

# Rani rak prostate

## Early Prostate Cancer

MIROSLAV TOMIĆ

Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice Zagreb

**SAŽETAK** Rani rak prostate predstavlja lokaliziranu bolest unutar prostate bez udaljenih metastaza, često asimptomatsku s povoljnom prognozom. Dijagnostika uključuje digitorektalni pregled (DRP), PSA test, multiparametrijsku magnetsku rezonanciju (mpMR) i biopsiju prostate. Rizik za razvoj raka prostate raste s dobi, genetikom i okolišnim čimbenicima. Terapijske opcije ovise o stupnju rizika i uključuju aktivni nadzor, radikalnu prostatektomiju, radijacijsku terapiju i eksperimentalne fokalne metode. Personalizirani pristup liječenju temelji se na riziku progresije, komorbiditetima i preferencijama pacijenta, s ciljem učinkovite kontrole bolesti i očuvanja kvalitete života.

**KLJUČNE RIJEČI:** rak prostate, rani stadij, PSA, mpMR, biopsija prostate, aktivni nadzor, radikalna prostatektomija, radijacijska terapija, fokalna terapija, personalizirano liječenje

**SUMMARY** Early prostate cancer is a localized disease inside the prostate devoid of distant metastases, often asymptomatic with a favorable prognosis. Diagnostics include a digital rectal exam (DRE), PSA test, multiparametric magnetic resonance (mpMR) and prostate biopsy. Risk of prostate cancer development increases with age, genetics and environmental circumstances. Therapeutic routes depend on the degree of risk and consist of active observation, radical prostatectomy, radiation therapy, and experimental focal methods. A personalized patient approach is made based on progression risk, comorbidities and patient preferences, with the aim of effective disease control and preservation of quality of life.

**KEY WORDS:** prostate cancer, early stage, PSA, mpMR, prostate biopsy, active observation, radical prostatectomy, radiation therapy, focal therapy, personalized approach



### 1. Uvod

Rak prostate (karcinom prostate, PCa) jedna je od najčešćih malignih bolesti kod muškaraca širom svijeta. Prema procjenama, u 2022. godini evidentirano je oko 1,47 milijuna novih slučajeva globalno, s gotovo 396 792 smrtna ishoda (1). U mnogim razvijenim zemljama rak prostate je najčešći karcinom muškaraca (ne računajući rak kože) (2). Rani rak prostate definira se kao stanje u kojem se tumor nalazi unutar prostate (lokalizirani stadij), bez udaljenih metastaza, često asimptomatski ili su simptomi blagi i nekarakteristični. U tim ranim fazama prognoza je povoljna, a izbor terapije često ovisi o riziku progresije, dobi pacijenta, komorbiditetima i preferencijama.

#### 1.1 Anatomija i fiziologija prostate

Prostata je žlijezda veličine oraha smještena u zdjelici, ispod mokraćnog mjehura, a iznad rektuma i okružuje početni dio uretre. Njezina funkcija je proizvodnja dijela sjemene tekućine koja hrani, štiti (lučeći enzime, npr. PSA – prostata specifični antigen) i prenosi spermije. Funkcija i rast prostate su uglavnom regulirani androgenim hormonima i to testosteronom i njegovim aktivnim oblikom dihidrotestosteronom (3).

#### 1.2 Epidemiologija i čimbenici rizika

##### Epidemiologija

Rak prostate značajno varira među različitim regijama

svijeta s puno većom učestalošću u razvijenim zemljama svijeta. To je dijelom posljedica razlika u praksama probira i dijagnostičkim mogućnostima, a na učestalost utječu i genetski i okolišni čimbenici (3). Prosječna dob muškaraca pri postavljanju dijagnoze je oko 67 godina (4). Kod muškaraca s lokaliziranim rakom prostate petogodišnje preživljenje približno je 100 % (3).

U populacijama u kojima je raširen PSA (prostata specifični antigen) probir (engl. *screening*), više se slučajeva otkriva u ranijim stadijima, ali to nosi i rizik prekomjerne dijagnoze (engl. *overdiagnosis*) kao i prekomjernog liječenja (engl. *overtreatment*) (5).

##### Čimbenici rizika

- Dob** – rizik raste s godinama života; rijetko se dijagnosticira ispod 50. godine života.
- Obiteljska anamneza i genetika** – značajan udio rizika (više od 50 %) povezan je s genetskim varijantama (1). Neki genetski sindromi, kao što su mutacije u genima za popravak DNK (npr. BRCA1/BRCA2, engl. *Breast Cancer gene 1, 2*), mogu povećati rizik za agresivniji tijek bolesti (6).
- Rasa / etnička pripadnost** – primjerice, afroamerički muškarci imaju višu incidenciju i mortalitet u usporedbi s muškarcima bijele rase (1).
- Dijeta i stil života** – konzumacija velike količine crvenog mesa, zasićenih masti te pretilost mogu imati povezanost

s većim rizikom ili progresijom iako dokazi nisu u potpunosti uvjerljivi (6).

**5. Hormonalni čimbenici** – androgeni (testosteron i njegov aktivni oblik dihidrotestosteron) igraju ključnu ulogu u razvoju i progresiji raka prostate, ali odnos razine testosterona i rizika nije linearan te i dalje ostaje predmet istraživanja (6).

Ukratko, iako su mnogi muškarci starije životne dobi izloženi raku prostate, razvoj klinički značajne bolesti ovisi o složenoj interakciji genetskih i okolišnih čimbenika.

### 1.3. Simptomi ranog raka prostate

Rani stadij raka prostate često ne pokazuje jasne simptome ili su pacijenti bez simptoma (asimptomatski), zbog čega je redovni screening ključan. Tada se rak otkrije slučajno preko povišenog PSA-a iz krvi tijekom rutinskog pregleda ili u sklopu obrade neke druge bolesti. Kada se simptomi pojave, često su blagi i slični simptomima benigne bolesti kao što je benigna hiperplazija prostate (BPH). Najčešći raniji znakovi uključuju:

- povećanu učestalost mokrenja, osobito noću (nokturija)
- osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura
- slab ili prekinut mlaz mokraće
- povremeno prisutnu krv u mokraći ili sjemenu tekućinu (hematurija – krv u urinu, hematospermija – krv u ejakulatu).

U naprednijim fazama bolesti mogu se javiti bolovi u kostima ili opći simptomi poput umora i gubitka tjelesne težine.

### 1.4. Dijagnostika ranog raka prostate

Dijagnostički pristup počinje procjenom rizika, uzimajući u obzir dob, obiteljsku povijest i kliničke znakove. Jedan od najvećih izazova u ranim stadijima raka prostate je razlikovanje onih tumora koji će ostati klinički nevažni (spororastući) od onih koji će progredirati i ugroziti pacijenta. Glavne metode u dijagnostici raka prostate uključuju:

- **Digitorektalni pregled (DRP):** Liječnik prstom palpira prostatu kroz rektum tražeći abnormalnosti poput nepravilnih čvorova (nodusa). DRP pregled je važan dio kliničke procjene, pogotovo prilikom planiranoga operativnog liječenja. Sam za sebe DRP nije visoko specifičan i osjetljiv pregled za rak prostate pogotovo u ranom stadiju, ali je neizostavan dio pregleda i obrade pacijenata.
- **PSA test:** Mjerenje razine prostate specifičnog antigena u krvi, enzima koji može biti povišen kod raka, ali i kod drugih stanja prostate (npr. benigna hiperplazija prostate, prostatitis...). Granična je vrijednost PSA > 4,0 ng/mL i nakon inicijalnoga prvog povišenog nalaza, PSA se obično ponavlja za 3 – 4 tjedna u istom laboratoriju. Osim PSA, i druge varijacije nam mogu pomoći u stratifikaciji raka prostate kao što su:

- PSA gustoća (PSA u odnosu na volumen prostate)
- PSA brzina promjene (engl. *PSA velocity*)
- slobodni PSA u odnosu na ukupni PSA (F/TPSA)
- PSA-kinetika tijekom vremena
- kombinacija PSA-a s drugim biomarkerima (npr. PCA3 test, kalikreinski paneli, genski testovi) (7).

• **Multiparametrijska magnetska rezonancija prostate (mpMR):** Napredna slikovna metoda koja precizno prikazuje tumorske promjene i pomaže odlučiti je li potrebna biopsija (7). Također omogućuje i precizan slikovni prikaz lokalne proširenosti raka prostate. Preporučuje se učiniti mpMR prije inicijalne biopsije prostate, a i kod ponovljenih biopsija kada za to postoji indikacija. MpMR prostate rabi T2 sekvence, difuzijsko ponderiranje (DWI) i dinamičko kontrastno pojačanje (DCE). Lezije se ocjenjuju prema PI-RADS (engl. *Prostate Imaging-Reporting and Data System*) ljestvici, pri čemu su zone s PI-RADS 4 i 5 visoko sumnjive na rak prostate i indicirano je učiniti biopsiju prostate. MpMR smanjuje broj nepotrebnih biopsija kod pacijenata s niskim rizikom (PI-RADS 1 i 2). Međutim, osjetljivost i specifičnost ovisne su o kvaliteti snimanja i iskustvu radiologa.

• **Biopsija prostate:** Uzimanje uzoraka tkiva s pomoću tanke igle, transrektalnim ili najčešće transperinealnim pristupom, za histološku potvrdu prisutnosti raka. Biopsija prostate je temelj dijagnostike i osnova daljnjeg liječenja. Može biti sistemska i/ili ciljana. Sistemska biopsija je kada se uzima 10 – 12 uzoraka (cilindara) tkiva prostate vođenih transrektalnim ultrazvukom (TRUS). Pristup iglom može biti kroz stijenku rektuma (transrektalno) ili kroz kožu međice (perineuma) i taj se pristup naziva transperinealnim pristupom. Sve više je zastupljena transperinealna biopsija prostate jer je stopa komplikacija (infekcija) značajno manja u odnosu na transrektalnu biopsiju. MR-ciljana ili fuzijska biopsija je biopsija prostate gdje se uzimaju uzorci koji su uočeni na multiparametrijskoj magnetnoj rezonanciji prostate učinjenoj prije same biopsije prostate. Kod inicijalne (prve) biopsije prostate često se kombinira sa sistemskom biopsijom zbog veće točnosti otkrivanja. Također se može rabiti i poseban program (softver) koji radi spajanje (fuziju) između snimki MR-a i TRUS-a (8).

• **Kompjutorizirana tomografija (CT):** rabi se pri procjeni lokalnog stadija bolesti i proširenosti bolesti (pitanje metastaza). Najčešće se rabi za procjenu visceralnih metastaza (metastaze u solidne organe: jetra, gušterača, pluća...) i metastaza u limfne čvorove (limfadenopatija).

• **Scintigrafija skeleta:** dijagnostička metoda za procjenu metastaza raka prostate u skelet (kosti). Rijetko se rabi u dijagnostici niskorizičnog karcinoma prostate, više kod pacijenata visokog rizika bolesti.

• **PET-CT-PSMA:** trenutno jedna od najnovijih i najpreciznijih metoda koju rabimo u dijagnostici karcinoma prostate. Rabi se za procjenu proširenosti osnovne bolesti prije po-

TABLICA 1. Interpretacija vrijednosti PSA-a

ISUP GRUPA	GLEASON ZBROJ (PRIMARNI + SEKUNDARNI)	OPIS
1	Gleason 6 (3 + 3)	U potpunosti uzorak gradusa 3. Najpovoljnija prognoza u spektru adenokarcinoma prostate.
2	Gleason 7 (3 + 4)	Pretežno gradus 3, uz manji udio gradusa 4. Prognoza bolja nego kod grupe 3.
3	Gleason 7 (4 + 3)	Pretežno gradus 4, uz manji udio gradusa 3. Lošija prognoza od grupe 2, ali bolja nego kod viših grupa.
4	Gleason 8 (4 + 4, 3 + 5 ili 5 + 3)	Visok udio gradusa 4 ili prisutnost gradusa 5. Značajno lošija prognoza od nižih grupa.
5	Gleason 9 ili 10 (4 + 5, 5 + 4, 5 + 5)	Prisutnost značajnog gradusa 5. Najlošija prognoza.

četka liječenja kao i za procjenu recidiva (povrat) bolesti nakon provedenoga inicijalnog liječenja.

## 1.5. Patohistologija raka prostate

Patohistološki većina raka prostate su adenokarcinomi koji nastaju iz epitelnih stanica žljezdanog tkiva prostate (7). Prilikom opisa stupnja diferenciranosti raka prostate rabe se dva sustava:

1. Gleasonov zbroj (engl. *score*) rabi se za procjenu arhitektonskog obrasca stanica raka prostate. Stanice raka prostate formiraju karakteristične uzorke (engl. *patterns*) ovisno o stupnju malignosti. Dva uzorka koji su najviše zastupljeni ocjenjuju se stupnjem od 1 do 5, a zatim se ti stupnjevi zbrajaju (npr. Gleason zbroj 9 = 4 + 5). Što je taj zbroj veći, rak je agresivniji (9).
2. Gradus grupe (engl. *Grade group*) od 1 do 5, što daje dodatnu, finiju prognostičku procjenu (9). Grupe se sastoje od nekoliko različitih uzoraka kako je navedeno u tablici 1.

## 1.6. Stadiji bolesti

Stadij bolesti za rak prostate se primjenjuje kroz TNM klasifikaciju za procjenu lokalne proširenosti raka/tumora (T), limfnih čvorova (N) i postojanje udaljenih metastaza (M). Trenutno je AJCC/UICC klasifikacija (8):

### T – primarni tumor

Tx: primarni tumor se ne može procijeniti

T0: nema dokaza o primarnom tumoru

T1: klinički tumor nije palpabilan niti vidljiv slikovnim pretragama

T1a: tumor je slučajno otkriven mikroskopski prilikom resekcije prostate zbog benigne hiperplazije prostate i zahvaća < 5 % reseciranog tkiva

T1b: tumor je slučajno otkriven mikroskopski pri resekciji benigne hiperplazije prostate i zahvaća > 5 % reseciranog tkiva

T1c: tumor je otkriven biopsijom prostate (npr. PSA povišen), ali klinički nije opipljiv niti slikovno vidljiv

T2: tumor je ograničen na prostatu

T2a: tumor zahvaća polovicu (ili manje) jednog režnja prostate

T2b: tumor zahvaća više od polovice jednog režnja prostate, ali ne oba

T2c: tumor zahvaća oba režnja prostate

T3: tumor se proteže izvan kapsule prostate

T3a: tumor se proteže izvan kapsule prostate, unilateralno ili bilateralno

T3b: tumor zahvaća sjemene mjehuriće

T4: tumor je fiksiran ili zahvaća susjedna tkiva osim sjemenih mjehurića (mjehur, rektum, kosti zdjelice, vanjski sfinkter, levatorni mišić)

### N – status regionalnih limfnih čvorova

Nx: regionalni limfni čvorovi se ne mogu procijeniti

N0: nema metastaza u regionalnim limfnim čvorovima

N1: metastaze u jednom ili više regionalnih limfnih čvorova (zdjelični limfni čvorovi ispod razine bifurkacije zajedničke ilijačne arterije)

### M – udaljene metastaze

M0: nema udaljenih metastaza

M1: udaljene metastaze su prisutne

M1a.: metastaze u neregionalnim limfnim čvorovima

M1b: metastaze u kostima

M1c: metastaze u drugim organima (npr. jetra, pluća, mozak) s/bez koštanih ili limfnih metastaza.

## 1.7. Rizične skupine

U kliničkoj praksi rizične skupine za rak prostate najčešće se definiraju prema kombinaciji stadija tumora (TNM klasifikaciji), PSA i Gleason/ISUP gradusu:

1. Niska rizična skupina:

Stadij (T): T1-T2a

PSA < 10 ng/mL

Gleason zbroj: 6 (ISUP gradus grupa 1)

Pacijenti u ovoj grupi obično imaju lokaliziran tumor, nisku vrijednost PSA-a i niskoagresivan patohistološki tumor.

#### 2. Srednje rizična skupina:

Stadij (T): T2b-T2c ili

PSA 10 – 20 ng/mL ili

Gleason zbroj: 7 (ISUP gradus grupa 2 – 3)

Dovoljno je da pacijent ima ispunjen samo jedan od ovih kriterija da se bolesnik svrstava u srednji rizik. U sklopu nove kliničke prakse grupa srednjeg rizika se dodatno dijeli na:

- povoljni srednji rizik (npr. Gleason zbroj 3 + 4 s udjelom Gleason gradusa 4 < 20 % i < 50 % pozitivnih uzoraka na biopsiji)
- nepovoljni srednji rizik (npr. Gleason zbroj 4 + 3, > ili jednako 50 % pozitivnih uzoraka na biopsiji).

#### 3. Visoko rizična skupina:

Stadij (T): ≥ T3 ili

PSA > 20 ng/mL

Gleason zbroj: 8 – 10 (ISUP gradus grupa 4 – 5)

Dovoljno je da je ispunjen samo jedan od ovih kriterija da se pacijenta svrsta u visoki rizik raka prostate (8).

## 1.8. Liječenje u ranom stadiju raka prostate

Svaki rano otkriveni rak prostate ne zahtijeva odmah agresivno liječenje. Ključno je razlikovati one tumore koji će ostati indolentni (često godinama) od onih koji će rasti, širiti se i ugroziti pacijenta. Isto tako, prilikom procjene bolesnika važni su i komorbiditeti i očekivani životni vijek bolesnika. Kod starijih bolesnika s drugim ozbiljnim bolestima, rizik smrtnog uzroka različitog od raka prostate može biti veći nego rizik od razvoja klinički značajnog raka. Stoga pri odabiru terapije važna je procjena općeg stanja, očekivanoga životnog vijeka i hoće li pacijent preživjeti dovoljno dugo da benefit liječenja nadmaši rizike.

Ciljevi liječenja u ranoj fazi su:

1. iskorijeniti ili kontrolirati bolest lokalno
2. minimizirati razvoj nuspojava i očuvati kvalitetu života
3. izabrati strategiju liječenja proporcionalnu riziku bolesti.

Glavne strategije uključuju:

- aktivni nadzor (engl. *active surveillance*)
- radikalnu prostatektomiju
- radijacijsku terapiju (radikalno zračenje, brahiterapija)
- fokalne terapije (još uvijek samo u sklopu kliničkih studija)
- kombinirane terapije (npr. radijacija + hormonalna terapija).

### 1.8.1. Aktivni nadzor (engl. *active surveillance, AS*)

Ovo je opcija koju je moguće primijeniti kod bolesnika s ni-

skim rizikom bolesti. Cilj je pratiti pacijenta redovitim PSA testovima, mp-MRI pregledima i ponovljenim biopsijama, a još uvijek imati opciju aktivno intervenirati s radikalnom terapijom samo ako dođe do znakova progresije osnovne bolesti (8). Prednosti AS-a su izbjegavanje ili odlaganje nuspojava (inkontinencija, impotencija) i očuvanje kvalitete života. Iskustva iz studije s dugoročnim praćenjem pokazuju da većina muških s niskorizičnom bolešću neće razviti klinički značajan karcinom tijekom 10 – 15 godina.

Međutim, kod pacijenata s progresijom bolesti prelazak na aktivno liječenje i radikalnu terapiju mora se odvijati pravovremeno kako bi se izbjegla šteta od kašnjenja.

Optimalni protokoli AS-a uključuju:

- PSA mjerenje svakih 3 – 6 mjeseci
- mpMR svake 1 – 2 godine
- ponovljene biopsije (npr. svake 2 – 3 godine ili po signifikantnim promjenama PSA-a i/ili mpMR-a).

Prediktivni faktori za prelazak s AS-a na aktivno liječenje uključuju rast PSA-a, promjenu u Gleasonovoj skupini, povećanje volumena tumora u biopsiji, promjene u MR-u (npr. pojava PI-RADS 4 – 5) te genomski rizik (8).

### 1.8.2. Radikalna prostatektomija

Kirurško uklanjanje prostate (s eventualnom limfadenektomijom) klasičan je izbor kod bolesnika s dobrom općom kondicijom i očekivanim životnim vijekom dovoljnim da imaju koristi od intervencije (10).

Prednosti:

- potencijalno uklanjanje svih lokalnih tumorskih stanica
- omogućavanje patološke procjene kompletnih parametara (mjere invazije, rubovi, limfadenektomija)
- jasan PSA-nivo nakon operacije (PSA bi trebao postati izrazito nizak).

Nedostatci/rizici:

- rizik inkontinencije mokraće
- rizik erektilne disfunkcije
- kirurške komplikacije.

U današnje vrijeme tehnike minimalno invazivne kirurgije poput laparoskopije i robotski asistirane prostatektomije sve su više zastupljene. Tako i u Republici Hrvatskoj trenutno imamo četiri robotska sučelja koja se rabe u liječenju raka prostate. Minimalno invazivne kirurške tehnike imaju smanjeno krvarenje, brži oporavak pacijenta u odnosu na otvorenu kirurgiju, usporedive onkološke rezultate i manje stope inkontinencije urina te erektilne disfunkcije.

### 1.8.3. Radijacijska terapija/zračenje

Kod lokaliziranog raka prostate, dva glavna modaliteta radijacijske terapije su:

- vanjska zračenja (engl. *external beam radiotherapy, EBRT*)

- brahiterapija (implantati radioaktivnih zraka unutar prostate).

## Vanjska zračenja

Napredni oblici terapije, uključujući IMRT (radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta) i VMAT (volumetrijski modulirana lučna terapija), omogućuju precizno doziranje, smanjenje ozračivanja okolnih organa i smanjenje neželjenih nuspojava (8). Kod srednjeg i visokog rizika često se kombinira zračna terapija s hormonskom terapijom (engl. *androgen deprivation therapy*, ADT) tijekom određenog razdoblja, što poboljšava kontrolu bolesti i preživljenje. Rezultati pokazuju da zračenja u kombinaciji s kratkotrajnim do dugotrajnim ADT-om mogu postići slične ishode kao operacija u mnogim bolesnika.

## Brahiterapija

Brahiterapija može biti nisko-dozna (engl. *low-dose-rate*, LDR) ili visoko-dozna (engl. *high-dose-rate*, HDR):

- **LDR** – implantacija malih radioizotopa (npr. Iod-125, Palladij-103) unutar prostate, koji emitiraju zračenje tijekom mjeseci
- **HDR** – primjena radioizotopa (npr. Ir-192) u uređene katetere u kratkom vremenu, obično nekoliko sesija.

Brahiterapija se često rabi kod bolesnika s niskim ili selektiranim srednjim rizikom, samostalno ili u kombinaciji s vanjskim zračenjima. Prednosti uključuju visoku lokalnu dozu i kratko trajanje tretmana. Nedostatci su rizik od lokalnih nuspojava (iritacija mokraćnog sustava, rektalne nuspojave).

## 1.8.4. Fokalne terapije (samo u sklopu kliničkih studija)

Zbog rizika nuspojava kod klasičnih terapija, istraživanja se usmjeravaju i na manje invazivne, fokalne metode koje ciljano uništavaju samo tumor, a ne cijelu žlijezdu prostate (8).

Primjeri fokalne terapije su:

- krioablacija (zamrzavanje tkiva)
- visoko-intenzivni fokusirani ultrazvuk (engl. *high intensity focused ultrasound*, HIFU)
- mikrovalna ablacija
- fotodinamička terapija
- ireverzibilna elektroterapija (engl. *irreversible electroporation*, IRE).

Iako su rezultati obećavajući kod raka prostate niskog rizika, ove tehnike još su u fazi istraživanja, a dugoročni ishodi i usporedbe s etabliranim terapijama tek se uspostavljaju.

Tako je 15. listopada 2025. na Klinici za urologiju KBC-a Seestre milosrdnice učinjena prva fokalna terapija s nano nožem IRE tehnikom na trima pacijentima s lokaliziranim rakom prostate i povoljnim srednjim rizikom progresije raka prostate.

## 1.8.5. Kombinirane strategije i adjuvantna terapija

U nekim slučajevima terapija može kombinirati operaciju i zračenje (adjuvantna radioterapija kod visokorizičnih faktora nakon prostatektomije). Studija i meta-analiza Vale i suradnika (2020.) pokazala je da adjuvantna i rana „salvage“ radioterapija imaju slične ishode u mnogim slučajevima te da je ključno ne odgađati terapiju predugo.

Uloga hormonalne terapije u ranim stadijima, osobito kao adjuvantna terapija uz zračenje, ovisi o riziku bolesti i najčešće se odnosi na pacijente visokog rizika za progresiju bolesti.

## 1.9. Rizici, nuspojave i kvaliteta života

Svaka terapijska opcija nosi rizik nuspojava. Kod ranog raka prostate važan dio odluke čini ravnoteža između koristi i utjecaja na kvalitetu života.

### 1.9.1. Inkontinencija mokraćne

Nakon prostatektomije rizik inkontinencije varira ovisno o kirurškoj tehnici, iskustvu kirurga, dobi bolesnika i stanju sfinktera prije operacije. Većina bolesnika postiže zadovoljavajuću kontrolu nakon razdoblja oporavka (šest mjeseci do godine), ali manji udio može zadržati značajnu inkontinenciju (10). Radikalno zračenje također može uzrokovati iritativne simptome mokraćnog sustava (frekvencija, urgencija), ali rizik trajne inkontinencije je općenito niži nego kod kirurške terapije.

### 1.9.2. Eretilna disfunkcija (ED)

To je česta nuspojava, posebno kod kirurgije i zračenja. Šanse za očuvanje erektile funkcije ovise o dobi, preoperativnoj funkciji, tehnikama očuvanja živaca i vremenu do oporavka. Kod radijacijske terapije ED se može razviti postepeno tijekom godina, što otežava usporedbu s kirurškim ishodima.

### 1.9.3. Gastrointestinalne nuspojave

Kod zračenja može doći do rektalne iritacije, krvarenja, razvoja grčeva, upale (proktitisa). Napredne metode planiranja zračenja smanjuju dozu rektalnog zračenja i time smanjuju učestalost nuspojava.

### 1.9.4. Psihološki status i kvaliteta života

Dugotrajna anksioznost, depresija, seksualna disfunkcija i promjene u percepciji muškosti utječu na kvalitetu života nakon terapije. Istraživanja pokazuju da pacijenti u aktivnom nadzoru manje doživljavaju psihološki stres, ali mogu osjećati „teret čekanja“. Duže praćenje iz registracijskih studija (npr. CaPSURE, CEASAR) pokazuje da razlike u kvaliteti života među terapijskim opcijama ostaju značajne u smislu mokraćne i seksualne funkcije.

Stoga je informirani pristanak i detaljna rasprava s pacijentom o rizicima nuspojava ključna komponenta terapije.

## 2. Izbor terapije: pristup individualiziranog liječenja

Zbog heterogenosti bolesti i razlike u riziku pacijenta optimalna strategija mora biti prilagođena pojedincu.

### Algoritam odlučivanja:

- procjena rizika bolesti (niski, srednji, visoki)
- procjena komorbiditeta i očekivanoga životnog vijeka
- razgovor s pacijentom o rizicima, nuspojavama i preferencijama
- primjena biomarkera/genetskih rizika ako je dostupno
- odabir između aktivnog nadzora i kurativne terapije.

Za mlađe (npr. < 65 godina) s dugim očekivanim životnim vijekom i srednjim rizikom, često se preferira radikalna terapija (kirurška ili zračenje). Za starije pacijente ili one s komorbiditetima, AS može biti prihvatljiv izbor (8).

Kod pacijenata s „granularnim rizikom“ (npr. niski rizik, ali pozitivni genetski rizik; npr. BRCA2+ mutacijski gen) može se razmotriti rana intervencija ili intenzivniji nadzor.

Nedavna literatura naglašava važnost modela zajedničkog donošenja odluka (engl. *shared decision-making*) u procesu odlučivanja, uz jasno prikazivanje koristi i rizika (10).

### 2.1. Praćenje i „Salvage“ terapija

Kod pacijenata koji su prošli radikalnu terapiju i imaju biokemijski recidiv (porast PSA-a), moguće je primijeniti „Salvage“ radioterapija (kasna, terapija spašavanja), hormonsku terapiju ili kombinirane pristupe. Meta-analize sugeriraju da rana „Salvage“ terapija (pri nižem PSA) ima bolje ishode nego odgođena.

Pristup „čekaj i vidi“ (engl. *watchful waiting*) obično se ne primjenjuje kod pacijenata s dugim očekivanim životnim vijekom, osim ako nisu prikladni za agresivniju terapiju.

### 2.2. Izazovi, nove tehnologije i budućnost

Rani rak prostate i dalje nosi nekoliko izazova:

- *overdiagnosis* i *overtreatment* – bolje razlikovanje klinič-

ki značajnog raka prostate od bezopasnog

- razvoj preciznih biomarkera i genomskih potpisa – za bolju stratifikaciju rizika
- napredne slikovne tehnike i umjetna inteligencija – poboljšanje otkrivanja i interpretacije mpMR-a
- fokalna terapija i minimizacija nuspojava.

### 2.3. Integracija molekularne patologije u kliničke algoritme

Na području umjetne inteligencije i strojne analize slika razvijaju se modeli koji kombiniraju prikaze MR-a i povratne histopatološke informacije kako bi automatski identificirali i lokalizirali tumore s visokom točnošću (11). Primjerice, CorrSigNet model povezuje MR karakteristike s patološkim nalazima za bolju lokalizaciju tumora (12).

U terapijskom smislu, dok se rani stadiji raka prostate još uvijek tretiraju lokalnim intervencijama, nove strategije imunoterapije, ciljane terapije i kombinacije molekularnih terapija (engl. *targeted therapy*) istražuju se u agresivnijim stanicama raka prostate. Međutim, budući da su početno više usmjerene na kasnije stadije, njihov utjecaj na rane stadije još nije široko dokazan.

### Zaključak

Rani rak prostate predstavlja kliničku situaciju u kojoj je moguće postići visoke stope izlječenja uz relativno nizak mortalitet ako se bolest otkrije i pravilno liječi. Ipak, izazov ostaje razlikovati koje lezije treba agresivno tretirati, a koje mogu biti adekvatno praćene.

Aktualne strategije uključuju aktivni nadzor, prostatektomiju, radijacijsku terapiju te fokalne metode liječenja, uz primjenu mpMR-a i naprednih genetskih biomarkera. Personalizirani pristup temeljen na riziku bolesnika, komorbiditetima i preferencijama presudan je za optimalan izbor terapije.

Kako istraživanja napreduju, očekuje se da će kombinacija molekularnih biomarkera, umjetne inteligencije u interpretaciji slika i ciljanih terapija dodatno unaprijediti selekciju pacijenata i smanjiti nuspojave liječenja.

## LITERATURA

1. Raychaudhuri R, Lin DW, Montgomery RB. Prostate Cancer: A Review. *JAMA*. 2025 Apr 22;333(16):1433-1446. doi: 10.1001/jama.2025.0228.
2. Rebello RJ, Oing C, Knudsen KE, Loeb S, Johnson DC, Reiter RE i sur. Prostate cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Feb 4;7(1):9. doi: 10.1038/s41572-020-00243-0.
3. Cuzick J, Thorat MA, Andriole G, Brawley OW, Brown PH, Culig Z i sur. Prevention and early detection of prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):e484-92. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70211-6.
4. Chakrabarti D, Albertsen P, Adkins A, Kishan A, Murthy V, Parker C i sur. The contemporary management of prostate cancer. *CA Cancer J Clin*. 2025 Nov-Dec;75(6):552-586. doi: 10.3322/caac.70020.
5. España Navarro R, González-Padilla DA, Subiela JD, Pérez-Serrano C, Olmos D, Carlsson SV. Prostate cancer screening. *Asian J Urol*. 2025 Oct;12(4):422-433. doi: 10.1016/j.ajur.2024.09.003.
6. Varaprasad GL, Gupta VK, Prasad K, Kim E, Tej MB, Mohanty P i sur. Recent advances and future perspectives in the therapeutics of prostate cancer. *Exp Hematol Oncol*. 2023 Sep 22;12(1):80. doi: 10.1186/s40164-023-00444-9.
7. Czerw A, Deptała A, Głowacka M, Partyka O, Pajewska M, Czerw N i sur. Prostate Cancer-Research Advances in Early Detection. *J Clin Med*. 2025 Apr 29;14(9):3067. doi: 10.3390/jcm14093067.
8. Cornford P, van den Bergh RCN, Briers E, Van den Broeck T, Brunckhorst O, Darragh J i sur. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2024 Aug;86(2):148-163. doi: 10.1016/j.eururo.2024.03.027.
9. Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):433-40. doi: 10.1016/j.juro.2009.10.046. Epub 2009 Dec 14.
10. Jani AB, Hellman S. Early prostate cancer: clinical decision-making. *Lancet*. 2003 Mar 22;361(9362):1045-53. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12833-4.
11. R Jin, D Li, D Xiang, L Zhang, H Zhou, F Shi i sur. Ai-based automatic segmentation of prostate on multi-modality images: A review, arXiv:2407.06612, 2024 Dostupno na: <https://arxiv.org/pdf/2407.06612> (Pristupljeno: 1. listopada 2025.)
12. Bhattacharya I, Seetharaman A, Shao W, Sood R, Kunder CA, Fan RE i sur. CorrSigNet: Learning CORRelated Prostate Cancer SIGnatures from Radiology and Pathology Images for Improved Computer Aided Diagnosis, arXiv:2008.00119v1, 2020 Dostupno na: <https://arxiv.org/pdf/2008.00119> (Pristupljeno: 1. listopada 2025.)



### ADRESA ZA DOPIŠIVANJE:

doc. dr. sc. Miroslav Tomić, dr. med.  
Klinika za urologiju KBC Sestre milosrdnice  
Vinogradska cesta 29, 10 000 Zagreb  
e-mail: tomic\_miro@yahoo.com

### PRIMLJENO/RECEIVED:

18. listopada 2025./October 18, 2025

### PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

7. prosinca 2025./December 7, 2025

