



Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti
Razred za medicinske znanosti – Odbor za tumore
i
Hrvatsko društvo za urološku onkologiju HLZ-a

9. znanstveni sastanak
TUMORI PROSTATE

KNJIGA SAŽETAKA

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Razred za medicinske znanosti – Odbor za tumore

i

Hrvatsko društvo za urološku onkologiju HLZ-a



Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Razred za medicinske znanosti,

Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, 10000 Zagreb

tel: (01) 4895 171, faks: (01) 4895 147

Hrvatsko društvo za urološku onkologiju HLZ-a

Šubićeva 9, 10000 Zagreb

ISSN 2623-8314

9. znanstveni sastanak

TUMORI PROSTATE

Knjiga sažetaka

9. znanstvenog sastanka **TUMORI PROSTATE**
održanog 11. studenoga 2022. u Zagrebu
u Hrvatskoj akademiji znanosti i umjetnosti



Zagreb, studeni 2022.

Znanstveni odbor

Redoviti članovi

Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti

Razreda za medicinske znanosti

Organizacijski odbor

Predsjednik: Željko Kaštelan

Dopredsjednica: Ana Fröbe

Članovi: Marija Gamulin, Tvrtko Hudolin, Tomislav Kuliš, Tomislav Omrčen, Borislav Spajić, Ivan Šamija

Urednici

Željko Kaštelan

Tomislav Kuliš

Recenzenti

Ana Fröbe

Tvrtko Hudolin

Tomislav Kuliš

Oliver Pavlović

Izdavač

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

Trg Nikole Šubića Zrinskog 11, 10000 Zagreb

Grafičko oblikovanje

Tomislav Kuliš

PROGRAM

09:00-09:15 Pozdravna riječ

akademik Zvonko Kusić

akademkinja Vida Demarin, tajnica Razreda za medicinske znanosti

akademik Željko Kaštelan, predsjednik Organizacijskog odbora

09:15-10:20 Dijagnostika

Voditelji: Marijana Ćorić, Dražen Huić, Božo Krušlin

Trendovi incidencije i mortaliteta raka prostate u 21. stoljeću u RH

Mario Šekerija

Indikacije i rezultati primjene PSMA PET CT-a

Dražan Huić

Primjena biomarkera - pogled patologa

Monika Ulamec

Epigenetika raka prostate

Nino Sinčić

Rasprava

10:15-11:45 Kirurgija

Voditelji: Oliver Pavlović, Borislav Spajić, Marijan Šitum, Josip Španjol

Koji pristup odabrati za biopsiju prostate?

Kristian Krpina

Uloga limfadenektomije kod radikalne prostatektomije

Igor Grubišić

Robotska radikalna prostatektomija u Sloveniji

Sandi Poteko

Robotska radikalna prostatektomija u RH

Tomislav Kuliš

Kvaliteta života i fizikalna terapija nakon liječenja raka prostate

Tvrtko Hudolin

Rasprava

11:45-12:00 Satelitski simpozij Astellas

12:00-12:45 Stanka - domjenak

12:45-14:45 Radioterapija i sistemsko liječenje

Voditelji: Ana Fröbe, Marija Gamulin, Tomislav Omrčen

Kad adjuvantna radioterapija nakon radikalne prostatektomije

Dag Zahirović

Primjena biomarkera u individualiziranoj radioterapiji

Jure Murgić

Indikacije za radioterapiju u mHSRP

Maja Baučić

Satelitski simpozij Recordati/Altamedics

Indikacije za docetaksel i abiraterone kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

Tomislav Omrčen

Doublet i triplet sistemska terapija u liječenju mHSRP

Mirela Šambić-Penc

Sekvenciranje terapije u metastatskom raku prostate

Marija Gamulin

Rasprava

14:45-15:00 Završna riječ

SAŽETCI

Trendovi incidencije i mortaliteta od raka prostate u 21. stoljeću u Hrvatskoj

Mario Šekerija, Petra Čukelj

Hrvatski zavod za javno zdravstvo

Rak prostate najučestalije je zloćudno oboljenje u muškaraca u većini zemalja svijeta, pa tako i u Hrvatskoj. Incidencija raka prostate znatno je porasla u većini visoko razvijenih zemalja svijeta u posljednjih nekoliko desetljeća, što se prvenstveno pripisuje češćem probiru na rak prostate mjerenjem razine PSA. Međutim, u zadnjih nekoliko godina bilježi se stabilizacija ili pad incidencije u razvijenim zemljama.

Prema posljednjim službenim podacima Registra za rak, u Hrvatskoj je u 2019. godini od raka prostate obolio 2731 muškarac, pri čemu je 89% oboljelih starije od 60 godina. Nakon raka pluća i kolorektalnog raka, rak prostate treći je zloćudni uzrok smrti muškaraca u Hrvatskoj, s 785 umrlih u 2020. godini.

Joinpoint analiza trenda incidencije raka prostate u Hrvatskoj za razdoblje 2001. do 2019. godine pokazuje značajan porast ukupne incidencije od 3,6% godišnje od 2001. do 2009. godine, stabilan trend od 2009. do 2013., značajan godišnji porast od 11,1% od 2013. do 2017. te stabilan trend, s tendencijom pada, do kraja promatranog razdoblja. Vrlo slični trendovi zabilježeni su kod muškaraca dobi 50-69 godina, dok je kod starijih od 70 godina trend stabilan do 2014., kad se bilježi značajan godišnji porast od 4,1% do 2019. Dobiveni rezultati ukazuju na mogućnost značajnog utjecaja screeninga na rak prostate na porast incidencije, jer se testiranje na PSA često preporučuje upravo muškarcima u dobi do 70 godina, skupini u kojoj vidimo najveći porast. Fluktuacije u trendu mogu biti uzrokovane neravnomjernim prijavljivanjem prema Registru za rak u pojedinim godinama.

Mortalitet, nakon stabilnog trenda u razdoblju 2001.-2003., pokazuje značajni godišnji pad od 0,72% do kraja promatranog razdoblja (2020.). U skupini muškaraca dobi između 50-69 godina trend je stabilan kroz cijelo promatrano razdoblje, dok se u muškaraca starijih od 70 godina, nakon stabilnog trenda od 2001. do 2003., bilježi značajan godišnji pad smrtnosti od 0,8%.

Zaključno, trend incidencije raka prostate u Hrvatskoj u 21. stoljeću sličan je trendu drugih razvijenih zemalja. Vidljive naznake pada incidencije u posljednjih nekoliko godina mogle bi biti rezultat smanjenja oportunističkog probira na rak prostate i konzervativnijeg pristupa nakon povišenog nalaza PSA, odnosno rjeđeg upućivanja na biopsiju prostate, iako je još prerano za jasnije sagledavanje situacije. Smanjenje mortaliteta, iako ohrabrujuće, vidljivo je samo kod muškaraca starijih od 70 godina, i nije toliko izraženo kao u zemljama sjeverne i zapadne Europe.

Indikacije i rezultati primjene PSMA PET/CT-a u KBC Zagreb

Dražen Huić, Ivan Rogić, Anja Tea Golubić, Marijan Žuvić, Tea Šmitran, Nino Jukić

Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, KBC Zagreb

Karcinom prostate najčešća je novootkrivena maligna bolest te treći najčešći zloćudni uzrok smrti kod muškaraca u Hrvatskoj. Što točnija dijagnostika inicijalne proširenosti bolesti i rana detekcija lezija u pacijenata s biokemijskim relapsom karcinoma prostate neophodna je za ciljano liječenje i kontrolu bolesti.

Konvencionalne slikovne metode u pacijenata s biokemijskim relapsom nemaju dovoljno visoku osjetljivost i specifičnost, osobito pri nižim vrijednostima PSA. Razvoj hibridnih slikovnih metoda poput F-18-kolina i Ga-68-PSMA PET/CT-a omogućio nam je raniju i točniju lokalizaciju metabolički aktivnih presadnica u relapsu bolesti.

Prostata specifični membranski antigen (PSMA) je transmembranski protein koji se fiziološki nalazi u benignom tkivu prostate. Tijekom maligne transformacije, PSMA se translocira na luminalnu površinu gdje se prilikom vezanja s radionuklidnim ligandom internalizira u stanicu. Njegova patološka ekspresija nalazi se i u nekim drugim tumorskim tkivima, no najizraženija je u adenokarcinomu prostate. Radi svoje ekspresije PSMA predstavlja idealan marker za obilježavanje radionuklidima u dijagnostičke i terapijske svrhe.

Na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb od travnja 2021. učinjeno je više od 100 Ga-68-PSMA PET/CT pretraga. Postotak pozitivnih nalaza je 56% (56/100 studija). Lokalni recidiv bolesti nađen je u 16,07% pozitivnih studija, limfni čvorovi su bili zahvaćeni u 73,21%, dok su metastaze u kostima nađene u 30,36% pozitivnih studija. Osnovne promatrane vrijednosti uspoređene s rezultatima studija bile su: PSA, PSA_{dt} (doubling time), GS (Gleason Score) i vrijeme od radikalne prostatektomije.

U studijama sa serumskim PSA $\leq 0,5$ ng/ml 50% studija je bilo pozitivno (28/56), dok je u pacijenata s PSA $> 0,5$ ng/ml 65,7% studija bilo pozitivno (28/44). PSA_{dt} imao je visoku korelaciju s pozitivnim nalazom; u pacijenata s PSA_{dt} ≤ 6 mjeseci 66,7% studija je bilo pozitivno, dok je u grupi s sporijim PSA_{dt} (> 6 mjeseci) pozitivan nalaz bio znatno rjeđi – 23,5%. U pacijenata s GS 7 pozitivan nalaz PSMA PET studija je nađen u 51,61%, s GS 8 – 53,33% i u pacijenata s GS 9 u 70% studija. U pacijenata s biokemijskom relapsom unutar godine dana od radikalne prostatektomije 93% studija je bilo pozitivno, dok je u grupi pacijenata s dužim periodom od operacije i biokemijskog relapsa broj pozitivnih nalaza pao ispod 44%.

U odnosu na F-18-kolin PET/CT, Ga-68-PSMA PET CT pokazao je sličnu osjetljivost u pacijenata s biokemijskim relapsom i PSA vrijednostima višim od 1 ng/ml. Međutim, u grupi pacijenata s biokemijskom relapsom i PSA vrijednostima ≤ 1 ng/ml, osjetljivost F-18-kolin PET/CT-a je bila niska (prema Treglia G. et al. 27%), dok se Ga-68-PSMA PET/CT u toj populaciji pokazao kao superiornija metoda s i dalje vrlo dobrom osjetljivošću (49,3%).

Ga-68-PSMA PET/CT je pouzdana, visoko specifična i osjetljiva hibridna metoda koja omogućava pacijentima s biokemijskim relapsom bolesti ranu lokalizaciju bolesti, modifikaciju terapije i individualniji pristup terapiji. Posebnu vrijednost PSMA PET/CT imati će u bliskoj budućnosti radi rutinskog probira bolesnika za terapiju s PSMA-terapijskim radiofarmacima (Lu-177 PSMA, Ac-225 PSMA), što će omogućiti još bolje rezultate liječenja.

Primjena biomarkera – pogled patologa

Monika Ulamec

Klinički zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak, KBC Sestre milosrdnice

*Katedra za patologiju i Znanstvena grupa za istraživanje epigenetičkih biomarkera,
Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Karcinom prostate incidencijom je drugi po učestalosti karcinom muškarca u Svijetu. Mnogi se naponi ulažu u pravovremeno otkrivanje i liječenje, no i dalje je smrtnost visoka, a prostata specifičan antigen (PSA) još uvijek je najrasprostranjeniji biomarker u početnom probiru pacijenata. Povišene vrijednosti u kombinaciji s digitorektalnim pregledom te ultrazvučno vođenom biopsijom vode k dijagnozi. Dobro su poznata ograničenja PSA i njegovih podjedinica kao dijagnostičkog markera te posljedično i relativno visok broj nepotrebnih i nedijagnostičkih biopsija, kao i dijagnosticiranje indolentnih oblika bolesti te liječenje pacijenata koji nisu životno ugroženi od samog tumora.

Patohistološki nalaz iglene biopsije uvelike usmjerava odluku o daljnjem liječenju, ali važno je napomenuti da i ta metoda ima svoja ograničenja te ne mora nužno biti pravi pokazatelj svih karakteristika tumora. Zahtjevi koji se neminovno postavljaju su uvođenje novih i pouzdanijih biomarkera u dijagnostiku, kao i biomarkera koji bi okarakterizirali agresivne forme karcinoma te ih usmjeravali k pravovremenoj i ciljanoj terapiji, a također i biomarkera za praćenje tijeka bolesti. Ipak, iglena biopsija dragocjen je izvor podataka te donosi već dobro poznate i okarakterizirane parametre koji čine sastavni dio patohistološkog nalaza, a odnose se na prisutnost i udio samog karcinoma, kao i na određivanje Gleason gradusnih grupa koje su nezavisni prognostički faktor u lokaliziranom karcinomu prostate te mogu ukazivati na agresivan tijek bolesti, osobito ukoliko se radi o prevladavajućim kribriformnim strukturama unutar uzorka Gleason 4 ili jednostavno gradusnim skupinama 4 i 5. Prisutnost limfovaskularne invazije ili prodora u okolne strukture rijetko se nalazi u ovom materijalu. Tkivo tumora može se analizirati već uhodanim metodama imunohistokemijske analize koja prikazuje ekspresiju gena na proteinskoj razini. Najistraživaniji markeri koji se dovode u vezu s predviđanjem kliničkog tijeka bolesti su Ki-67, p53, PTEN, MYC i ERG. Predloženi su i različiti paneli, kao što su kombinacija ekspresije PSMA, fosforiliranog EGFR, AR i p16 bojanja koji je pokazatelj agresivnog ponašanja tumora, jednako kao i paneli za neagresivne forme (ekspresija Galectina-3, DPP4 i MAN1B1 markera). U medicinskoj praksi, ni jedan od navedenih eseja nije u potpunosti validiran te se rutinski ne primjenjuje.

Razvojem i usavršavanjem tehnologije i molekularnih analiza te kombinacijom panela promjena različitih gena i epigenetičkih mehanizama dobiveni su eseji od kojih su neki već odobreni za kliničko korištenje i s visokom specifičnošću mogu procijeniti potencijal agresivnosti bolesti. Također se koriste i različite platforme koje ciljano otkrivaju mutacije za koje postoji individualizirana terapija te se tako izdvajaju pojedinci koji imaju velike koristi od pojedinih terapijskih protokola.

Histološko graduiranje u ovom trenutku ostaje zlatni standard u stratifikaciji rizika za karcinom prostate, no uz brojne studije koje su u tijeku odluka o individualiziranoj terapiji svakako će uključivati multimodalni pristup u kojem nezaobilazno mjesto imaju i novi dijagnostički i prognostički esaji biomarkera.

Epigenetika raka prostate

Nino Sinčić^{1,2,3}, Monika Ulamec^{1,3,4,5}, Tomislav Kuliš^{1,3,6}, Irena Abramović^{1,2,3}, Jure Krasić^{1,2,3}, Lucija Škara^{1,2,3}, Ivan Pezelj^{1,3,7}

¹*Grupa za istraživanje epigenetičkih biomarkera, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

²*Zavod za biologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

³*Centar izvrsnosti za reproduktivnu i regenerativnu medicine, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

⁴*Katedra za patologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

⁵*Klinički zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak, KBC Sestre milosrdnice*

⁶*Klinika za urologiju, KBC Zagreb*

⁷*Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice*

Rak prostate (RP) drugi je po učestalosti rak u muškaraca u globalnoj populaciji. Predviđa se da će broj muškaraca s dijagnozom RP-a biti udvostručen do 2040. godine. Stoga RP predstavlja veliko opterećenje za globalnu populaciju i zdravstvene sustave te pokazuje snažan negativan socioekonomski učinak na globalnu populaciju.

Posebnu problematiku predstavljaju protokoli koji se koriste u dijagnostici RP-a, koji danas primarno koriste DRE, UZV i NMR te jedini molekularni biljeg raka prostate široke upotrebe, PSA. Sve navedeno doseže nezadovoljavajući stupanj osjetljivosti i specifičnosti, posebice u diferencijalnoj dijagnostici prema benignoj hiperplaziji prostate (BHP). Patohistološka analiza tkiva prostate jedina je visoko osjetljiva i specifična metoda koja, unatoč svojim ograničenjima, udovoljava potrebama dijagnostike RP-a. Razlog tomu je visok stupanj razumijevanja staničnog fenotipa i biologije RP-a te poznavanje podležećih genetičkih i epigenetičkih promjena.

Genetičke promjene u podlozi RP-a su statične ireverzibilne promjene, genske mutacije, koje su naslijeđene ili nastaju pod utjecajem okoliša nakon zakazivanja mašinerije popravka molekule DNA. Epigenetičke su pak promjene dinamični sustav reverzibilnih interakcija okoliša s genomom kako bi se ostvario najoptimalniji stanični fenotip u datom okruženju bez zadiranja u sekvencu DNA. Upravo ta kontinuirana prilagodba može dovesti do pojave patološkog fenotipa koji se očituje pojavom RP-a. Tri su kanonske epigenetičke promjene odnosno modifikacije, usko povezane s održavanjem zdravlja i razvojem bolesti pa i RP-a. Metilacija DNA najstabilnija je i najjednostavnija epigenetička promjena. Usko je vezana za biologiju tumora, te se već koristi kao molekularni biljeg u dijagnostici mnogih tumora. Posttranslacijske modifikacije histona predstavljaju kompleksan sustav. Kontekstualizacija histonskih promjena i utjecaj na fenotip stanice nije jednoznačan, što snažno otežava njihovu translaciju u kliničku praksu. RNA interferencija najdinamičniji je epigenetički mehanizam kontrole ekspresije

gena. Provodi se pomoću microRNA (miRNA) molekula visoke stabilnosti. Molekule microRNA se danas pozicioniraju kao najpotentniji epigenetički molekularni biljezi raka visoke pouzdanosti.

Poznavanje epigenetike RP-a dovelo je do razvoja molekularnih dijagnostičkih postupaka. Ipak, trenutno se svi temelje na analizi tkiva dobivenog tkivnom biopsijom, zbog čega nisu dobro prihvaćeni u kliničkoj praksi. Stoga se nameće potreba da se molekularna dijagnostika RP-a temeljena na epigenetičkim molekularnim biljezima pokuša razviti na osnovi tehnologije tekućinskih biopsija.

Kako bi razvili nove epigenetičke molekularne biljege u tekućinskim biopsijama krvi i ejakulata visoke osjetljivosti i specifičnosti u diskriminaciji pacijenata s RP-om od pacijenata s BHP-om, proveli smo multidisciplinarno istraživanje u okviru projekta epiPro (UIP-HRZZ).

Istraživanjem gena LGALS3 potvrđena je značajno niža ekspresija na proteinskoj razini u tkivu RP-a u odnosu na tkivo BHP-a. Identificirana je hipermetilacija LGALS3 u genomskoj DNA. Statistički značajna hipermetilacija DNA gena LGALS3 po prvi puta je identificirana i u nestaničnoj DNA iz tekućinskih biopsija ejakulata pacijenata sa RP-om u odnosu na ejakulate pacijenata sa BHP-om. ROC analiza pokazala je da hipermetilacija DNA gena LGALS3 u ejakulatu ima 56,4% osjetljivost i 70,4% specifičnost u diskriminaciji pacijenata sa RP-om u odnosu na pacijente s BHP-om. U istoj populaciji pacijenata, PSA nije pokazao nikakvu diskriminacijsku moć.

Istraživanje ekspresije microRNA pokazalo je po prvi puta da su miR-375-3p i miR-182-5p značajno izraženije u tekućinskim biopsijama krvi pacijenata s RP-om od krvi pacijenata sa BHP-om. ROC analiza pokazala je da hiper-ekspresija miR-375-3p ima 40.0% osjetljivost i 80.7% specifičnost, dok hiper-ekspresija miR-182-5p ima 64.6% osjetljivost i 61.4% specifičnost u diskriminaciji pacijenata sa RP-om u odnosu na pacijente s BHP-om. U istoj populaciji pacijenata, PSA nije pokazao nikakvu diskriminacijsku moć.

Ovo istraživanje po prvi puta je identificiralo hipermetilaciju nestanične DNA gena LGALS3 u ejakulatu te hiper-ekspresiju miR-375-3p i miR-182-5p u krvi u pacijenata sa RP-om u odnosu na pacijente sa BHP-om. Također je dokazan visok stupanj osjetljivosti i specifičnosti u diskriminaciji pacijenata s RP-om u odnosu na pacijente s BHP-om. Zaključno, navedeni epigenetički molekularni biljezi RP-a pokazuju značajno višu osjetljivost i specifičnost od PSA te imaju visok translacijski potencijal primjene u dijagnostičkim protokolima za RP.

Koji pristup odabrati za biopsiju prostate?

Kristian Krpina

Klinika za urologiju, KBC Rijeka

Posljednjih godina karcinom prostate zbog svoje učestalosti i smrtnosti postaje gorući javno-zdravstveni problem. Iako napredak dijagnostičkih i terapijskih metoda u urologiji donosi klinički značajnu korist bolesnicima pojedine temeljne postavke u dijagnostici i liječenju se (za sada) ne mijenjaju. Sama dijagnoza karcinoma prostate se postavlja nakon biopsije prostate i posljedične patohistološke evaluacije uzoraka. Ono što predstavlja značajnu promjenu u odnosu na razdoblje od prije 10 godina je praktički imperativno korištenje mpMR prostate prije same biopsije prostate. Sukladno tome mijenjale su se i indikacije za biopsiju prostate. Indikacija za inicijalnu biopsiju prostate se uobičajeno postavlja zbog promjena vrijednosti PSA markera, suspektnog nalaza digitorektalnog pregleda ili nalaza mpMR prostate. Ponovljena biopsija nakon inicijalne negativne biopsije se indicira u bolesnika s dokazanim PIRADS ≥ 3 lezijama u sklopu mpMR prostate, zbog porasta ili perzistentno visokog nalaza PSA (uz korištenje „stratifikacije rizika“), te suspektnog nalaza digitorektalnog pregleda. Meta-analiza postojećih studija provedena u sklopu Cochrane baze podataka je dokazala kliničku vrijednost podataka dobivenih mpMR prostate u bolesnika u kojih se izvodi biopsija prvi puta ili se izvodi ponovljena biopsija. Isto tako podaci dobivenim radiološkim pregledom (mpMR zdjelice) imaju klinički značajnu prediktivnu vrijednost u procjeni nepovoljnog PH nalaza po učinjenoj operaciji ili preživljenja bez biokemijskog relapsa po provedenoj lokalnoj terapiji (RP / RT). Ciljana biopsija na temelju mpMR prostate povećava uspješno dijagnosticiranje klinički značajnih karcinoma prostate u odnosu na sustavnu biopsiju. Isto tako, ciljana biopsija na temelju mpMR prostate značajno smanjuje prekomjerno dijagnosticiranje bolesti niskog rizika u usporedbi sa sustavnom biopsijom. Nužno je za istaknuti kako problem nedijagnosticiranog klinički značajnog karcinoma prostate proizlazi iz previda u očitavanju mpMR nalaza ili zbog neuspjeha u izvođenju ciljane biopsije („promašena meta“ ili nedostatan uzorkovanje tkiva pri izvođenju biopsije). Činjenica je kako se točnost i pouzdanost ciljane biopsije na temelju mpMR prostate temelje na iskustvu i znanju osobe koja izvodi biopsiju. Kao temeljni postupak i primjer „dobre urološke prakse“ u ovom trenutku se ističe ultrazvučno-vođena ciljana biopsija na temelju podataka dobivenih mpMR pregledom prostate. Biopsija prostate se izvodi transrektalnim ili transperinealnim pristupom iako postojeći dokazi ukazuju na smanjen rizik od komplikacija (kao što su infekcije) pri korištenju transperinealnog pristupa. Isto tako transperinealna ciljana biopsija pokazuje višu senzitivnost za detekciju klinički značajnih karcinoma prostate u odnosu na transrektalni pristup. Ova korist je značajno naglašena u karcinoma lokaliziranim anteriorno. Nužno je uzorkovati dodatne biopsate u regijama definiranim mpMR prostate ili suspektnim regijama utvrđenim digitorektalnim pregledom. Navodi se kako je za lezije definirane mpMR prostate potrebno uzorkovanje 3-5 biopsata. Ovakav ciljani način uzorkovanja biopsata moguće je izvesti „kognitivnim“ ciljanjem,

„software“om za fuzijsku biopsiju UTZ/MR ili direktnim mpMR „in bore“ ciljanjem. Trenutni literaturni podaci ne daju prednost ili jasnu superiornost niti jednoj od navedenih metoda.

Uloga limfadenektomije kod radikalne prostatektomije

Igor Grubišić

Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice

Zdjelična limfadenektomija jedna je od najvećih kontroverzi u liječenju raka prostate. Prema anatomskim kriterijima razlikujemo standardnu (ograničenu; sPLND) te proširenu zdjeličnu limfadenektomiju (ePLND). S obzirom na poznate limite MSCT-a i MR-a pri procjeni zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova rakom prostate, zdjelična limfadenektomija nametnula se kao nužnost u stupnjevanju proširenosti bolesti. Prema studijama, s ePLND, 75-94% metastatskih limfnih čvorova biti će odstranjeno. Prema literaturi, postoji jasna prednost u dijagnostici, međutim nema jasnih dokaza da ePLND poboljšava ishod liječenja, niti u onkološkom smislu niti u produljenju preživljenja. Postavlja se pitanje kada je limfadenektomija nužna?

Aktivni nadzor je etablirana terapijska metoda u liječenju nisko-rizičnog te sve više i dijela srednje-rizičnog raka prostate, dok se radikalna prostatektomija sve više indicira samo za srednje i visoko-rizičan rak prostate te za lokalno uznapredovalu bolest. Kako onda procijeniti za koje bolesnike je nužna PLND?

U današnje doba, mpMRI i ciljane biopsije prostate postali su standard u dijagnostici raka prostate. Samim time, razvijeni su i novi nomogrami koji uključuju nalaz mpMRI-a pri procjeni rizika zahvaćenosti limfnih čvorova kod bolesnika sa srednjerizičnim rakom prostate te je ista indicirana ako je procijenjeni rizik veći od 7% s procijenjenom dijagnostičkom pogreškom od 1,5%. Preporuke Europskog urološkog društva su jasne: ukoliko je limfadenektomija indicirana, potrebno je učiniti ePLND. Postavlja se pitanje: držimo li se toga u našoj svakodnevnoj praksi i zašto ne? Bojimo li se komplikacija?

Jedan od pet bolesnika kojem je učinjena proširena zdjelična limfadenektomija razvije postoperativnu komplikaciju, dok je kod standardne limfadenektomije taj broj više od dvostruko manji. Najčešća komplikacija je limfokela i to gotovo isključivo kod ekstraperitonealnog pristupa na limfne čvorove. Prema metaanalizi (Garcia-Perdomo et al.) ePLND ne smanjuje stopu biokemijskog recidiva u odnosu na sPLND uz dvostruko više postoperativnih komplikacija. Gdje je onda benefit proširene limfadenektomije?

Prema analizama retrospektivnih studija, kod bolesnika s bolešću zahvaćenim limfnim čvorovima karcinomom specifično preživljenje je dulje s ePLND; dok prema istraživanju Kim et al. nakon tri godine nema statistički značajne razlike u stopi biokemijskog recidiva (ePLN vs. sPLN (HR = 0.85, 95% CI 0.52–1.36, p = 0.497).

Odluka nam je uvelike olakšana dostupnim nomogramima i jasnim jakim preporukama EAU-a. No je li u svakodnevnoj praksi to doista tako? Držimo li se preporuka i vodi li nas u liječenju strah od komplikacija ili pak od propusta?

Robotski asistirana radikalna prostatektomija u Sloveniji

Sandi Poteko

Urološki oddelek, Splošna bolnišnica Celje, Celje, Slovenija

Godišnje od raka oboli oko 16.000 Slovenaca, od čega nešto više od 8.000 muškaraca. Rak prostate i dalje je najčešći rak kod muškaraca, no njegova je učestalost posljednjih desetak godina stabilna. Godine 2011. od raka prostate oboljelo je 1534 muškaraca, a 2019. godine 1565 muškaraca (izvor: Registar raka Republike Slovenije). Ni podaci o stadiju bolesti nisu se bitno mijenjali posljednjih godina. U 2019. lokalizirani rak pronađen je u 60%, lokalno uznapredovali u 27%, metastatski u 11% muškaraca i 2% nepoznatog stadija. Bolesnici kod kojih je indicirano radikalno liječenje znatno se češće odlučuju za operativno liječenje. Posljednjih godina prosječno 12% pacijenata odlučuje se za radikalnu radioterapiju.

Prva robotski asistirana radikalna prostatektomija (RARP) izvedena je u Sloveniji u Općoj bolnici Celje 10. svibnja 2010. robotskim sustavom da Vinci S. Do sada smo napravili 2594 RARP-a. Broj RARP-ova se povećavao do 2017. kada smo napravili 287 RARP-ova. Od 2018. do 2020. broj intervencija se smanjio, što je vjerojatno posljedica pandemije covida.

U lipnju 2018. počeli su koristiti robotski sustav da Vinci Xi na UKC Ljubljana. Do sada su napravili 455 RARP-ova.

Posljednjih godina došlo je do promjena u indikaciji. Fuzijska biopsija prostate i aktivno promatranje bolesnika s niskorizičnim karcinomom prostate smanjuju broj bolesnika s relativno lakšim izvođenjem RARP-a. Više je bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću, a liječe se RARP-om i proširenom zdjelničnom limfadenektomijom u sklopu multimodalnog liječenja. RARP je tehnički teže izvesti kod ovih bolesnika.

Vrijeme rada na konzoli se s godinama smanjilo. Operativni zahvati RARP br. 300-600 imalo je vrijeme konzole od 160 minuta i procijenjeni gubitak krvi od 135 ml. U 2022. imamo vrijeme RPRP konzole od 100 minuta i procijenjeni gubitak krvi od 190 ml. RARP s limfadenektomijom ima vrijeme konzole od 180 minuta i procijenjeni gubitak krvi od 280 ml.

Pozitivne granice u pT2 su do 11%, a pT3 do 23%. Ove godine smo imali 1 reviziju zbog postoperativnog krvarenja. Hemostaza izvedena robotskim sustavom.

Bolesnici su otpušteni 2. postoperativnog dana. Uvijek 5. dan radimo cistogram i vadimo urinarni kateter. Bolesnici s RARP-om zaštićeni su Fragminom 5 dana, nakon RARP-a s limfadenektomijom 30 dana.

Promjene koje smo uveli sa željom poboljšanja onkoloških i funkcionalnih rezultata:

- pacijenti dobivaju pismene upute za trening mišića dna zdjelice prilikom prijave na operaciju,
- rad s pneumoperitoneumom niskog tlaka,

- nikakvo ili minimalno otvaranje endopelvične fascije,
- korištenje plastičnih kopči za očuvanje neurovaskularnog snopa,
- hladni prekid dorzalnog vaskularnog kompleksa,
- stražnja rekonstrukcija (Rocco šav) u 2 sloja,
- korištenje šavnog materijala u obliku riblje kosti za uretrovezikalnu anastomozu,
- anastomoza tekućim šavom (Van Velthovenova tehnika).

RARP je minimalno invazivna kirurška intervencija koja postaje prvi izbor za operativno liječenje raka prostate gdje je dostupan robotski sustav. Rezultati liječenja ovise o iskustvu operatera, broju intervencija u bolnici, stadiju bolesti i stanju bolesnika.

Robotska radikalna prostatektomija u Republici Hrvatskoj

Tomislav Kuliš^{1,2}, Tvrtko Hudolin^{1,2}, Luka Penezić¹, Toni Zekulić¹, Hrvoje Saić¹, Jerko Anđelić¹, Bojan Čikić¹, Ivica Mokos^{1,2}, Nikola Knežević^{1,2}, Željko Kaštelan^{1,2}

¹Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za urologiju, Kišpatićeva ulica 12, 10000 Zagreb, Hrvatska

²Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Šalata 3, 10000 Zagreb, Hrvatska

Doba robotske kirurgije u urologiji je započelo prije više od dvadeset godina kada je izvedena prva robotski asistirana radikalna prostatektomija. Danas je robotska kirurgija postala standard u mnogim operativnim djelatnostima. Robotska kirurgija kombinira sve prednosti laparoskopije, u prvom redu minimalnu invazivnost, sa tehnološkim dosezima kao što su artikulirajući instrumenti i visoka preciznost robotski kontroliranih instrumenata, kombinacije virtualne stvarnosti i slikovnih tehnologija i slično.

Dugo vremena je postojala samo jedna dostupna robotska platforma, koja je bila odobrena za svakodnevni rad. Godine 2017. je odobren novi robotski sustav za kliničku upotrebu, pod imenom Senhance. Radi se o sustavu s otvorenom konzolom i četiri odvojene robotske ruke, eye-tracking tehnologijom, haptičkim odazivom instrumenata, 3D-4K kamerom i ergonomskim sučeljem. U literaturi se svakodnevno pojavljuje sve više publikacija uspješne primjene ovog sustava u raznim strukama.

Senhance robotski sustav je u svakodnevnoj kliničkoj upotrebi u Klinici za urologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb od svibnja 2019. godine. Sustav je iskušan za nekoliko vrsta uroloških operacija, kao što su adrenalektomija, nefrektomija, fenestracija bubrežnih cisti, pijeloplastika, ali se najpogodniji pokazao za izvođenje radikalnih prostatektomija. Od studenog 2019. je učinjeno 296 robotski asistiranih radikalnih prostatektomija. Prosječno vrijeme trajanja operativnog zahvata je 190 minuta, uključujući vrijeme *dockinga* robotskih ruku i instrumenata od 3 minute. Prosječan gubitak krvi po operativnom zahvatu je 250 mL, uz prosječno vrijeme hospitalizacije od 5 dana. Postoperativne komplikacije u prvih mjesec dana od otpusta je imalo 3% pacijenata. Dva mjeseca nakon operacije, preko 90% pacijenata ima zadovoljavajuću razinu kontinencije (0-1 uložak dnevno).

Ovaj sustav se temelji na laparoskopiji te je vrijeme prilagodbe i krivulja učenja bitno kraća kod operatera s prethodnim laparoskopskim iskustvom. Otvorena konzola omogućuje lakšu komunikaciju sa članovima operativnog tima te nadzor cjelokupnih događanja u operativnoj sali, a za operatera je ergonomičnija i manje umarajuća.

Pojava konkurencije na tržištu robotskih platformi doprinosu napretku i razvoju novih tehnologija, a prijašnje tehnologije postaju dostupnije. Primjenom umjetne inteligencije se pokušavaju obraditi 3D intraoperativne slike i tako postići izmijenjenu stvarnost kako bi se bolje vizualizirale pojedine anatomske strukture ili postigle tehničke mogućnosti poput automatskog pomicanja kamere skupa s pomicanjem radnih instrumenata. Dodatno se

pokušavaju integrirati slike magnetske rezonancije s operativnim prikazom kako bi se bolje vizualiziralo ekstraprostatično širenje raka prostate. Primjenom novih kontrastnih sredstava i posebno razvijenih kamera se pokušavaju prikazati periprostatične neurovaskularne strukture, kako bi se mogle lakše sačuvati i time omogućiti bolju postoperativnu potenciju i kontinenciju.

U moderno doba tehnologije, robotska kirurgija u urologiji se ubrzano razvija i postaje sve pristupačnijom. Razvojem i implementacijom novih visokotehnoloških alata će se operaterima olakšati izvođenje samog zahvata, a pacijentima omogućiti bolje postoperativne ishode, a pojava konkurencije i tržišnog natjecanja će omogućiti nabavu visokotehnološke opreme i u manjim centrima.

Literatura:

1. Pasticier G, Rietbergen JB, Guillonneau B, Fromont G, Menon M, Vallancien G. Robotically assisted laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study in men. *Eur Urol.* 2001;40(1):70-4.
2. Kulis T, Hudolin T, Penezic L, Zekulic T, Saic H, Knezevic N, et al. Comparison of extraperitoneal laparoscopic and extraperitoneal Senhance radical prostatectomy. *Int J Med Robot.* 2022;18(1):e2344.
3. Kastelan Z, Hudolin T, Kulis T, Knezevic N, Penezic L, Maric M, et al. Upper urinary tract surgery and radical prostatectomy with Senhance((R)) robotic system: Single center experience-First 100 cases. *Int J Med Robot.* 2021;17(4):e2269.
4. Kaštelan Ž, Knežević N, Hudolin T, Kuliš T, Penezić L, Goluža E, et al. Extraperitoneal radical prostatectomy with the Senhance Surgical System robotic platform. *Croat Med J.* 2019;60(6):556-9.
5. Stephan D, Darwich I, Willeke F. The TransEnterix European Patient Registry for Robotic-Assisted Laparoscopic Procedures in Urology, Abdominal, Thoracic, and Gynecologic Surgery ("TRUST"). *Surg Technol Int.* 2021;38:103-7.
6. Samalavicius NE, Janusonis V, Siaulyš R, Jasenas M, Deduchovas O, Venckus R, et al. Robotic surgery using Senhance((R)) robotic platform: single center experience with first 100 cases. *J Robot Surg.* 2020;14(2):371-6.
7. Venckus R, Jasenas M, Telksnys T, Venckus M, Janusonis V, Dulskas A, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy with the Senhance((R)) robotic platform: single center experience. *World J Urol.* 2021;39(12):4305-10.
8. Schroeck FR, Jacobs BL, Bhayani SB, Nguyen PL, Penson D, Hu J. Cost of New Technologies in Prostate Cancer Treatment: Systematic Review of Costs and Cost Effectiveness of Robotic-assisted Laparoscopic Prostatectomy, Intensity-modulated Radiotherapy, and Proton Beam Therapy. *Eur Urol.* 2017;72(5):712-35.
9. Hudolin, T., Kuliš, T., Knežević, N., Penezić, L., Zakulić, T., et.al. Robotics in urology: A short review and a single-centre experience with Senhance robotics system. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti.* 2021; 547 (54-55), 64-69.
10. Knezevic N, Penezic L, Kulis T, Zekulic T, Saic H, Hudolin T, et al. Senhance robot-assisted adrenalectomy: a case series. *Croat Med J.* 2022;63(2):197-201.

Kvaliteta života i fizikalna terapija nakon radikalne prostatektomije

Tvrtko Hudolin¹, Helena Kolar Mitrović², Jerko Anđelić¹, Ilija Jurić¹, Tomislav Kuliš¹, Luka Penezić¹, Matea Salopek², Toni Zekulić¹, Hrvoje Saić¹, Porin Perić², Željko Kaštelan¹

¹Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska

²Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb, Hrvatska

Napretkom otvorene kirurgije, ali i uvođenjem minimalno invazivnog liječenja karcinoma prostate postignuti su vrlo dobri onkološki rezultati. Međutim, i dalje se značajan broj bolesnika nakon radikalne prostatektomije (RP) suočava s njezinim neželjenim posljedicama u prvom redu urinarnom inkontinencijom (UI) i erektilnom disfunkcijom (ED) koje značajno negativno djeluju na njihovu kvalitetu života. Zbog toga je danas naglasak na preveniranju, smanjenju i liječenju ovih posljedica korištenjem različitih metoda od vježbi jačanja mišića dna zdjelice, elektrostimulacije, funkcionalne magnetske stimulacije i lijekova pa sve do minimalno invazivnih metoda kao što su upotreba sredstava za povećanje volumena uretre, ali i operativnih postupaka kao što su postavljanje engl. „sling“-a te ugradnja umjetnog sfinktera. Klinika za urologiju i Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju započeli su program edukacija i fizikalne rehabilitacije bolesnika prije, odnosno nakon RP. Bolesnici prije operacije pod uputama i kontrolom fizijatra, odnosno fizioterapeuta provode vježbe jačanja mišića dna zdjelice s ciljem postizanja boljih rezultata, odnosno smanjenja trajanja i intenziteta u prvom redu postprostatektomijske UI, ali i ED. Bolesnici dva puta tjedno kroz mjesec dana dolaze na vježbanje mišića dna zdjelice.

Naime, pokazano je da bolesnici koji su dobili kvalitetne informacije o samoj bolesti kao i o operaciji te koji su prošli program vježbi pod stručnom kontrolom, ranije postižu kontinenciju, štoviše zadovoljniji su jer imaju osjećaj dodatne skrbi za njih, a i sami su aktivno uključeni u svoje liječenje i poboljšanje kvalitete života nakon operacije. Uz navedeno, važnim su se pokazale i knjižice s opisom i prikazom vježbi, DVD materijali za nastavak vježbanja kod kuće te redovito kontroliranje i kvalitetno praćenje vježbanja.

Za procjenu funkcije mokrenja i erekcije koristimo validirane međunarodne upitnike (engl. „International Prostate Symptom Score“, „International Consultation on Incontinence Questionnaire (ICIQ-UI SF)“, „International Index of Erectile Function (IIEF-5) Questionnaire“), koji su prevedeni i validirani za hrvatski jezik i koje bolesnici ispunjavaju prije te nakon fizikalne rehabilitacije, odnosno RP.

Programom fizikalne rehabilitacije prije, odnosno nakon RP bolesnici bi trebali postizati bolje rezultate te imati bolju kvalitetu života u odnosu na bolesnike koji nisu prošli ovaj program.

Kada adjuvantna radioterapija nakon radikalne prostatektomije?

Dag Zahirović, Arnela Redžović

Klinika za radoterapiju i onkologiju, KBC Rijeka

Adjuvantna radioterapija nakon radikalne prostatektomije još uvijek predstavlja otvoreno pitanje i izvor je oprečnih mišljenja struke. Također, otvoreno je i pitanje u kojem vremenu primijeniti ovakvu terapiju. Treba li to biti netom po operativnom zahvatu ili u odgođenom vremenu. Postavlja se i pitanje eventualne dodatne primjene androgen deprivirajuće terapije uz adjuvantnu postoperativnu radoterapiju.

Adjuvantna radioterapija u odabranih bolesnika s tumorima koji su imali loše prediktivne čimbenike mogla bi produljiti period bez znaka povrata bolesti no isto tako u nekih bolesnika predstavljala bi pretjerano liječenje (engl. overtreatment).

Druga opcija je takozvana radioterapija spašavanja (engl. salvage radiotherapy) koja se primjenjuje kada se nakon radikalne prostatektomije javlja porast vrijednosti PSA uz izostanak bilo kakvih znakova razvoja metastatske bolesti. Procjenjuje se da po prilici 1/3 bolesnika koji su radikalno operirani doživi biokemijsku progresiju bolesti.

Bolesnici u kojih bi adjuvantni tretman radioterapijom mogao polučiti najbolji uspjeh bili bi oni s visokim rizikom povrata bolesti poput bolesnika s pozitivnim kirurškim rubovima, ekstraprostatičnom ekstenzijom, pozitivnom perineuralnom i limfovaskularnom invazijom, pozitivnim limfnim čvorovima, tumorima prognostičke grupe 4 i 5, visokim Gleason-ovim zbrojem. Ovakvi bolesnici bi mogli imati značajnu dobrobit od primjene adjuvantne radioterapije.

Osnovni "alat" u praćenju bolesnika je i dalje evaluacija PSA. Bolesnici u kojih nakon radikalne prostatektomije nije došlo do pada vrijednosti PSA u cjelosti, odnosno koji imaju vrijednost PSA na razini ≥ 0.1 ng/mL nakon 4-8 tjedana po operativnom zahvatu definirani su kao bolesnici s perzistentim PSA. Ovakva situacija može ukazivati na ostatnu lokaliziranu bolest, isto tako i na metastatsku bolest ali i na ostatno benigno tkivo u operativnom području. Na žalost, perzistentne vrijednosti PSA po operaciji nalaze se u bolesnika s lošijom prognozom bolesti prostate.

Biokemijski relaps bolesti najčešće se definira kao porast vrijednosti PSA nakon radikalne operacije u dva navrata uz vrijednost PSA ≥ 0.2 ng/mL i daljnji porast. Osobito lošiju prognozu liječenja imaju bolesnici s razinom PSA > 0.4 ng/mL što može ukazivati i na početni razvoj metastatske bolesti.

Zastupnici ideje adjuvantne radioterapije navode da bi brzi početak radioterapijskog liječenja mogao utjecati na efikasnije sprječavanje pojave biokemijskog relapsa i/ili diseminacije bolesti. Radioterapija spašavanja s druge strane omogućava da se bolesnici ne izlažu nepotrebnoj toksičnosti i komplikacijama dok za to nema potrebe.

Cijeli niz manjih studija proveden je u prošlosti (SWOG 8794, EORTC 22911, ARO 96-02, FinnProstateGroup trial) i ispitivan je učinak adjuvantne radioterapije. Svim ovim kliničkim ispitivanjima dokazano je produljenje vremena do razvoja biokemijskog relapsa bolesti. Nije dokazano produljenje u ukupnom preživljenju niti u razdoblju do razvoja metastatske bolesti. Profil toksičnosti ovakvog liječenja pokazao se prihvatljivim uz tek neznatno povišenu incidenciju nuspojava sa strane mokraćnog sustava.

Novije kliničke studije (RADICALS-RT, GETUG-AFU 17, RAVES) ispitivale su idealan trenutak započinjanja postoperativne radioterapije i primarni cilj bio im je usporediti rezultate rane radioterapije spašavanja naspram adjuvantnoj radioterapiji.

Rana radioterapija spašavanja započinjana je kod vrijednosti PSA 0.1 ng/mL u RADICALS RT studiji odnosno kod PSA 0.2 ng/mL u studijama GETUG-AFU 17 i RAVES. U kliničku studiju RADICALS-RT bila su uključena 1396 bolesnika koji su randomizirani u dvije skupine. Jedna je nakon operacije primala adjuvantnu radioterapiju, a druga ranu radioterapiju spašavanja. Primarni cilj istraživanja bilo je utvrditi vrijeme bez razvoja metastatske bolesti. Nakon 5 godina praćenja utvrđeno je da 85% bolesnika koji su primili adjuvantnu radioterapiju i 88% bolesnika liječenih radioterapijom spašavanja nisu razvili biokemijski relaps bolesti. Autori su zaključili kako bi redovito praćenje vrijednosti PSA po prostatektomiji uz provođenje rane radioterapije spašavanja bilo najispravniji pristup liječenju.

Studija GETUG-AFU 17 uspoređivala je adjuvantnu terapiju i ranu terapiju spašavanja uz kratkotrajnu primjenu androgen deprivirajuće terapije u svih bolesnika. Rezultati nisu ukazali da postoji razlika između skupina.

Kliničko ispitivanje RAVES pokazalo je da radioterapija spašavanja nije inferiorna u odnosu na adjuvantnu radioterapiju uz bolje rezultate radioterapije spašavanja u bolesnika s bolešću visokog rizika (npr. Invazija sjemenih mjehurića, pozitivni rubovi, visok Gleasonov zbroj).

Primarni cilj svakog našeg liječenja i postupka mora biti usmjeren prema najvećoj dobrobiti bolesnika. U svjetlu ranije navedenih podataka i kliničkih studija vidljivo je da još uvijek nema jasnog konsenzusa ili smjernica o započinjanju i vrsti liječenja radioterapijom nakon radikalne prostatektomije.

Primjena biomarkera za personalizaciju radioterapije raka prostate

Jure Murgić¹, Ana Fröbe^{1,2}

¹Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

²Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Radioterapija je ključni modalitet liječenja raka prostate. U trećine bolesnika lokalizirana i lokalno-uznapredovala bolest primarno se liječi radioterapijom. Veliki napredak radioterapijske tehnologije kojem svjedočimo zadnjih 10 godina doveo je do poboljšanja ishoda liječenja, uz istovremeno manje nuspojave. Također svjedočimo napretku u dijagnostici te je danas molekularno metaboličko oslikavanje ušlo u redovnu kliničku praksu (npr. PET/CT sa prostata-specifičnim membranskim antigenom (PSMA)). Sveukupno gledajući, fizička preciznost radioterapije je postignuta, ali još nedostaje biološka preciznost. Idealno liječenje bolesnika s rakom prostate je kompliciran proces odlučivanja i često je moguće više pristupa. U tom nastojanju, ključno je identificirati klinički signifikantnu i biološki agresivnu bolest, a tu mogu pomoći genetski markeri. Zhao i suradnici su identificirali i validirali genetski test sa 24 gena koji je prediktor uspjeha postoperativne radioterapije. Test post-Operative Radiation Therapy Outcomes Score (PORTOS) uključuje 6 gena koji reguliraju odgovor na oštećenje DNA, 4 gena vezanih za oštećenje DNA ionizirajućim zračenjem te nekoliko gena uključenih u imunološki odgovor (IL1B, IL7R, PTPN22 i HCLS1). U studiji su pokazali da su bolesnici koji su liječeni postoperativnom radioterapijom imali visoku razinu ekspresije navedena 24 gena i nižu incidenciju udaljenih metastaza u odnosu na bolesnike koji su imali niže razine PORTOS testa. Drugi test u kliničkoj primjeni je tzv. Decipher genomski test, koji uključuje ekspresiju 22 gena koji su ključni za razvoj i progresiju raka prostate. Decipher test je pokazao da je prediktivan za duljinu hormonske terapije u visoko-rizičnih bolesnika koji se liječe primarnom radioterapijom te za adjuvantnu radioterapiju u bolesnika nakon prostatektomije. Navedene studije su sve retrospektivne i u tijeku je više prospektivnih studija koje će adekvatno procijeniti Decipher test (Genomic classifier, GC) sa ciljem postizanja preciznosti u radioterapijskom liječenju raka prostate. NRG GU009 i GU010 su dvije usporedne randomizirane studije faze III koje ciljaju na de-intenzifikaciju ili intenzifikaciju liječenja visokorizičnog te nepovoljnog srednje-rizičnog raka prostate na osnovi rezultata GC. GU009 planira randomizirati 2478 bolesnika sa visokorizičnim rakom prostate, kako slijedi: a) s niskim/srednjim GC (zbroy ≤ 0.85) na standardno liječenje radioterapijom uz 24 mjeseca androgen deprivacijske terapije (ADT) te na radioterapiju sa samo 12 mjeseci ADT (deintenzifikacijska grana); b) s visokim GC rizikom (zbroy >0.85) na standardno liječenje (RT+ 24 mjeseci ADT) ili na isto liječenje uz dodatak apalutamida (grana intenzifikacije liječenja). GU010 planira randomizirati 2050 bolesnika s nepovoljnim srednje-rizičnim rakom prostate na sljedeći način: a) niski GC rizik (zbroy <0.4) na standardno liječenje (RT+6 mjeseci ADT) ili samo na radioterapiju (deintenzifikacijska studijska grana); b) veći GC rizik (zbroy ≥ 0.4) na istovrsni standard (RT + 6 mj ADT) ili na istovrsno liječenje uz dodatak darolutamida. Nadalje, u G-MAJOR studiji 900 bolesnika sa povoljnim srednje-rizičnim rakom prostate se randomizira na

standardno postupanje ili na postupanje na osnovi GC zbroja koji će se odrediti svakom bolesniku u studiji. Hipoteza ovog istraživanja je aktivno praćenje bolesnika sa srednje-rizičnim rakom prostate temeljem rezultata GC zbroja. Rezultati ovih studija definirat će ulogu genomskih biljega u odlučivanju o modalitetima liječenja raka prostate.

Literatura:

1. Berlin A, Murgic J, Hosni A, et al. Genomic classifier for guiding treatment of intermediate-risk prostate cancers to dose-escalated image guided radiation therapy without hormone therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2019;103(1):84-91.
2. Feng FY, Huang HC, Spratt DE, et al. Validation of a 22-gene genomic classifier in patients with recurrent prostate cancer: an ancillary study of the NRG/RTOG 9601 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2021;7(4):544-552.
3. Zhao SG, Chang SL, Spratt DE, et al. Development and validation of a 24-gene predictor of response to postoperative radiotherapy in prostate cancer: a matched, retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1612-1620.
4. Marascio J, Spratt DE, Zhang J, et al. Prospective study to define the clinical utility and benefit of Decipher testing in men following prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2020;23(2):295-302.

Indikacije za radioterapiju u mHORP

Maja Baučić

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za onkologiju

Liječenje mHORP se kompletno promijenilo zadnjih godina. Ključne su dijagnostičke metode u definiranju opsega bolesti, a odnose se na konvencionalnu dijagnostiku (CT T/A/P+ scintigrafija kostiju) vs modernije metode dijagnostike (PET CT kolin ili 68Ga-PSMA PET/CT). Radioterapija (RT), osobito SRBT uz ADT ima sve značajniju dualnu ulogu u liječenju metastatskog raka prostate: 1. zračenje primarnog raka u prostati kod bolesti malog volumena prema kriterijima CHAARTED studije i/ili 2. direktno zračenje metastaza (MDT) pri oligometastatskoj bolesti. Poznato je 27 godina (Hellman i Weichselbaum) da primjena lokalne terapije u oligometastatskom raku prostate daje prednost u preživljenju, ali još uvijek postoje prijedori oko definicije oligometastatske bolesti (3-5 metastaza, broj i sjelo koštanih metastaza, metastaze u limfnim čvorovima, primjerice jedna metastaza u plućima je oligometastatska bolest ali je i bolest velikog volumena). Stoga se kod MDT preporuča koristiti termin koji je kombinacija definicija CHAARTED, STAMPEDE i HORRAD studija, a to je „mali volumen oligometastatske bolesti“. Postoje dva tipa zračenja u slučaju MDT pri oligometastatskoj bolesti: 1. SBRT – koristi se kod liječenja koštanih metastaza i 2. SBRT – za izolirane metastaze u limfnim čvorovima sa profilaktičnom nodalnom radioterapijom zdjelčnih limfnih čvorova. Većina kliničkih studija faze II/III su uključivale bolesnike s koštanim i/ili metastazama u limfnim čvorovima. Navedene opcije zračenja pružaju prema rezultatima kliničkih studija prednost za bolesnike. Oligometastatska bolest može se pojaviti inicijalno, pri dijagnozi i tada je nazivamo sinhrona bolest, a kada nastane progresijom lokalne bolesti tada je nazivamo metakronom bolesti. Preživljenje bolesnika je puno dulje ako se metastaze pojave nakon 5 godina od dijagnoze lokalne bolesti. Svrha zračenja prostate u metastatskoj bolesti malog volumena prema CHAARTED kriterijima je produljenje preživljenja bolesnika što je postignuto u poznatoj kliničkoj studiji faze III STAMPEDE grana H koja je uključila 2061 bolesnika randomiziranih na standardnu terapiju vs standardna terapija+RT prostate. Nakon medijana praćenja od 61.3 mjeseca, primarni cilj studije - ukupno preživljenje je ostvareno jer je skupina bolesnika koja je liječena standardnom terapijom + zračenjem prostate (55Gy/20fr svaki dan ili tjedno 36Gy/6 fr) imala medijan preživljenja dulji za 21.9 mjeseci, sa smanjenjem rizika od smrti za 26%. Klinička studija HORRAD u istoj indikaciji je važna jer je pokazano da bolje rezultate postižu bolesnici s manjim brojem koštanih metastaza, primjerice 3 ili manje od 3 metastaze. Važna klinička studija PEACE-1 sa 1173 bolesnika je „triple“ klinička studija koja je u tijeku, a koja će nam dati odgovor da li ima smisla zračiti prostatu u metastatskoj bolesti prema volumenu kod bolesnika koji su randomizirani u 4 skupine sa standardnom terapijom, ±abirateronom, ±docetakselom, te sa zračenjem ili bez zračenja prostate. Važni su i rezultati oligometastatskih studija koje su uglavnom koristile definiciju sa ≤3 metastaze u rekurentnoj (metakronoj) ili sinhronoj (de novo) HORP bolesti. Među njima su kliničke studije faze II STOMP i ORIOLE u kojima su uspoređivani SBRT - MDT vs praćenje čiji su rezultati objavljeni

na ESMU 2022 (Piet Ost), a pokazali su samo poboljšanje u PFS-u. Za bolje rezultate nužni su nam biomarkeri i rezultati kliničkih studija koje će biti gotove do 2026.

Ključne riječi: sinhroni rak prostate, metakroni rak prostate, oligometastatska bolest, zračenje

Indikacije za docetaksel i abirateron kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

Tomislav Omrčen

KBC Split, Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu

Sažetak

Bolesnici s lokaliziranim visokorizičnim rakom prostate imaju značajno veći rizik biokemijske i kliničke progresije kao i smrti od raka prostate u odnosu na druge bolesnike s nemetastatskim rakom prostate. Ta činjenica dovela je do potrebe za poboljšanjem ishoda ove skupine bolesnika i to intenzifikacijom liječenja koje uz lokalnu terapiju (prostatektomija ili radioterapija) i androgenu deprivacijsku terapiju (ADT) uključuje kemoterapiju (docetaksel) ili novu hormonsku terapiju (abirateron acetat, AAP). Intenzifikacija liječenja je esencijalna kako bi se smanjila smrtnost u ovoj podskupini bolesnika. Idealna strategija rezultira kako lokalnom kontrolom bolesti tako i eradikacijom metastatske bolesti i jedino multimodalni pristup zadovoljava ove ciljeve. Studije intenzifikacije liječenja dodatkom kemoterapije nisu nedvosmisleno dokazale da dodatak iste rezultira poboljšanjem ishoda ove skupine bolesnika. Nasuprot tomu, studije intenzifikacije koje su uključivale novu hormonsku terapiju pokazale su da dodatak AAP standardnom liječenju rezultira poboljšanjem ukupnog preživljenja, za rak prostate specifičnog preživljenja, preživljenja bez povrata bolesti i odgađa vrijeme do pojave udaljenih presadnica. Stoga, današnji standard liječenja ove skupine bolesnika jest multimodalitetno liječenje koje uključuje lokalnu terapiju (radioterapija), ADT i AAP.

Uvod

Na temelju studija objavljenih 2004. godine koje su pokazale dobit u ukupnom preživljenju (OS), docetaksel je postao prvi lijek odobren za liječenje bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim rakom prostate (mKRRP) (1,2). Nakon toga, razumno je bilo postaviti pitanje hoće li kemoterapija docetakselom imati koristi u ranijim fazama bolesti. Rezultati studija CHAARTED i STAMPEDE iz 2015. godine pokazali su da kombinacija docetaksela i deprivacijske terapije androgena (ADT) kod bolesnika s metastatskim hormonski osjetljivim rakom prostate (mHOP) daje značajno poboljšanje ishoda u usporedbi sa samom ADT (3,4). Kako je docetaksel učinkovit u „ranoj“ metastatskoj bolesti, logično je bilo upitati se hoće li njegova primjena poboljšati ishod RP ako se primijeni u još ranijoj fazi lokalizirane bolesti kod bolesnika koji se liječe lokalnom terapijom uništavajući mikrometastatsku bolest. Ovakvo razmišljanje dovelo je do nekoliko studija faze 3, adjuvantne i neoadjuvantne primjene docetaksela, uz radikalni kirurški zahvat ili radioterapiju, kod bolesnika s lokaliziranim RP visokog rizika za povrat bolesti. Isti smisao ima i drugi način intenzifikacije liječenja bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim RP dodatkom abirateron acetata uz prednizon (AAP) ADT-u i lokalnom liječenju, nakon što su studije COU-AA-301, COU-AA-302, STAMPEDE i LATITUDE pokazale da dodatak

AAP ADT-u najprije u mKRRP, a potom i u mHORP rezultira poboljšanjem ishoda bolesnika (5-8).

Indikacije za docetaksel kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

2020. godine objavljeni su rezultati studije faze 3 (VA Cooperative Group Study #553) u kojoj se usporedila sama radikalna prostatektomija s prostatektomijom praćenom sa šest ciklusa adjuvantnog docetaksela kod bolesnika s RP visokog rizika, s N0 bolešću i nemjerljivim postoperativnim za prostatu specifičnim antigenom (PSA) (9). Primarni cilj ove studije je bilo preživljenje bez progresije bolesti (PFS). Samo je 298 bolesnika od planiranih 636 bilo randomizirano. Studija je bila negativna za primarni cilj. Prespecificirana analiza prema podskupinama sugerirala je moguću korist kod bolesnika s bolešću Gleasnog zbroja 7 i T3b bolešću (9). Ova studija je započela prije objavljenih rezultata CHAARTED i STAMPEDE studija, u eri kad se malo vjerovalo da kemoterapija može biti od koristi u ranijim fazama bolesti uz izazov adjuvantnog liječenja kemoterapijom kod završenog primarnog liječenja i potpune biokemijske (PSA) remisije bolesti. Još jedna studija s adjuvantnim docetakselom patila je od istog problema slabog uključivanja (TAX3501) (10). Bez obzira na navedeno, istraživači nisu bili obeshrabreni što je rezultiralo s nekoliko studija faze 3 u istom području: RTOG 0521, GETUG-12, STAMPEDE, SPCG-13, SPCG-12, CALGB 90203 (PUNCH) (11-16).

Nažalost, za sve ove studije potrebna su upozorenja i objašnjenja. Npr., RTOG 0521 je izvijestila o njenim rezultatima nakon relativno kratkog praćenja, VA-CGS #553 nije uključila planirani broj ispitanika dok PUNCH studija nije bila pozitivna za njen primarni cilj (3-godišnji biokemijski PFS). Ipak, RTOG 0521 studija, nakon medijana praćenja od 5.7 godina, je pokazala da je kod bolesnika s visokorizičnim nemetastatskim rakom prostate, docetaksel dodan ADT-u i RT poboljšao OS nakon 4 godine s 89% na 93% (HR=0.69, P=0.034) s poboljšanim preživljenjem bez bolesti (DFS) (65% vs 55%, HR = 0.76, P=0.043) i smanjenjem stope udaljenih presadnica (14.0% vs 9.1%, HR=0.60, P=0.044). Autori zaključuju da bi docetaksel mogao biti opcija o kojoj bi se trebalo razgovarati s odabranim bolesnicima s visokorizičnim RP.

Postoji niz lekcija koje se mogu naučiti iz ovih studija: veliki izazov u provođenju bilo kojeg ispitivanja faze 3 u ovom prostoru je potreba za velikim brojem ispitanika, vrlo dugo praćenje (rak prostate je heterogena bolest s dugim tijekom) i različiti ciljevi preživljavanja mogu potrajati više od desetljeća.

Strategije za suprotstavljanje ovom izazovu uključuju „obogaćivanje“ studija s pacijentima visokog rizika (što može dodatno spriječiti uključivanje) ili usvajanje surogatnih ciljeva, npr. PFS ili MFS („metastases free survival“), koji mogu imati nesigurnu kliničku važnost. Nažalost, kao što se vidi u studiji PUNCH, ciljevi temeljeni na PSA mogu biti zamućeni ranom primjenom „salvage“ terapije, prije dosizanja vrijednosti PSA koja definira progresiju, posebno za ispitanike randomizirane u kontrolnoj grani. Još jedan važan aspekt ovih ispitivanja jest razdoblje u kojoj su studije osmišljene. Tako je dio njih (VA Cooperative Group Study #553, SPCG 12, SPCG 13, PUNCH) koristio kemoterapiju bez istodobnog ADT-a, a na temelju trenutnih podataka u metastatskoj bolesti favoriziramo docetaksel plus ADT. Postoji biološko i kliničko obrazloženje za kombinaciju, ali ti podaci nisu bili dostupni na početku ovih studija.

Stoga, nažalost, još uvijek nemamo podatke koji daju nedvosmisleni poruku o optimalnoj primjeni docetaksela za muškarce s visokorizičnom lokaliziranom bolešću.

I upravo zbog navedenih razloga pokušava se meta-analizama odgovoriti na pitanje postoji li nedvosmislena indikacija za docetakselom u ovoj indikaciji. U sustavnom pregledu PubMed/Medline, Embase i Cochrane baze podataka kineskih autora objavljenom 2021. godine, s ciljem identifikacije relevantnih studija objavljenih na engleskom jeziku do 2020. godine, 7 studija je odabrano za meta-analizu (17). Ona je pokazala blago poboljšanje u OS kod primjene adjuvantne kemoterapije s docetakselom kod bolesnika s visokorizičnim lokaliziranim rakom prostate nakon lokalne terapije (HR 0.79; $P=0.03$). Nije pokazana značajna dobit niti u DFS niti u bRFS (17).

U drugom sustavnom pregledu i meta-analizi objavljenoj 2022. godine s 15 randomiziranih studija, od kojih je devet procjenjivalo „kemo-hormonalnu“, a 6 „hormono-hormonalnu“ strategiju, dodatak docetaksela ADT-u nakon radikalnog lokalnog liječenja (kirurški zahvat ili radioterapija) bio je povezan sa značajno boljim preživljenjem vezanim za RP (CSS) (HR 0.68, $P=0.025$), MFS (HR 0.82, $P=0.008$) i FFS („failure free survival“) (HR 0.70, $P<0.001$). Razlika nije dostigla statističku značajnost za OS (HR 0.86, $P=0.072$). Za pacijente liječene samo RT, kombinirano liječenje temeljeno na docetakselu nije zadovoljilo prag statističke značajnosti postavljen za OS ($P=0.3$), CSS ($P=0.072$) ili MFS ($P=0.079$), ali razlika za FFS bila je statistički značajna (HR 0.72, $P<0.001$). Ipak, obje meta-analize nisu nedvosmisleno pokazale da dodatak docetaksela rezultira značajnim poboljšanjem najvažnijeg ishoda pa je konačno docetaksel u ovoj indikaciji uklonjen iz NCCN smjernica za liječenje raka prostate 2023.godine.

Indikacije za abirateron kod bolesnika s lokalno uznapredovalim rakom prostate

Prema rezultatima STAMPEDE studije prezentirane tijekom ESMO kongresa 2021. godine, kod bolesnika s nemetastatskim RP visokog rizika, liječenje koje uključuje AAP s ili bez enzalutamida, dodano ADT-u kroz 2 godine značajno poboljšava preživljenje bolesnika (19). Za bolesnike čije se liječenje temeljilo na dodatku AAP zabilježen je i bolji MFS u usporedbi s granom bolesnika koji su liječeni samo ADT (HR 0.53, $P=2.9\times 10^{-11}$), sa stopom MFS na 6 godina koja je poboljšana s 69% na 82%. Svi uključeni ispitanici primili su ADT kroz 3 godine plus lokalnu radioterapiju.

U STAMPEDE studiju ukupno je uključeno 1974 bolesnika, randomiziranih u omjeru 1:1 za svaku granu. Ukupno je 39% populacije bilo N1, a 3% je imalo povrat bolesti nakon prethodnog lokalnog liječenja. Ukupan medijan praćenja iznosio je 72 mjeseca, no, praćenje za AAP vs APP plus enzalutamid je bilo dulje (85 vs 60 mjeseci) (19,20).

Prespecificirana analiza prema podskupinama nije pokazala značajni dokaz razlike u učinku između AAP plus ADT (HR 0.54, $P=3.2\times 10^{-7}$) i AAP plus enzalutamid plus ADT (HR 0.53, $P=2.1\times 10^{-5}$). Ovaj rezultat bio je u skladu s rezultatom koji je postignut kod bolesnika s mKRRP gdje također nije pokazana korist ukoliko se ADT-u plus AAP pridoda enzalutamid.

Nije bilo statistički značajnog dokaza heterogenosti terapijskog učinka prema osnovnim čimbenicima pri randomizaciji poput statusa limfnih čvorova, dobi, ECOG statusu i primjeni radioterapije.

U procjeni OS, dokazana je značajna korist u skupini bolesnika liječenih AAP naprama bolesnicima liječenih samo ADT (HR 0.60, $P=9.3 \times 10^{-7}$) što je rezultiralo poboljšanjem stope 6-godišnjeg preživljenja s 77% na 86%. Nije bilo statistički značajne razlike u OS između podskupina liječenih samo AAP vs AAP plus enzalutamid s omjerima rizika 0.63 ($P=0.0005$) odnosno 0.54 ($P=0.00043$).

I prema CSS kao i PFS zabilježena je dobit liječenjem AAP u odnosu na sam ADT (HR 0.49, $P=1.3 \times 10^{-6}$ odnosno HR 0.44, $P=5.2 \times 10^{-15}$).

Zabilježena toksičnost bila je u skladu s toksičnošću vezanom za AAP koja je bila zabilježena u prethodnim studijama s AAP dok je dodatak enzalutamida AAP povećao učestalost nuspojava bez značajnog poboljšanja učinkovitosti.

Autori studije su zaključili da primjena AAP zajedno s ADT kroz 2 godine značajno poboljšava OS i MFS bolesnika s nemetastatskim rakom prostate visokog rizika i da ta kombinacija treba postati standardni oblik liječenja ove skupine bolesnika. I upravo na temelju rezultata ove studije AAP uz ADT uz lokalnu radioterapiju uvršten je u smjernice NCCN za liječenje raka prostate (21).

Zaključak

Bolesnici s visokorizičnim lokaliziranim rakom prostate zahtijevaju intenzifikaciju liječenja kako bi se postiglo dugo preživljenje bez povrata bolesti i produljilo ukupno preživljenje. Ova strategija uključuje lokalnu terapiju (radioterapija) uz ADT i dvogodišnju primjenu AAP. Jedino takvo multimodalno liječenje rezultira poboljšanim ishodima i utemeljeno je na snažnim dokazima rezultata STAMPEDE studije pa je posljedično uvrštena u vodeće smjernice liječenja raka prostate. Kombinacija koja uz lokalno liječenje i ADT uključuje docetaksel nije imala nedvosmisleni potvrdu značajne učinkovitosti na temelju kliničkih studija pa za sad ne predstavlja standardni oblik liječenja i isključena je iz smjernica za liječenje raka prostate u ovoj indikaciji. U tijeku su ispitivanja rane primjene kabazitaksela (PEACE2 studija), nove hormonske terapije (ENZARAD, ATLAS, PROTEUS) uz molekularnu stratifikaciju i potražnju za biomarkerima kako bi izbor terapije za visokorizični nemetastatski rak prostate bio optimalan. Ove se studije nadograđuju na lekcije naučene iz prethodnih studija koje nisu dokazale potrebu za intenzifikacijom liječenja ove faze raka prostate. Primamljiva mogućnost izlječenja bolesnika s velikim rizikom od smrti od raka prostate, liječeći ih u ranom tijeku bolesti, čini ovaj klinički kontekst posebno privlačnim ali i izazovnim. Doista, s obzirom na inovacije u dijagnostici, terapiji i ishodima, ovaj terapijski prostor je privlačniji nego ikad prije.

Ključne riječi: docetaksel, abirateron, lokalizirani rak prostate.

Reference

1. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
2. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
3. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737–46.
4. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163–77.
5. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995–2005.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–148.
7. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–351.
8. Fizazi K, Tran NP, Lin LF, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:352–360.
9. Shih MC, Aronson W, et al. Veterans Affairs Cooperative Studies Program Study #553: chemotherapy after prostatectomy for high-risk prostate carcinoma: a phase III randomized study. *Eur Urol* 2020;77:563–72.
10. Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, et al. Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer* 2013;119:3610–8.
11. Rosenthal SA, Hu C, Sartor O, et al. Effect of chemotherapy with docetaxel with androgen suppression and radiotherapy for localized high-risk prostate cancer: the randomized phase III NRG Oncology RTOG 0521 trial. *J Clin Oncol* 2019;37:1159–68.
12. Fizazi K, Faivre L, Lesaunier F, et al. Androgen deprivation therapy plus docetaxel and estramustine versus androgen deprivation therapy alone for high-risk localised prostate cancer (GETUG 12): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:787–94.
13. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163–1177.
14. Kellokumpu-Lehtinen PL, Hjälm-Eriksson M, Thellenberg-Karlsson C, et al. Docetaxel versus surveillance after radical radiotherapy for intermediate- or high-risk prostate cancer- results from the prospective, randomised, open-label phase III SPCG-13 trial. *Eur Urol* 2019;76:823–30.
15. Ahlgren GM, Flodgren P, Tammela TLJ, et al. Docetaxel versus surveillance after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: results from the prospective

randomised, open-label phase 3 Scandinavian Prostate Cancer Group 12 trial. *Eur Urol* 2018;73:870–6.

16. Eastham JA, Heller G, Halabi S, et al. CALGB 90203 (Alliance): radical prostatectomy (RP) with or without neoadjuvant chemohormonal therapy (CHT) in men with clinically localized, high-risk prostate cancer (CLHRPC). *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):5079.

17. Zhang Q, Huang J, Xie C, et al. Adjuvant Chemotherapy in High-Risk Prostate Cancer Patients after Primary Local Therapy: Recurrence, Metastasis, and Survival – A Meta-Analysis. *Urol Int* 2021;105:394–401.

18. Rajwa P, Pradere B, Gandaglia G, et al. Intensification of Systemic Therapy in Addition to Definitive Local Treatment in Nonmetastatic Unfavourable Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol* 2022;82:82–96.

19. Attard G, Brown L, Clarke N, et al. Abiraterone acetate plus prednisolone (AAP) with or without enzalutamide (ENZ) added to androgen deprivation therapy (ADT) compared to ADT alone for men with high-risk non-metastatic (M0) prostate cancer (PCa): Combined analysis from two comparisons in the STAMPEDE platform protocol. Presented at: 2021 European Society for Medical Oncology Congress. September 16-21, 2021. Abstract LBA4.

20. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*. 2017;377(4):338-351.

21. <https://www.nccn.org/prostate.pdf> - pristup listopad 2022.

Doublet i triplet sistemska terapija u liječenju mHSRP

Mirela Šambić Penc^{1,2}, Ivana Canjko¹, Josipa Flam^{1,2}

¹Zavod za onkologiju , KBC Osijek, J.Huttlera 4, 31000 Osijek

²Sveučilište J.Jurja Strossmayera , Medicinski fakultet Osijek, Cara Hadrijana 10E, 31000 Osijek

Liječenje hormon senzitivnog karcinoma prostate (mHSRP) se značajno promijenilo u posljednjem desetljeću. Trenutni standard liječenja mHSRP prostate je androgen deprivacijska terapija (ADT) u kombinaciji s docetaxelom ili antiandrogenima druge generacije (abiraterone acetat, enzalutamid, apalutamid). Nedavno objavljeni rezultati dviju studija (PEACE 1 i ARASENS) su pokazali prednost u ukupnom preživljenju i vremenu do progresije bolesti ukoliko se terapiji docetaxelom i ADT doda i drugi oblik sistemske terapije, odnosno antiandrogen druge generacije (abiraterone acetat ili darolutamid) kod bolesnika sa “de novo” bolešću te kod bolesnika velikog volumena, bez značajnijeg povećanja toksičnosti.

Karcinom prostate je prema Hrvatskom registru za rak iz 2019. vodeći karcinom po incidenciji, a drugi po smrtnosti u Republici Hrvatskoj iako se bolest kod većine muškaraca otkrije u ranom stadiju. Uzrok tome je što trećina muškaraca razvije metastatsku bolest u nekom trenutku. Postoji nekoliko entiteta karcinoma prostate ,jedan od njih je “de novo” mHSRP (u trenutku dijagnoze bolest je metastatska) ili rekurentni kod prethodno liječenih osoba radi lokalne bolesti kod kojih su dokazane udaljene presadnice uz referentne vrijednosti testosterona.

Androgen deprivacijska terapija je bila temelj liječenja karcinoma prostate od 1941. godine kada su Huggins i Hodges dokazali korist u ukupnom preživljenju i vremenu do progresije bolesti snižavanjem razine cirkulirajućeg testosterona kod oboljelih od karcinoma prostate. Unatoč kastracijskoj vrijednosti testosterona nakon nekog vremena bolest napreduje. Tijekom proteklog desetljeća proveden je veliki broj istraživanja te zahvaljujući rezultatima studija (GETUG-AFU 15 , STAMPEDE, CHAARTED, LATITUDE, ARCHES, ENZAMET, TITAN) novi standard liječenja mHSRP prostate postaje DOUBLET terapija-ADT uz dodatak sistemske terapije-docetaxel, abirateroneacetat, enzalutamid ili apalutamid. Danas unutar mHSRP razlikujemo bolesnike velikog volumena koje definiramo postojanjem visceralnih presadnica ili postojanjem više od četiri koštane presadnice s tim da je jedna izvan kralježnice i zdjeličnog obruča, te bolesnike malog volumena koji ne zadovoljavaju te kriterije.

Nedavno objavljeni rezultati dviju studija pod nazivom PEACE 1 i ARASENS otvaraju novu eru u liječenju mHSRP te se nameću kao novi standard u liječenju.

PEACE 1 studija je istraživala prednost dodatka abiraterona doublet terapiji docetaxelom i ADT-om, a ARASENS dodatak darolutamida ADT-u i docetaxelu. Obje studije su potvrdile prednost u ukupnom preživljenju kao i vremenu do progresije bolesti dodatkom antiandrogena druge generacije u odnosu na terapiju docetaxelom i ADT-om kod bolesnika velikog volumena. Izazov predstavljaju bolesnici malog volumena koji se uglavnom liječe

kombinacijom ADT i antiandrogenima druge generacije. Prednost kod bolesnika sa rekurentnim mHSRP nije jasna jer je mali postotak takvih bolesnika bio uključen u navedene studije.

Odluku o liječenju bolesnika sa mHSRP prostate treba donijeti uzevši u obzir nekoliko parametara vezanih za samog bolesnika (ECOG status, komorbiditeti, preferencije), za samu bolest (bolest velikog ili malog volumena, de novo ili rekurentna) te toksičnost terapije. Cilj liječenja bi trebao biti produženje života bolesnika uz održanu kvalitetu života. Stoga triplet terapiju moramo uzeti u obzir kod bolesnika koji imaju de novo metastatsku bolest i veliki volumen bolesti a ostalim bolesnicima ponuditi liječenje doublet terapijom koja uključuje ADT te antiandrogen druge generacije dok se docetaxel preporuča ostaviti za liječenje u kasnijim stadijima bolesti.

Literatura:

1. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin.* 1972;22:232–40.
2. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. *Eur Urol.* 2020;77:508–47.
3. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, et al. Initial management of noncastrate advanced, recurrent, or metastatic prostate cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol.* 2021;39:1274–305.
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:13–24.
5. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:121–31.
6. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): Survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1163–77.
7. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, et al. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: Long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30:1992–2003.
8. Kyriakopoulos CE, Chen Y-H, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol.* 2018;36:1080–7.
9. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149–58.
10. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final

overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:686–700.

11. James N, Rush H, Clarke N, et al. 611O Abiraterone acetate plus prednisolone for hormone-naïve prostate cancer (PCa): Long-term results from metastatic (M1) patients in the STAMPEDE randomised trial (NCT00268476). *Ann Oncol.* 2020;31S509.
12. Parker CC, James ND, Brawley CD, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): A randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:2353–66.
13. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Final analysis results from TITAN: A phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC) receiving androgen deprivation therapy (ADT). *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 6):11.
14. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37:2974–86.
15. Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, et al. A phase 3 trial with a 2x2 factorial design of abiraterone acetate plus prednisone and/or local radiotherapy in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (mCSPC): First results of PEACE-1. *J Clin Oncol.* 2021;39(Suppl. 15):5000.
16. Fizazi K, Maldonado X, Foulon S, et al. A phase III trial with a 2x2 factorial design in men with de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer: Overall survival with abiraterone acetate plus prednisone in PEACE-1. *Ann Oncol.* 2021;32(Suppl. 5):S1283–346.
17. Fizazi K, Foulon S, Carles J, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 x 2 factorial design. *Lancet.* 2022;399:P1695–707.
18. Freedland SJ, Sandin R, Sah J, et al. Treatment patterns and survival in metastatic castration-sensitive prostate cancer in the US Veterans Health Administration. *Cancer Med.* 2021;10:8570–80.
19. Treatment Intensification in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer May 10, 2022 | By ZACHARY KLAASSEN, MD, MSC
20. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Matthew R. Smith, M.D., Ph.D., Maha Hussain, M.D., Fred Saad, M.D., Karim Fizazi, M.D., Ph.D., Cora N. Sternberg, M.D., E. David Crawford, M.D., Evgeny Kopyltsov, M.D., Chandler H. Park, M.D., Boris Alekseev, M.D., Álvaro Montesano-Pino, M.D., Dingwei Ye, M.D., Francis Parnis, M.B., B.S., et al. March 24, 2022 *N Engl J Med* 2022; 386:1132-1142 DOI: 10.1056/NEJMoa2119115
21. https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44_2019.pdf

Sekvencioniranje terapije u metastatskom raku prostate

Marija Gamulin

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za kliničku onkologiju

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za onkologiju

Metastatski rak prostate ima dvije faze bolesti: prva - hormonski osjetljiva faza (mHORP) koja prelazi vremenom u kastracijski refraktornu - drugu fazu bolesti (mKRRP). Indikacije za liječenje u velikoj mjeri ovise o izboru dijagnostike. Radi izbora terapije u mHORP važno je bolesniku odrediti volumen bolesti koji se najčešće koristi prema "CHAARTED" kriterijima, a podrazumijeva mali ili veliki volumen bolesti. Rjeđe se koristi podjela prema rizičnim faktorima: niski ili visoki rizik bolesti prema "LATITUDE" kriterijima. Osnovna terapija mHORP je ADT uz koju se dodaje novija hormonska terapija (NHT) i/ili docetaksel. U meta-analizi iz 2021. na 5922 bolesnika su uspoređivani rezultati liječenja docetakselom vs NHT (abirateron+p/enzalutamid/apalutamid), pokazano je da ADT+NHT smanjuje rizik smrtnosti za 22% u odnosu na terapiju ADT+docetaksel. mHORP najčešće nastaje iz lokalne bolesti, (metakrona bolest). Agresivni lokalni rak ima medijan preživljenja bolesnika $\pm 7-15$ godina. Drugi scenarij je da bolesnik ima inicijalno mHORP (sinhrona bolest) pri dijagnozi s medijanom preživljenja od $\pm 3-5$ godina. Kad govorimo o preživljenju, odnosno ishodu bolesnika s mHORP dobro je bolesniku odrediti skupinu rizika u koju pripada: niski, srednji ili visoki rizik. Navedeni rizici uz volumen bolesti su važni za izbor terapije i procjenu preživljenja bolesnika: metakrona bolest malog volumena (niski rizik) - medijan preživljenja oko 8 godina, metakrona bolest velikog volumena (srednji rizik) - medijan preživljenja oko 4.5 godine, sinhrona bolest s velikim volumenom (srednji rizik) - medijan preživljenja 4.5 godine, a sinhrona bolest velikog volumena (visoki rizik) - preživljenje oko 3 godine. U kontekstu izbora terapije prema zadnjim preporukama ESMO 2022 (modificirano prema A. Omlin) kod bolesnika koji imaju sinhronu bolest velikog volumena/i ili visokog rizika mogućnosti su: ADT + docetaksel samo personalizirano, može se koristiti i kombinacije ADT s jednim od NHT: abirateron+p/enzalutamid/apalutamid, a kod bolesnika koji su "fit" primjenjuje se triplet terapija (ADT+docetaksel+abirateron/p ili darolutamid). Lokalna terapija primarnog tumora se samo primjenjuje palijativno u slučaju lokalnih komplikacija. Kod bolesnika sa sinhronom bolesti malog volumena i/ili niskog rizika terapijske mogućnosti su: ADT - strogo personalizirano, te ADT s jednim od NHT: abirateron+p/enzalutamid/apalutamid. Triplet terapija u ovoj indikaciji - samo personalizirano. Radioterapija prostate se primjenjuje rutinski radi smanjenja rizika smrtnosti za 26% i produljenja medijana preživljenja za 21.9 mjeseci (STAMPEDE). Kod bolesnika s metakronom bolesti velikog volumena i/ili visokog rizika terapijske mogućnosti su: ADT s jednim od NHT: abirateron+p/enzalutamid/apalutamid, triplet terapija samo personalizirano. Salvage zračenje primarnog tumora samo personalizirano u slučaju lokalnih komplikacija. Metakrona bolest malog volumena i/ili niskog rizika se može liječiti: ADT kao monoterapija samo strogo personalizirano, ADT s jednim od NHT: abirateron+p/enzalutamid/apalutamid. Docetaksel i triplet terapija se ne preporučuju u

ovoj indikaciji. Lokalna salvage radioterapija se preporuča samo personalizirano. Druga faza bolesti mKRRP može nastati na dva načina: iz lokalne kastarcijski refraktorne bolesti (KRRPM0) ili progresijom iz mHORP. U KRRPM0 se uz ADT mogu koristiti jedan od NHT apalutamid/datolutamid/enzalutamid. Kod mKRRP izbor terapije ovisi o prethodnom liječenju, a može uključivati: NHT, docetaksel, kabazitaksel, PARP inhibitore, Ra-223, mitoksantron, karboplatinu, pembrolizumab, drugu sekundarnu hormonsku terapiju. Za PSMA pozitivne metastaze preporuča se Lu-177-PSMA-617. Potrebno je razmotriti i primjenu antiresorptivne koštane terapije (zolendronat, denosumab), te palijativno zračenje.

Ključne riječi: sekvencioniranje terapije, metastatski rak prostate, rizične skupine, volumeni bolesti

SPONZORI



BRONČANI SPONZORI



ZENTIVA



UČINKOVITA KONTROLA TUMORA
NE MOŽE ČEKATI

UVEDITE XTANDI

DA BISTE PRODULJILI PREŽIVLJENJE

 **Xtandi**TM
enzalutamid

- u odnosu na placebo kod visokorizičnog nmKRRP-a i asimptomatskog/blago simptomatskog mKRRP-a^{3,4}
- u odnosu na ADT + placebo kod mHORP-a, podaci iz ispitivanja ARCHES⁵
- u odnosu na NSAA kod mHORP-a, podaci iz ispitivanja ENZAMET²



Kad kod Vaših bolesnika nastupi uznapredovali rak prostate, morate djelovati. XTANDI je prvi i jedini oralni lijek koji je dokazano djelotvoran u prvoj liniji liječenja te indiciran za mHORP, visokorizičan nmHRRP i asimptomatski/blago simptomatski mKRRP.¹⁻⁷

 **astellas**

Reference: 1. XTANDI (enzalutamid) zadnji odobreni sažetak opisa svojstava lijeka. 2. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121–31. 3. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206. 4. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54. 5. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86. 6. Hussain M et al. N Engl J Med 2018; 378: 2465–74. 7. Mottet N et al. European Association of Urology 2021.

mHORP = metastatski hormonski osjetljiv rak prostate; nmKRRP = nemetastatski kastracijski rezistentan rak prostate; mKRRP = metastatski kastracijski rezistentan rak prostate; ADT = terapija androgenom deprivacijom; NSAA- = nesteroidni antiandrogen

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Lijek se izdaje na recept. Molimo da pročitate zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku. Svaku sumnju na štetni događaj potrebno je prijaviti na navedenu e-mail adresu: Pharmacovigilance_hr@astellas.com. Za sve dodatne informacije o lijeku pošaljite upit na: medinfo.ab@astellas.com.

Datum pripreme: Studeni 2021. XTD_2021_0266_AB

Astellas d.o.o., Ilica 1, 10000 Zagreb



ELIGARD[®] SNIŽAVA RAZINU TESTOSTERONA I ODRŽAVA JE NISKOM^{1,2}

**ELIGARD[®] SNIŽAVA I ODRŽAVA RAZINU
TESTOSTERONA NA ≤ 20 ng/dl U 90% BOLESNIKA³**



* Under sub-license from Recordati

ELIGARD (leuprorelinacetat) je indiciran za liječenje hormonski ovisnog uznapredovalog karcinoma prostate i za liječenje visokorizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog hormonski ovisnog karcinoma prostate u kombinaciji s radioterapijom^{1,2}

SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Literatura: 1. ELIGARD 22,5 mg – Sažetak opisa svojstava lijeka 2. ELIGARD 45 mg – Sažetak opisa svojstava lijeka;
3. Shore ND, Chu F, Moul J, et al. Polymer-delivered subcutaneous leuprolide acetate formulations achieve and maintain castrate concentrations of testosterone in four open-label studies in patients with advanced prostate cancer [published correction appears in BJU Int. 2020 May;125(5):747]. BJU Int. 2017;119(2):239-244. doi:10.1111/bju.13482

Prije propisivanja, molimo proučite zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku!



LOKALNI PREDSTAVNIK NOSITELJA ODOBRENJA
U REPUBLICI HRVATSKOJ:
ALTAMEDICS D.O.O., VRBANI 4, 10110 ZAGREB
TEL: 01/3702-860, MAIL: info@altamedics.hr

SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I SASTAV: ELIGARD 22,5 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju i ELIGARD 45 mg prašak i otapalo za otopinu za injekciju, leuprorelin acetat. ELIGARD 22,5 mg: Jedna napunjena štrcaljka s praškom za otopinu za injekciju sadrži 22,5 mg leuprorelinacetata, što odgovara 20,87 mg leuprorelina. ELIGARD 45 mg: Jedna napunjena štrcaljka s praškom za otopinu za injekciju sadrži 45 mg leuprorelinacetata, što odgovara 41,7 mg leuprorelina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije ELIGARD je indiciran za liječenje hormonski ovisnog, uznapredovalog karcinoma prostate i za liječenje visoko rizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog hormonski ovisnog karcinoma prostate u kombinaciji s radioterapijom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje Odrasli muškarci ELIGARD se treba primjenjivati pod nadzorom iskusnog liječnika koji posjeduje odgovarajuće iskustvo u praćenju odgovora na liječenje. ELIGARD 22,5 mg se primjenjuje kao supkutana injekcija jednom svaka tri mjeseca. Injicirana otopina formira čvrsti depo iz kojeg se lijek otpušta te se na taj način osigurava kontinuirano otpuštanje leuprorelinacetata tijekom tri mjeseca. ELIGARD 45 mg se primjenjuje kao supkutana injekcija jednom u svakih šest mjeseci. Injicirana otopina formira čvrsti depo iz kojeg se lijek otpušta te se na taj način osigurava kontinuirano otpuštanje leuprorelinacetata tijekom šest mjeseci. U pravilu, liječenje uznapredovalog karcinoma prostate lijekom ELIGARD podrazumijeva dugotrajno liječenje i ne treba se prekidati pojavom remisije, odnosno poboljšanja. ELIGARD se može primjenjivati kao neoadjuvantna ili adjuvantna terapija u kombinaciji s radioterapijom kod visoko rizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog karcinoma prostate. Način primjene Za supkutanu primjenu. ELIGARD treba pripremiti, rekonstituirati i primijeniti isključivo zdravstveni djelatnik koji je upoznat sa ovim postupkom. Upute o rekonstituciji i primjeni moraju se strogo slijediti. Ukoliko lijek nije prikladno pripremljen, ne smije se primijeniti. Sadržaj dvije napunjene sterilne štrcaljke mora se pomiješati neposredno prije davanja potkožne injekcije lijeka. Potrebno je strogo izbjegavati intraarterijsku ili intravensku primjenu lijeka.

4.3 Kontraindikacije Lijek je kontraindiciran kod žena i kod pedijatrijske populacije. Preosjetljivost na leuprorelinacetat ili druge GnRH agoniste, ili neku od pomoćnih tvari. Kod prethodno orhidektomiranih bolesnika (kao ni ostali GnRH agonisti, niti leuprorelin nakon kirurške kastracije, ne dovodi do dodatnog snižavanja koncentracije testosterona u serumu). Kao monoterapija kod bolesnika s karcinomom prostate kod kojih je došlo do kompresije leđne moždine ili kod kojih su dokazane spinalne metastaze (vidjeti također dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi Ispravna rekonstitucija: Prijavljeni su slučajevi pogrešaka pri rukovanju do kojih može doći tijekom bilo kojeg koraka postupka pripreme i koji potencijalno mogu dovesti do nedostatka djelotvornosti. Upute o rekonstituciji i primjeni moraju se strogo slijediti (vidjeti dio 6.6.). Androgen deprivacijska terapija može produljiti QT interval: Kod bolesnika koji u anamnezi imaju rizične faktore za produljenje QT intervala i kod bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji mogu produljiti QT interval (vidjeti dio 4.5) liječnik treba procijeniti omjer rizika i koristi uključujući potencijal za Torsade de pointes prije propisivanja lijeka. Kardiovaskularne bolesti: Povećani rizik od razvoja infarkta miokarda, iznenadne srčane smrti i moždanog udara prijavljen je u vezi s primjenom GnRH agonista u muškaraca. Na temelju prijavljenih omjera izgleda (engl. odds ratio) rizik je mali, i trebao bi se pažljivo procijeniti zajedno s kardiovaskularnim rizičnim čimbenicima kada se određuje liječenje za bolesnike s karcinomom prostate. Prolazni porast koncentracije testosterona: Leuprorelinacetat, poput drugih agonista GnRH, tijekom prvog tjedna liječenja dovodi do prolaznog porasta koncentracije testosterona, dihidrotestosterona i kisele fosfataze u serumu. Bolesnici mogu osjetiti pogoršanje simptoma ili pojavu novih simptoma poput bolova u kostima, neuropatije, hematurije, a isto tako može doći i do opstrukcije uretera ili ušća mokraćnog mjehura (vidjeti dio 4.8). Nastavkom liječenja ti simptomi obično nestaju. Potrebno je uzeti u obzir mogućnost popravnog davanja odgovarajućeg antiandrogena s čijim davanjem bi se započelo 3 dana prije početka liječenja leuprorelinom i nastavilo se tijekom prva dva do tri tjedna liječenja. Gustoća kostiju: U medicinskoj literaturi se navodi smanjenje gustoće kostiju kod orhidektomiranih muškaraca kao i kod onih liječenih agonistima GnRH (vidjeti dio 4.8). Antiandrogeno liječenje značajno povećava rizik od prijeloma zbog osteoporoze. Međutim, podaci o tome su još uvijek ograničeni. Osim dugotrajnog manjka testosterona, osteoporozi pridonose starija dob, pušenje, konzumacija alkoholnih pića, pretilost i nedovoljna tjelovježba bolesnika. Apopleksija hipofize: U postmarketinškoj fazi prijavljeni su rijetki slučajevi apopleksije hipofize (klinički sindrom koji se razvija zbog infarkta hipofize) nakon primjene GnRH agonista, uglavnom unutar 2 tjedna od primjene prve doze, a neki unutar prvog sata. U tim slučajevima apopleksija hipofize prikazala se kao iznenadna glavobolja, povraćanje, promjene vida, oftalmoplegija, promjena mentalnog stanja i ponekad kao kardiovaskularni kolaps. U tim slučajevima treba odmah pružiti medicinsku skrb. Hiperglikemija i dijabetes: Hiperglikemija i povećani rizik od razvoja dijabetesa zabilježeni su u muškaraca koji primaju GnRH agoniste. Hiperglikemija može predstavljati razvoj dijabetes melitusa ili pogoršanje glikemijske kontrole u bolesnika s dijabetesom. Konvulzije: Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi konvulzija u bolesnika s i bez predisponirajućih čimbenika koji su primali leuprorelin acetat. Bolesnika s konvulzijama treba liječiti u skladu s trenutnom kliničkom praksom.

Idiopatska intrakranijalna hipertenzija: U bolesnika koji su primali leuprorelin prijavljena je idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri). Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome idiopatske intrakranijalne hipertenzije, uključujući tešku ili ponavljajuću glavobolju, smetnje vida i tinitus. Ako se pojavi idiopatska intrakranijalna hipertenzija, treba razmotriti prekid liječenja leuprorelinom. Ostali događaji: Tijekom primjene GnRH agonista su opisani slučajevi opstrukcije uretera i kompresije leđne moždine, koja može dovesti do paralize s ili bez fatalnih komplikacija. Bolesnike s metastazama u kralježnici i/ili mozgu kao i bolesnike s opstrukcijom urinarnog trakta treba pažljivo nadzirati tijekom prvih tjedana liječenja.

4.5 Nuspojave Nuspojave zabilježene tijekom liječenja uglavnom su posljedica specifičnog farmakološkog djelovanja leuprorelin acetata, odnosno povišenja i sniženja razine određenih hormona. Najčešće zabilježene nuspojave su naleti vrućine, mučnina, malaksalost i umor te prolazni lokalni nadražaj na mjestu davanja injekcije. Infekcije i infestacije: često: nazofaringitis; manje često: infekcija mokraćnog sustava, lokalna kožna infekcija Poremećaji metabolizma i prehrane manje često: pogoršanje šećerne bolesti Psihijatrijski poremećaji manje često: abnormalni snovi, depresija, smanjen libido Poremećaji živčanog sustava manje često: omaglica, glavobolja, hipoestezija, nesanica, poremećaj okusa, poremećaj mirisa, vrtoglavica; rijetko abnormalne nevoljne kretnje nepoznato: idiopatska intrakranijalna hipertenzija (pseudotumor cerebri) Srčani poremećaji nepoznato QT produljenje Krvožilni poremećaji: vrlo često naleti vrućine; manje često hipertenzija, hipotenzija; rijetko sinkopa, kolaps Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja manje često rinoreja, dispneja; nepoznato intersticijska bolest pluća Poremećaji probavnog sustava često mučnina, proljev, gastroenteritis/kolitis; manje često konstipacija, suha usta, dispepsija, povraćanje; rijetko flatulencija, podrigivanje Poremećaji kože i potkožnog tkiva vrlo često ekhimoza, eritem; često svrbež, noćno znojenje; manje često ljepljivost kože uslijed znojenja, pojačano znojenje; rijetko alopecija, upalne promjene na koži Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva često artralgija, bolovi u udovima, bolovi u mišićima, tresavice, slabost; manje često bol u leđima, grčevi mišića Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava često smanjena učestalost mokrenja, otežano mokrenje, dizurija, nokturija, oligurija; manje često spazam mokraćnog mjehura, hematurija, povećana učestalost mokrenja, retencija urina Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki često osjetljivost dojki, atrofija testisa, bol u testisima, neplodnost, hipertrofija dojki, erektilna disfunkcija, smanjena veličina penisa; manje često ginekomastija, impotencija, poremećaj testisa; rijetko bol u dojka Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene vrlo često umor, osjećaj pečenja na mjestu injekcije, parestezije na mjestu injekcije; često malaksalost, bol na mjestu injekcije, modrica na mjestu injekcije, osjećaj bockanja na mjestu injekcije; manje često svrbež na mjestu injekcije, otvrdnuće na mjestu injekcije, letargija, bol, pireksija; rijetko ulceracije na mjestu injekcije; vrlo rijetko nekroza na mjestu injekcije Poremećaji krvi i limfnog sustava često hematološke promjene, anemija Pretrage često porast kreatinin fosfokinaze u krvi, produljeno vrijeme zgrušavanja; manje često porast alanin aminotransferaze, porast triglicerida u krvi, produljeno protrombinsko vrijeme, porast tjelesne težine Drugi štetni događaji zapaženi tijekom liječenja leuprorelinacetatom uključuju periferni edem, plućnu emboliju, palpitacije, mijalgija, promijenjenu osjetilnost kože, mišićnu slabost, zimicu, perifernu vrtoglavicu, osip, amneziju i smetnje vida. Mišićna atrofija je zapažena tijekom dugotrajne primjene lijekova iz ove skupine. Infarkt od ranije postojeće apopleksije hipofize opisuje se rijetko. Rijetke su prijave trombocitopenije i leukopenije. Opisane su promjene u toleranciji glukoze. Nakon primjene analoga GnRH agonista prijavljene su konvulzije (vidjeti dio 4.4). Lokalni štetni događaji nakon injekcije lijeka ELIGARD slični su lokalnim štetnim događajima koji se javljaju kod davanja ostalih sličnih lijekova za potkožnu primjenu. Nakon primjene analoga GnRH agonista, u rijetkim slučajevima prijavljene su anafilaktičke/anafilaktoidne reakcije. Promjene u gustoći kostiju U medicinskoj literaturi se opisuju slučajevi smanjenja gustoće kostiju kod orhidektomiranih muškaraca kao i kod onih liječenih analogom GnRH. Za pretpostaviti je da dugotrajno liječenje leuprorelinom može dovesti do pojave izraženih znakova osteoporoze. Vezano uz povećanje rizika od fraktura kao posljedica osteoporoze. Pogoršanje znakova i simptoma bolesti Liječenje leuprorelin acetatom može tijekom prvih nekoliko tjedana primjene uzrokovati pogoršanje znakova i simptoma bolesti. U slučaju progresije metastaza u kralježnici i/ili urinarnu opstrukciju ili pogoršanja hematurije, mogu se pojaviti neurološki znakovi poput slabosti i/ili parestezija u donjim ekstremitetima ili pogoršanje urinarnih simptoma.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Via Matteo Civitali, 1, I-20148 Milano, Italija

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET Eligard 22,5 mg: HR-H-020927799 Eligard 45 mg: HR-H-509836130

Lijek se izdaje na recept. Molimo pročitajte zadnji odobreni Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputu o lijeku koji se nalaze na internetskoj stranici

Agencije za lijekove i medicinske proizvode www.halmed.hr.

ErleadaTM
(apalutamid) tablete



USREDOTOČENI SMO I NA
SIGURNOST I NA
PODNOŠLJIVOST¹⁻²DA BI SE ON MOGAO
USREDOTOČITI NA ONO
ŠTO MU JE VAŽNO**NUBEQA** - novi inhibitor androgenih receptora, koji produljuje MFS i OS uz
MINIMALNO OMETANJE SVAKODNEVNOG ŽIVOTA muškaraca s nmCRPC^{1,2}Muškarci liječeni kombinacijom
NUBEQA + ADT u odnosu na
samo ADT imali su:**Medijan
MFS-a
40 MJESECI¹****31%
MANJI RIZIK
od smrti³****UČESTALOST NUSPOJAVA
USPOREDIVU
s terapijom samo ADT-om²****BEZ POVEĆANJA STOPE
PREKIDA LIJEČENJA
zbog nuspojava²**ADT (engl. *androgen deprivation therapy*): terapija androgenom deprivacijom; MFS (engl. *metastasis-free survival*): preživljenje bez metastaza; nmCRPC (engl. *non-metastatic castration-resistant prostate cancer*): nemetastatski rak prostate rezistentan na kastraciju; OS (engl. *overall survival*): ukupno preživljenje; ND: nije dosegnuto.**Reference:** 1. NUBEQA (darolutamid) sažetak opisa svojstava lijeka 10/ 2020. 2. Fizazi K, Shore N, Tammela TL *et al.* *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235–1246. 3. Fizazi K, Shore N, Tammela T *et al.* *J Clin Oncol.* 2020;38(suppl 15):5514.**SKRAĆENI SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**
NUBEQA 300 mg filmom obložene tablete

▼ **Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem.** **Sastav:** *Djelatna tvar:* Jedna filmom obložena tableta sadrži 300 mg darolutamida. *Pomoćne tvari:* Jezgra tablete: kalcijev hidrogenfosfat, karmelozanatrij, umrežena, laktoza hidrat, magnezijev stearat, povidon; *Film ovojnica:* hipromeloza, laktoza hidrat, makrogol, titanijev dioksid. **Indikacije:** Lijek NUBEQA indiciran je za liječenje nemetastatskog raka prostate rezistentnog na kastraciju (nmCRPC) u odraslih muškaraca u kojih postoji visoki rizik od razvoja metastatske bolesti. **Doziranje i način primjene:** Liječenje treba započeti i nadzirati liječnik specijalist s iskustvom u liječenju raka prostate. Preporučena doza je 600 mg darolutamida (dvije tablete od 300 mg) dvaput na dan, što odgovara ukupnoj dnevnoj dozi od 1200 mg. U bolesnika koji nisu podvrgnuti kirurškoj kastraciji potrebno je tijekom liječenja nastaviti farmakološku kastraciju analogom hormona koji oslobađa luteinizirajući hormon (LHRH). Lijek NUBEQA namijenjen je za peroralnu primjenu. Tablete je potrebno uzeti cijele s hranom. **Kontraindikacije:** Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari. Trudnice ili žene u fertilnoj dobi. **Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi:** Dostupni podaci u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega su ograničeni. S obzirom na to da u takvih bolesnika izloženost može biti povećana, potrebno ih je pažljivo nadzirati radi nuspojava. Dostupni podaci za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre su ograničeni i primjena darolutamida nije ispitivana u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre. S obzirom na to da u takvih bolesnika izloženost može biti povećana, potrebno ih je pažljivo nadzirati radi nuspojava. U klinička ispitivanja nisu bili uključeni bolesnici s klinički značajnom kardiovaskularnom bolešću u prethodnih 6 mjeseci, uključujući moždani udar, infarkt miokarda, tešku/nestabilnu anginu pektoris, ugrađenu prenosnicu koronarnih/perifernih arterija i simptomatsko kongestivno zatajivanje srca. Stoga nije ustanovljena sigurnost darolutamida u tih bolesnika. Primjena jakih induktora CYP3A4 i Pgp-a tijekom liječenja darolutamidom može smanjiti koncentraciju darolutamida u plazmi te se ne preporučuje, osim ako nema druge terapije. Potrebno je razmotriti izbor drugog lijeka koji je slabiji induktor CYP3A4 ili Pgp-a. Bolesnike je potrebno nadzirati radi nuspojava na supstrate BCRP-a, OATP1B1 i OATP1B3 jer istodobna primjena s darolutamidom može povećati koncentracije tih supstrata u plazmi. Istodobna primjena s rosuvastatinom mora se izbjegavati, osim ako nema terapijske alternative. U bolesnika koji u anamnezi imaju faktore rizika za produljenje QT intervala te bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji bi mogli produljiti QT interval liječnici moraju prije uvođenja lijeka NUBEQA ocijeniti omjer koristi i rizika, uključujući mogućnost pojave torsades de pointes. Lijek NUBEQA sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. **Nuspojave:** *U vrlo često:* Stanja umora/astenije (uključuje umor i asteniju, letargiju i malaksalost), smanjen broj neutrofila, porast razine bilirubina, porast razine AST-a; *Često:* ishemijska bolest srca (uključuje arteriosklerozu koronarnih arterija, bolest koronarnih arterija, okluziju koronarnih arterija, stenozu koronarnih arterija, akutni koronarni sindrom, akutni infarkt iokarda, anginu pektoris, nestabilnu anginu, infarkt miokarda, ishemiju miokarda), zatajivanje srca (uključuje zatajivanje srca, akutno zatajivanje srca, kronično zatajivanje srca, kongestivno zatajivanje srca, kardiogeni šok), osip, bol u ekstremitetima, bol u kostima i mišićima, prijelomi. **Način izdavanja lijeka:** Lijek se izdaje na recept. **Datum revizije teksta:** 10/2020. **Brojevi odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** EU/1/20/1432/001, EU/1/20/1432/002. **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Njemačka. **Za dodatne informacije o lijeku obratite se na:** Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, Zagreb, Hrvatska; tel. 01/6599-900; medical.croatia@bayer.com. Prije propisivanja molimo vidjeti cjelokupne važeće sažetke opisa svojstava lijeka na: www.ema.europa.eu. Verzija: EU/3.0; HR/1.0 Sve nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode putem www.halmed.hr, a mogu se prijaviti i kompaniji Bayer putem telefona 099/2175 150 ili na pv.croatia@bayer.com. MA-NUB-HR-0001-1 12 Feb 2021

* Medijan MFS-a: 40,4 mjeseca uz kombinaciju NUBEQA + ADT u odnosu na 18,4 mjeseca uz samo ADT; HR: 0,41 (95% CI: 0,34 – 0,50) P<0,001; Medijan OS-a: ND uz kombinaciju NUBEQA + ADT i ND uz samo ADT. HR: 0,69 (95% CI: 0,53 – 0,88) P=0,0034; Stopa prekida liječenja zbog nuspojava iznosila je 8,9% uz kombinaciju NUBEQA + ADT u odnosu na 8,7% uz samo ADT.^{1,2}

Tamsich
tamsulozin

Dupro plus
dutasterid + tamsulozin

You are never too old
to set another goal
or to dream a new dream.

C. S. Lewis



TAM-01-A4-112022

ZENTIVA

Tehnički organizator

Žuti mačak d.o.o.

Green Gold centar

Radnička cesta 52

10000 Zagreb, Hrvatska

Tel: +385 1 4880 610

Faks: +385 1 4880 612

GSM: +385 99 2572 470

email: agencija@zutimacak.hr

Online PDF izdanje

Zagreb, studeni 2022.