020.09.042

23. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, Andriole GL, Culkin D, Wheeler T, Aronson WJ, Brawer MK. Follow-up of Prostatectomy versus Observation for Early Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017 Jul 13;377(2):132-142. doi: 10.1056/NEJMoa1615869. PMID: 28700844.
24. Yu T, Zhang Q, Zheng T, Shi H, Liu Y, Feng S, Hao M, Ye L, Wu X, Yang C. The Effectiveness of Intensity Modulated Radiation Therapy versus Three-Dimensional Radiation Therapy in Prostate Cancer: A Meta-Analysis of the Literatures. *PLoS One*. 2016 May 12;11(5):e0154499. doi: 10.1371/journal.pone.0154499. PMID: 27171271; PMCID: PMC4865138.
25. Dasu A, Toma-Dasu I. Prostate alpha/beta revisited -- an analysis of clinical results from 14 168 patients. *Acta Oncol*. 2012;51(8):963-974. doi:10.3109/0284186X.2012.719635
26. Hickey BE, James ML, Daly T, Soh FY, Jeffery M. Hypofractionation for clinically localized prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD011462. Published 2019 Sep 3. doi:10.1002/14651858.CD011462.pub2
27. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The Benefits and Harms of Different Extents of Lymph Node Dissection During Radical Prostatectomy for Prostate Cancer: A Systematic Review. *Eur Urol*. 2017;72(1):84-109. doi:10.1016/j.eururo.2016.12.003
28. Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006;7(6):472-479. doi:10.1016/S1470-2045(06)70700-8
29. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(35):3939-3947. doi:10.1200/JCO.2013.54.7893

30. Zaorsky NG, Davis BJ, Nguyen PL, Showalter TN, Hoskin PJ, Yoshioka Y, Morton GC, Horwitz EM. The evolution of brachytherapy for prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2017 Jun 30;14(7):415-439. doi: 10.1038/nrurol.2017.76. PMID: 28664931; PMCID: PMC7542347.
31. Achard V, Panje CM, Engeler D, Zilli T, Putora PM. Localized and Locally Advanced Prostate Cancer: Treatment Options. *Oncology*. 2021;99(7):413-421. doi: 10.1159/000513258. Epub 2021 Mar 30. PMID: 33784675.
32. Ciezki J. P. Initial approach to low- and very low- risk clinically localized prostate cancer. Up to date [internet]. Waltham (MA). [citirano 03.06.2024.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com/contents/initial-approach-to-low-and-very-low-risk-clinically-localized-prostate-cancer#H48>
33. Koupparis A, Gleave ME. Multimodal approaches to high-risk prostate cancer. *Curr Oncol*. 2010 Sep;17 Suppl 2(Suppl 2):S33-7. doi: 10.3747/co.v17i0.677. PMID: 20882130; PMCID: PMC2935707.
34. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015 Apr 20;6(11):8491-524. doi: 10.18632/oncotarget.3455. PMID: 25940699; PMCID: PMC4496163.
35. Zhang XZ, Donovan MP, Williams BT, Mohler JL. Comparison of subcapsular and total orchiectomy for treatment of metastatic prostate cancer. *Urology*. 1996 Mar;47(3):402-4. doi: 10.1016/S0090-4295(99)80460-9. PMID: 8633409.
36. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747. Epub 2015 Aug 5. PMID: 26244877; PMCID: PMC4562797.

37. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000;1999(2):CD001526. doi: 10.1002/14651858.CD001526. PMID: 10796804; PMCID: PMC10759791.



## 9. ŽIVOTOPIS

Josip Došen rođen je 29.12.1999. godine u Bjelovaru. Pohađao je II. osnovnu školu i Glazbenu školu Vatroslava Lisinskog u Bjelovaru. Nakon završene osnovne škole 2014. godine upisao je opći smjer u Gimnaziji Bjelovar. Akademske godine 2018./2019. upisao je integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci koji trenutno pohađa.