



12. ZNANSTVENI SASTANAK

s međunarodnim sudjelovanjem

TUMORI PROSTATE

12th SCIENTIFIC MEETING

with international participation

PROSTATE TUMORS

Zagreb, 28. studenog 2025.

Knjižnica Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, HAZU – Trg Josipa Jurja Strossmayera 14

ORGANIZATORI

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI
Razred za medicinske znanosti – Odbor za tumore

KBC SESTRE MILOSRDNICE

KBC ZAGREB



Žuti Mačak d.o.o. Putnička agencija
Dobojska ulica 34, HR-10000 Zagreb,
tel: +385 1 4880 610, fax: +385 1 4880 612
agencija@zutimacak.hr | www.zutimacak.hr
© Žuti Mačak d.o.o. | I.D.: HR-AB-01-080233504

Sadržaj

PROGRAM	1
SAŽECI PREDAVANJA	4
Novosti u epidemiologiji raka prostate	4
Mario Šekerija ^{1,2} , Petra Čukelj ¹	4
Neuroendokrini karcinom prostate	6
Monika Ulamec	6
Inovacije u robotskoj kirurgiji raka prostate – gdje su granice	8
Tomislav Kuliš ^{1,2} , Tvrtko Hudolin ^{1,2} , Luka Penezić ¹ , Toni Zekulić ¹ , Hrvoje Saić ¹ , Jerko Anđelić ¹ , Tomislav Sambolić ¹ , Domagoj Šarić ¹ , Dominic Vidović ¹ , Ivan Kuran ¹ , Luka Žurić ¹ , Adam Rožmarić ¹ , Matija Markulin ³ , Luka Matijević ³ , Janko Jurdana ³ , Luka Šiktar ³ , Branimir Čaran ³ , Bojan Šekoranja ³ , Nikola Knežević ^{1,2} , Marko Švaco ³ , Bojan Jerbić ^{4,5} , Željko Kaštelan ^{1,2,4}	8
Nove tehnike u očuvanju potencije i kontinencije u kirurgiji prostate.....	10
Hudolin T, Kuliš T, Penezić L, Zekulić T, Saić H, Anđelić J, Šarić D, Sambolić T, Vidović D, Rožmarić A, Zgrabljić D, Kuran I, Kelava T, Kaštelan Ž.....	10
Uloga kirurgije u eri novih slikovnih metoda	11
Miroslav Tomić ¹ , Borna Vrhovec ¹ , Leo Dumbović ¹ , Matej Knežević ¹ , Ivan Pezelj ¹ , Igor Grubišić ¹ , Matea Pirša ¹ , Drago Marijanović ¹ , Luka Ivanovski ¹ , Filip Crnjac ¹ , Sven Nikles ¹ , Ivan Svaguša ¹ , Igor Tomašković ¹	11
Uloga disekcije zdjelčnih limfnih čvorova kod visoko-rizičnog raka prostate	12
Kristian Krpina	12
Čestična radioterapija raka prostate	13
Slaviša Tubin.....	13
Novosti u radioterapiji oligometastatskog raka prostate	14
Mladen Solarić.....	14
Radijacijski proktitis kao najozbiljnija nuspojava radioterapije raka prostate – pogled gastroenterologa	16
Alen Biščanin	16
Inhibitori androgenog signalnog puta i radioterapija u združenom liječenju visoko-rizičnog raka prostate.....	17
Tena Mlinarić Koprivanac.....	17
Ima li bipolarna terapija mjesto u suvremenom liječenju uznapredovalog raka prostate?	18
Univ.-Prof. Dr. Zoran Culig	18
Imunoterapija karcinoma prostate.....	19
Iva Nikles ¹	19



Gensko profiliranje raka prostate u RH- rezultati hrvatske uro-onkološke mreže.....	21
Ana Puđa	21
Kako optimalno koristiti PARP inhibitore u liječenju uznapredovalog raka prostate.....	23
Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen	23
SPONZORI	25





PROGRAM

09:00 - 09:15h ***Pozdravna riječ***

akademik Zvonko Kusić

akademkinja Vida Demarin, tajnica Razreda za medicinske znanosti HAZU

prof. dr. sc. Ana Fröbe, predsjednica Organizacijskog odbora

09:15 - 10:00h ***Epidemiologija i dijagnostika***

Voditelji: Božo Krušlin, Marijana Ćorić, Karolina Bolanča

09:15 - 09:25h Mario Šekerija
Novosti u epidemiologiji raka prostate

09:25 - 09:35h Monika Ulamec
Neuroendokrini rak prostate – izazov za patologa

09:35 - 09:45h Dinko Franceschi (virtual)
Novosti u funkcionalnoj dijagnostici raka prostate

09:45 - 09:55h Emina Talakić (virtual)
Biparametrijski MR prostate kao novi standard u dijagnostici raka prostate?

09:55 - 10:05h Alejandro Berlin (virtual)
Incorporating Prognostic Biomarkers into Risk Assessment Models and TNM Staging for Prostate Cancer

10:05 - 10:20h Rasprava

10:20 - 11:15h ***Kirurgija***

Voditelji: Tomislav Kuliš, Kristijan Krpina, Borislav Spajić

10:20 - 10:30h Tomislav Kuliš
Inovacije u robotskoj kirurgiji raka prostate – gdje su granice

10:30 - 10:40h Tvrtko Hudolin
Nove tehnike u očuvanju kontinencije i potencije u kirurgiji raka prostate

10:40 - 10:50h Miroslav Tomić
Uloga kirurgije u eri novih slikovnih metoda

10:50 - 11:00h Kristijan Krpina
Uloga disekcije zdjeličnih limfnih čvorova kod visoko-rizičnog raka prostate

11:00 - 11:15h Rasprava



11:15 - 11:25h **Satelitski simpozij (Janssen)**

11:25 - 11:35h **Satelitski simpozij (Astellas)**

11:35 - 11:55h **Stanka za kavu**

11:55 - 12:50h **Radioterapija**

Voditelji: Vesna Bišof, Jure Murgić, Mirjana Budanec

11:55 - 12:05h Alejandro Berlin (virtual)

Clinical integration of artificial intelligence in prostate cancer radiotherapy

12:05 - 12:15h Slaviša Tubin

Čestična radioterapija raka prostate

12:15 - 12:25h Mladen Solarić

Novosti u radioterapiji oligometastatskog raka prostate

12:25 - 12:35h Alen Biščanin

Radijacijski proktitis kao najozbiljnija nuspojava radioterapije raka prostate – pogled gastroenterologa

12:35 - 12:50h Rasprava

12:50 - 13:55h **Sustavno liječenje**

Voditelji: Marija Gamulin, Petar Suton, Tomislav Omrčen

12:50 - 13:00h Tena Mlinarić Koprivanac

Inhibitori androgenog signalnog puta i radioterapija u združenom liječenju visoko-rizičnog raka prostate

13:00 - 13:10h Zoran Čulig

Ima li bipolarna androgena terapija mjesto u suvremenom liječenju uznapredovalog raka prostate

13:10 - 13:20h Iva Nikles

Imunoterapija raka prostate

13:20 - 13:30h Ana Puđa

Gensko profiliranje raka prostate u RH – rezultati hrvatske uro-onkološke mreže

13:30 - 13:40h Tomislav Omrčen

Kako optimalno koristiti PARP inhibitore u liječenju uznapredovalog raka prostate

13:40 - 13:55h Rasprava

13:55 - 14:00h **Zaključak simpozija i završna riječ**



Znanstveni odbor

Redoviti članovi Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti
Razred za medicinske znanosti

Organizacijski odbor

Predsjednica: Ana Fröbe

Dopredsjednik: Željko Kaštelan

Članovi: Borislav Spajić, Igor Tomašković, Dora Franceschi, Jure Murgić, Tomislav Kuliš,
Angela Prgomet-Sećan, Marin Prpić, Marija Gamulin, Monika Ulamec, Božo Krušlin



SAŽECI PREDAVANJA

Novosti u epidemiologiji raka prostate

Mario Šekerija^{1,2}, Petra Čukelj¹

¹Hrvatski zavod za javno zdravstvo

²Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Rak prostate globalno je nakon raka pluća drugo po učestalosti sijelo raka kod muškaraca. U 2022. godini su prema procjenama Međunarodne agencije za istraživanje raka dijagnosticirana 1 467 854 slučaja te je zabilježeno 397 430 smrti od raka prostate. Visoka incidencija, ali i relativno visoko preživljenje od raka prostate dovode do visoke prevalencije, pa se tako procjenjuje da je u 2022. godini u svijetu živjelo oko 5 milijuna muškaraca kojima je rak prostate dijagnosticiran u posljednjih 5 godina.

U Hrvatskoj je rak prostate vodeći rak kod muškaraca; prema posljednjim dostupnim podacima Registra za rak u 2022. godini dijagnosticirano je 2 609 (stopa 140,2/100 000) slučajeva. Prema posljednjim dostupnim podacima o mortalitetu u 2024. godini je rak prostate bio 8. vodeći uzrok smrti kod muškaraca, s 862 (stopa 45,8/100 000) smrtna slučaja, a treći zloćudni uzrok smrti (nakon raka pluća i raka debelog i završnog crijeva).

Prema procjenama incidencije raka prostate Zajedničkog istraživačkog centra Europske komisije u 2022. godini Hrvatska je bila na 12. mjestu, sa standardiziranom stopom incidencije nešto iznad prosjeka EU-27, dok smo po mortalitetu na visokom 5. mjestu, iza Estonije, Latvije, Poljske i Slovačke.

Provedena joinpoint analiza trenda incidencije i mortaliteta od raka prostate u Hrvatskoj pokazuje slične rezultate kao i u drugim razvijenim zemljama; ukupna incidencija je u porastu (AAPC=2,2%, CI=1,5 do 3,0), a mortalitet u padu (AAPC=-0,43%, CI=-0,8 do 0,0). Promjene u trendu kroz navedeno vrijeme dijelom je moguće objasniti različitim prijavljivanjem slučajeva Registru za rak u pojedinim godinama iz pojedinih ustanova, kao i COVID pandemijom zbog koje je u 2020. godini u Hrvatskoj zabilježeno skoro 20% manje slučajeva raka prostate od očekivanog.

Najviše dobno specifične stope incidencije bilježimo u dobi od 70-79 godina, dok mortalitet raste s dobi te je 85% umrlih od raka prostate starije od 70 godina, a 30% je starije od 85 godina. Srednja dob pri dijagnozi (medijan) u 2022. godini je bila 70 godina.

Preživljenje od raka prostate u Hrvatskoj je u porastu, pa je tako za osobe kojima je dijagnoza postavljena između 2011. i 2015. godine petogodišnje relativno preživljenje iznosilo 82,6%, za one dijagnosticirane između 2016. i 2020. godine 89,8%, dok preliminarni rezultati analize preživljenja za osobe dijagnosticirane između 2020. i 2022. godine iznosi 93,7%.

Zaključno, epidemiološki pokazatelji raka prostate u Hrvatskoj pokazuju porast incidencije, ali i smanjenje smrtnosti i povećanje preživljenja, što je u skladu s podacima drugih razvijenih zemalja. Međutim, smrtnost je još uvijek značajno viša nego u drugim europskim zemljama. Prvi preduvjet za detaljniju analizu trendova i ishoda liječenja je postojanje kvalitetnijih podataka o stadiju prilikom otkrivanja bolesti.

Ključne riječi: rak prostate, registar za rak, incidencija, mortalitet, preživljenje, trendovi

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Incidencija raka u Hrvatskoj u 2022. godini* [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2025 [pristupljeno 19. listopada 2025.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/aktualnosti/incidencija-raka-u-hrvatskoj-u-2022-godini/>
2. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. *Izješće o umrlim osobama u Hrvatskoj u 2024. godini* [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2025 [pristupljeno 19. listopada 2025.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/izvjesce-o-umrlim-osobama-u-hrvatskoj-u-2024-godini/>
3. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today* [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2024 [pristupljeno 19. listopada 2025.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.who.int/today>
4. European Cancer Information System (ECIS). *ECIS – European Cancer Information System* [Internet]. Luxembourg: European Union; 2025 [pristupljeno 19. listopada 2025.]. Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>

Neuroendokrini karcinom prostate

Monika Ulamec

Klinički zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Jurak, KBC Sestre milosrdnice
Katedra za patologiju, Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

Neuroendokrini rak prostate (NEPC) predstavlja rijedak, ali sve češće prepoznat oblik karcinoma prostate, obilježen izrazito agresivnim kliničkim ponašanjem, visokim proliferacijskim potencijalom te rezistencijom na antiandrogene terapije. Iako je klasični *de novo* sitnostanični karcinom prostate iznimno rijedak, novija istraživanja sve češće bilježe pojavu tzv. terapijom induciranog (treatment-emergent, t-NEPC) neuroendokrinog karcinoma, osobito nakon primjene potentnih inhibitora signalizacije androgenog receptora (AR). Ova transformacija predstavlja ozbiljan dijagnostički i terapijski izazov, pri čemu patolog ima ključnu ulogu u ranom prepoznavanju morfoloških i imunofenotipskih promjena.

Patogeneza i molekularni mehanizmi razvoja NEPC-a

NEPC najčešće nastaje kao posljedica dediferencijacije u neuroendocrine linije kako bi stanice izbjegle terapijski učinak. Progresijom bolesti dolazi do gubitka ovisnosti o AR signalizaciji, što se očituje smanjenjem ekspresije AR, PSA i PSMA, kao i aktivacijom neuroendokrinih transkripcijskih putova.

Ključni molekularni događaji koji potiču nastanak NEPC-a uključuju genetske promjene (gubitak tumorsupresora TP53 i RB1 smatraju se glavnim pokretačima te pojačana aktivnost onkogenih putova, uključujući AURKA (Aurora kinase A)), epigenetske promjene (prekomjerna ekspresija EZH2, ključnog epigenetskog regulatora i promjene u globalnoj DNA metilaciji), promjene transkripcijskih regulatora linijske plastičnosti (aktivacija faktora SOX2, ASCL1, BRN2, koji potiču NE diferencijaciju). Ove promjene približavaju NEPC transkripcijskom i biološkom profilu sitnostaničnih karcinoma drugih organa (npr. pluća), uz izrazitu sklonost brzom širenju i terapijskoj refraktornosti.

Histološki spektar neuroendokrine diferencijacije

NE diferencijacija u karcinomu prostate javlja se kao kontinuum, od žarišne ekspresije neuroendokrinih markera unutar adenokarcinoma do čistih, visokoagresivnih neuroendokrinih tumora. Spektar obuhvaća: Adenokarcinom s žarišnom NE diferencijacijom; adenokarcinom s Panethovim stanicama; karcinoid; sitnostanični neuroendokrini karcinom; velikostanični neuroendokrini karcinom; miješani NE–acinarni tumori.

Agresivni NE podtipovi karakterizirani su gubitkom glandularne arhitekture, izraženom mitotskom aktivnošću, nekrozama i uniformnim atipičnim stanicama. Kod terapijom induciranih oblika može se uočiti nagla transformacija visokodiferenciranog adenokarcinoma u morfološki i klinički agresivan NE fenotip. Dijagnoza neuroendokrine diferencijacije temelji se na kombinaciji morfologije i imunohistokemije. Najčešće korišteni NE biljezi uključuju: kromogranin A, synaptofizin, CD56, neurono-specifičnu enolazu (NSE). Novi dijagnostički i terapijski marker uključuju INSM1 – visoko osjetljiv i specifičan marker neuroendokrine diferencijacije. Te DLL3 – marker s dijagnostičkim i terapijskim potencijalom (ciljane terapije u razvoju). Sve veća dostupnost molekularnog profiliranja iz tkiva i tekućih biopsija omogućuje identifikaciju genetskih i epigenetskih aberacija ključnih za NE transformaciju, otvarajući mogućnost personaliziranog pristupa.

NEPC predstavlja izuzetno agresivan i terapijski izazovan fenotip karcinoma prostate. Napredak u razumijevanju genetskih i epigenetskih mehanizama, razvoj novih imunohistokemijskih biljega i rast



moгућnosti molekularnog profiliranja otvaraju put ka ranijoj dijagnostici i personaliziranim terapijskim pristupima.

Ključne riječi: Neuroendokrini karcinom prostate, histološki podtip, imunohistokemijski biljezi, molekularni markeri

Inovacije u robotskoj kirurgiji raka prostate – gdje su granice

Tomislav Kuliš^{1,2}, Tvrtko Hudolin^{1,2}, Luka Penezić¹, Toni Zekulić¹, Hrvoje Saić¹, Jerko Anđelić¹, Tomislav Sambolić¹, Domagoj Šarić¹, Dominic Vidović¹, Ivan Kuran¹, Luka Žurić¹, Adam Rožmarić¹, Matija Markulin³, Luka Matijević³, Janko Jurdana³, Luka Šiktar³, Branimir Čaran³, Bojan Šekoranja³, Nikola Knežević^{1,2}, Marko Švaco³, Bojan Jerbić^{4,5}, Željko Kaštelan^{1,2,4}

¹ Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu

³ Fakultet strojarstva i brodogradnje, Sveučilište u Zagrebu

⁴ Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti

⁵ Ronna Medical

Rak prostate najčešća je maligna bolest muškaraca. Kroz program rane dijagnostike, očekuje se da se trend porasta incidencije neće mijenjati. No važno je napomenuti kako kontinuirano raste naša mogućnost preciznije dijagnostike karakteristika bolesti te razlikovanja klinički značajnog od nesignifikantnog tumora.

Unatoč napretku različitih novih i budućih metoda liječenja raka prostate, očekivano je da će kirurgija, odnosno fizičko odstranjenje tumorskog tkiva, i dalje predstavljati značajan dio terapije. Od uvođenja laparoskopije 1990-ih i robotike 2000-ih svjedočimo stalnoj težnji prema razvoju minimalno invazivne kirurgije. Danas se u SAD-u i Engleskoj oko 70-85% tumora prostate operira robotski(1), a posljednjih godina i Hrvatska u ovom smjeru napreduje, s očekivanim daljnjim rastom i širenjem primjene(2).

Robotika nam pruža sve prednosti minimalno invazivne kirurgije – kraću hospitalizaciju, manji gubitak krvi i brži povratak svakodnevnim aktivnostima. Osim toga, donosi novu dimenziju u vidu visoke kvalitete vizualizacije tkiva, dodatne preciznosti u preparaciji slojeva te bolje poštede zdravog tkiva(3). Zahvaljujući tim prednostima, postignut je napredak u svim ishodima liječenja.

Napredak ovdje ne staje. Struka u suradnji s tehničkim znanostima radi na daljnjem razvoju u više područja. U budućnosti se očekuju operacije na velikim udaljenostima, zahvati uz korištenje virtualnih naočala i virtualnih ručnih komandi, kao i intraoperativna analiza slike uz pomoć umjetne inteligencije. Ona bi mogla usmjeravati pažnju na vitalne strukture, pratiti njihov tijek, ali i pomagati mladim kirurzima kroz intraoperativno savjetovanje. Sve to vodi prema mogućnosti autonomnih operacija pod nadzorom kirurga. Nadalje, sve veće značenje imaju tkivni markeri za intraoperativno obilježavanje i bolju detekciju tkiva(3, 4).

I u našem okruženju postoje značajne inicijative koje prate svjetske trendove. Posebno treba spomenuti projekt PRONOBIS(5), koji naš tim s Medicinskog fakulteta razvija u suradnji s Fakultetom strojarstva i brodogradnje te tvrtkom Ronna Medical, a ima za cilj razviti robotski sustav za biopsije prostate i time unaprijediti dijagnostički proces.

Zaključno, pred nama je iznimno uzbudljivo razdoblje. Tehnološki napredak i inovacije u robotskoj kirurgiji ne samo da će dodatno unaprijediti rezultate liječenja raka prostate, već će u bliskoj budućnosti redefinirati samu ulogu kirurga i otvoriti nove horizonte u onkološkoj kirurgiji.



Ključne riječi: rak prostate, robotska kirurgija, minimalno invazivna kirurgija, umjetna inteligencija, tehnološke inovacije

1. Maynou L, Mehtsun WT, Serra-Sastre V, Papanicolas I. Patterns of adoption of robotic radical prostatectomy in the United States and England. *Health Serv Res.* 2021;56 Suppl 3(Suppl 3):1441-61. doi: 10.1111/1475-6773.13706
2. Kulis T, Samalavicius NE, Hudolin T, Venckus R, Penezic L, Nausedienne V, et al. Robotic-assisted radical prostatectomy: a multicenter experience with the Senhance Surgical System. *World J Urol.* 2024;42(1):39. doi: 10.1007/s00345-023-04732-1
3. Mian AH, Tollefson MK, Shah P, Sharma V, Mian A, Thompson RH, et al. Navigating Now and Next: Recent Advances and Future Horizons in Robotic Radical Prostatectomy. *J Clin Med.* 2024;13(2). doi: 10.3390/jcm13020359
4. Quarta L, Cannoletta D, Pellegrino F, Barletta F, Scuderi S, Mazzone E, et al. The Role of Robot-Assisted, Imaging-Guided Surgery in Prostate Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2025;17(9). doi: 10.3390/cancers17091401
5. Markulin M, Matijević L, Jurdana J, Šiktar L, Ćaran B, Zekulić T, et al. PRONOBIS: A Robotic System for Automated Ultrasound-Based Prostate Reconstruction and Biopsy Planning. *Robotics.* 2025;14(8):100. doi: 10.3390/robotics14080100

Nove tehnike u očuvanju potencije i kontinencije u kirurgiji prostate

Hudolin T, Kuliš T, Penezić L, Zekulić T, Saić H, Anđelić J, Šarić D, Sambolić T, Vidović D, Rožmarić A, Zgrabljic D, Kuran I, Kelava T, Kaštelan Ž.

Klinika za urologiju, KBC Zagreb

Apstrakt

Uvod: Iako se radikalna prostatektomija (RP) smatra najboljom metodom liječenja lokalizirane bolesti, ona ima neke neželjene posljedice koje značajno smanjuju zadovoljstvo bolesnika ovim zahvatom kao i njegovu kvalitetu života. Unatoč napretku tehnike, odnosno širem uvođenju minimalno invazivnih metoda liječenja, kao i različitim modifikacijama same RP značajan broj bolesnika i dalje ima postoperativnu urinarnu inkontinenciju (UI) i erektilnu disfunkciju (ED). Pružiti ćemo pregled nekih novijih kirurških tehnika i modifikacija razvijenih s ciljem maksimalnog očuvanja neurovaskularnih snopova (NVS) i sfinktera tijekom RP s naglaskom na robotsku RP. Smatra se da metode kao što su:

- "Retzius-sparing" pristup: očuvanje prostora Retziusa i prednjih suspenzornih ligamenata
- apikalna disekcija s očuvanjem fascije i duljine uretre: tehnike koje maksimiziraju duljinu funkcionalne uretre
- tehnike za očuvanje neurovaskularnog snopa (NVS): intrafascijalna/ekstrafascijalna disekcija, prilagođena NVS-sparing tehnika vođena magnetskom rezonancom

značajno smanjuju vjerojatnost neželjenih posljedica RP. Robotska RP, omogućuje bolju vizualizaciju i precizniju disekciju. Tehnike poput "Retzius-sparing" pružaju bržu kontrolu mokrenja (kontinencije), dok je očuvanje NVS-a, temeljeno na preoperativnoj slikovnoj dijagnostici i intraoperativnoj identifikaciji živaca, ključno za oporavak erektilne funkcije (potencije). Kontinuirani razvoj postojećih kao i uvođenje novih tehnika ne samo da će poboljšati onkološke ishode već će značajno unaprijediti i postoperativnu kvalitetu života pacijenata značajno smanjujući ili isključujući UI i ED.

Uloga kirurgije u eri novih slikovnih metoda

Miroslav Tomić¹, Borna Vrhovec¹, Leo Dumbović¹, Matej Knežević¹, Ivan Pezelj¹, Igor Grubišić¹, Matea Pirša¹, Drago Marijanović¹, Luka Ivanovski¹, Filip Crnjac¹, Sven Nikles¹, Ivan Svaguša¹, Igor Tomašković¹

¹Klinika za urologiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Napredak u slikovnim tehnikama, posebice multiparametrijska magnetska rezonancija (mpMR) prostate i PSMA PET/CT, značajno je promijenio dijagnostičku i terapijsku paradigmu karcinoma prostate.

MpMR je promijenio inicijalnu dijagnostiku karcinoma prostate poboljšavajući otkrivanje klinički značajnih karcinoma prostate, ciljanim biopsijama na promjenama koje su vidljive na prostati, odnosno smanjujući nepotrebne biopsije. MpMR pruža detaljno snimanje prostate, omogućava bolju lokalizaciju tumora, bolju procjenu ekstrakapsularnog širenja bolesti (ECE) ili invazije sjemenih mjehurića (SVI), što je ključno pri donošenju odluka o modalitetima liječenja a naročito kirurškog liječenja. PSMA PET nudi superiorniju osjetljivost i specifičnost za otkrivanje tumorskih lezija unutar same prostate u preoperativnoj dijagnostici karcinoma prostate srednjeg i visokog rizika kao i otkrivanje metastatske bolesti u biokemijskom relapsu bolesti u usporedbi s konvencionalnim metodama snimanja (MSCT abdomena i zdjelice i scintigrafija skeleta).

Komplementarna upotreba PSMA PET i mpMR povećava osjetljivost i negativnu prediktivnu vrijednost za klinički značajan rak prostate, omogućujući bolji odabir pacijenata i potencijalno dopuštajući nekima da sigurno izostave biopsiju. PSMA PET također poboljšava stupnjevanje bolesti preciznim otkrivanjem limfnih čvorova i udaljenih metastaza, čime utječe na strategiju liječenja i potencijalno štedi neke pacijente od nepotrebne radikalne operacije ali i proširene limfadenektomije tijekom samog zahvata.

U planiranju radikalne prostatektomije, PSMA PET značajno utječe na odluku o operaciji očuvanja živaca pružajući precizniju procjenu ECE, bez ugrožavanja onkoloških ishoda poput pozitivnih rubova. To sugerira da PSMA PET pomaže u očuvanju postoperativnih funkcionalnih ishoda poput kontinencije i erektilne funkcije.

Zaključno, radikalna prostatektomija u eri novih slikovnih metoda ima koristi od integracije mpMRI i PSMA PET u dijagnostici karcinoma prostate jer one olakšavaju individualni kirurški pristup s boljom onkološkom kontrolom i očuvanjem funkcionalnosti. MpMR i PSMA PET doprinose boljoj stratifikaciji pacijenata, omogućujući prilagođene planove liječenja temeljene na točnoj lokalizaciji i stadiju tumora. Dok se podaci o dugoročnim ishodima i dalje prikupljaju, kliničke smjernice preporučuju PSMA PET u inicijalnoj dijagnostici karcinoma prostate, posebno u slučajevima karcinoma prostate srednjeg i visokog rizika, kako bi se optimizirali modaliteti liječenja (kirurško ili sustavno liječenje).

Reference:

1. Bagheri H et al., The role of mpMRI and PSMA PET in prostate cancer diagnosis and management, 2024
2. Islam R et al., Impact of PSMA PET on surgical decision-making in radical prostatectomy, 2025
3. Elfatairy K et al., Combined PSMA PET and mpMRI improves detection of significant PCa, 2022
4. Weiner AB et al., PSMA PET influences prostate cancer management strategies, 2024
5. EAU Guidelines Prostate Cancer Updates, 2025

Uloga disekcije zdjeličnih limfnih čvorova kod visoko-rizičnog raka prostate

Kristian Krpina

Klinika za urologiju

KBC Rijeka

Karcinom prostate jedan je od najčešćih karcinoma u muškaraca te predstavlja značajan uzrok smrtnosti u urološkoj onkologiji. U trenutku dijagnoze kod bolesnika visokog rizika (PSA > 20 ng/mL, Gleason 8–10, klinički stadij T3–T4) postoji značajna vjerojatnost diseminacije bolesti u regionalne limfne čvorove. Zdjelična limfadenektomija, kao integralni dio radikalne prostatektomije u ovoj grupi bolesnika, omogućuje optimalnu procjenu statusa limfnih čvorova što ima izravan utjecaj na stupnjevanje bolesti (pN stadij) te planiranje daljnje (potencijalne) onkološke terapije. Smjernice Europskog urološkog udruženja (EAU) preporučuju izvođenje zdjelične limfadenektomije kod svih bolesnika s visokim rizikom te kod bolesnika srednjeg rizika ako prediktivni modeli (nomogrami) procjenjuju vjerojatnost metastaza $\geq 5\%$. Američke smjernice (AUA, NCCN) preporučuju izvođenje zdjelične limfadenektomije ukoliko prediktivni modeli procjenjuju vjerojatnost metastaza $\geq 2\%$. U kliničkoj praksi koriste se nomogrami poput Briganti nomograma ili MSKCC kalkulatora. Navedeni modeli uključuju različite varijable kao što su primjerice vrijednost PSA, Gleason zbroj, klinički stadij ili nalaz mpMR prostate. Trenutno najtočniji način utvrđivanja metastaza u limfne čvorove je zdjelična limfadenektomija koja obuhvaća obturatorne, vanjske i unutarnje ilijačne, a po potrebi i presakralne limfne čvorove. Dakle, primarna svrha limfadenektomije jest točno patohistološko stupnjevanje bolesti. Dobiveni nalazi omogućuju prilagodbu terapijskog pristupa: bolesnici s pozitivnim limfnim čvorovima (pN1) najčešće zahtijevaju adjuvantnu androgen-deprivacijsku terapiju i/ili radioterapiju, dok se kod pN0 bolesnika može izbjeći dodatno liječenje. Terapijski potencijal zdjelične limfadenektomije i dalje je predmet istraživanja. Retrospektivne studije ukazuju na moguću korist u pogledu preživljenja bez biokemijskog relapsa, no randomizirani dokazi o produljenju ukupnog preživljenja zasad nisu dostupni. Unatoč koristi, zdjelična limfadenektomija nosi rizik postoperativnih komplikacija poput krvarenja, razvoja limfocele ili infekcije. Zaključno, zdjelična limfadenektomija ima ključnu dijagnostičku i potencijalno terapijsku ulogu u liječenju bolesnika s visoko-rizičnim karcinomom prostate. Dostupni podaci pokazuju kako zdjelična limfadenektomija trenutno omogućuje najtočnije stupnjevanje bolesti te posljedično utječe na daljnje terapijske odluke (optimalno planiranje adjuvantne terapije čime izravno doprinosi poboljšanju onkoloških ishoda). Njezin izravan terapijski učinak i dalje je predmet rasprave.



Čestična radioterapija raka prostate

Slaviša Tubin

Because of Bragg-peak, protons and carbon-ions show a superior dose distribution profile compared to photons which is characterized by a significantly lower entrance dose and practically no exit dose. As a result, OARs are exposed to a significantly lower dose of radiation, which determines better tolerance of this treatment with fewer potential risks and collateral effects of radiotherapy. This favorable dose distribution enables a safe escalation of the radiation dose, which increases the probability of tumor control without increasing the risk of collateral effects improving in that way the therapeutic ratio. Additionally, carbon-ions are heavy particles with high ionization energy (high-LET), which determines their significantly increased relative biological effectiveness (RBE). In other words, it is estimated that the effectiveness of carbon-ions in killing tumor cells in experimental conditions is 3-4 times higher at the same dose of radiation compared to photons which has very important clinical implications. Carbon-ions are almost equally effective in killing hypoxic tumor cells, that is, they are not influenced by the oxygen level in tumor cells like, for example, photons; their OER is predicted to be around 1.1. All this together makes carbon-ions an ideal form of radiotherapy for the treatment of traditionally radio-resistant tumors, such as prostate cancer, among others. Due to the physical and biological advantages mentioned above, carbon-ion radiotherapy shows very promising results in the treatment of prostate cancer, especially high risk. Available studies show favorable cancer control rates, with a lower incidence of genitourinary and gastrointestinal toxicity compared to conventional treatments. It is usually delivered as a hypofractionated treatment, significantly shortening treatment times.

Novosti u radioterapiji oligometastatskog raka prostate

Mladen Solarić, Specijalna Bolnica Radiochirurgia Zagreb

Ključne riječi: oligometastatski rak prostate, MDT, radioterapija

Iako oligometastatski rak prostate nije jednoznačno definirani klinički entitet, uobičajeno je da postojanje pet ili manje metastaza označava oligometastatsku bolest. Zasad nema jedinstvenog stava treba li ove bolesnike liječiti drugačije od terapijskog standarda polimetastatske bolesti.

Nedavna istraživanja upućuju kako se oligometastatska bolest biološki značajno razlikuje od polimetastatskog raka prostate. Kod bolesnika s malim brojem metastaza zabilježena je drugačija zastupljenost pojedinih genskih mutacija u usporedbi s polimetastatskim rakom. Kod oligometastatskog raka značajno su rjeđe genske mutacije visokog rizika kao npr. TP53, PTEN i RB1, veća je ovisnost o androgenom receptoru, manje poremećena regulacija PI3K/AKT/mTOR signalnog puta i manja epitelno-mezenhimalna tranzicija (EMT). Molekularni (epigenetski) potpis koji uključuje analizu mikroRNA (miR-200c) bi mogao izdvojiti one fenotipe bolesti koji dulje ostaju u oligometastatskom stadiju i time bi bili pogodni za lokalno liječenje. Kod oligometastatske bolesti zamijećena je izraženija imunološka aktivnost u mikrokolištu što je pokazano većim brojem tumorski-infiltrirajućih limfocita (TIL) i prirodno-bilačkih (NK) stanica. Također, bilježi se niža razina cirkulirajućih tumorskih stanica (CTC) i cirkulirajuće tumorske DNK (ctDNK). Međutim, u do sada objavljenim kliničkim studijama, ovi potencijalni prediktori nisu još šire primjenjivani pri odabiru bolesnika za lokalno liječenje metastaza.

Razvoj tehnike stereotaksijske radioterapije (SABR, SBRT, radiokirurgija), kojom se može dostaviti ablativna doza zračenja vrlo precizno uz vrlo malo nuspojava, potaknuo je široku primjenu zračenja u lokalnoj terapiji koja je usmjerena na metastaze (MDT, *Metastasis Directed Therapy*).

U terapijskom pristupu oligometastatskom raku prostate valja izdvojiti tri različite kliničke situacije: sinkronu (*de novo*) oligometastatsku bolest, oligometastatski povratak bolesti (relaps) i oligometastatsku progresiju. U najvećem broju studija primjene MDT-a bili su uključeni bolesnici s oligometastatskim relapsom te su spoznaje o liječenju ovih bolesnika najbolje potkrijepljene dokazima. U istraživanjima se nastojalo ustanoviti može li primjena MDT odgoditi uvođenje, odnosno povećati učinkovitost androgene deprivacije kod oligometastatskog relapsa. Također je istraživano može li MDT pojačati učinak lijekova iz skupine ARPI (*Androgen Receptor Pathway Inhibitor*) i odgoditi uvođenje nove linije liječenja kod oligometastatske progresije te može li se MDT-om poboljšati liječenje kod *de novo* oligometastatske bolesti. Prema prikazu Fiorica i sur., u razdoblju od 2014. do 2024. objavljeno je 18 prospektivnih studija primjene MDT koje su ukupno bile uključile 1058 bolesnika. Samo su tri studije bile usporedne i randomizirane, a broj bolesnika po istraživanju je uglavnom bio manji od stotinu. U istraživanjima je pokazano kako MDT može značajno odgoditi uvođenje hormonske terapije (studije ORIOLE i STOMP) i povećati učinkovitost hormonske terapije (studije EXTEND i RADIOSA) kod oligometastatskog relapsa, povećati učinkovitost ARPI (studije ARTO i GROUQ-PCS9) i odgoditi uvođenje nove sustavne terapije kod oligometastatske progresije (studija MEDCARE). WOLVERINE meta-analiza istraživanja ORIOLE, STOMP, ARTO i EXTEND je pokazala kako MDT značajno odgađa progresiju bolesti, a ima povoljan učinak na ukupno preživljenje uz graničnu statističku značajnost.

Primjena MDT radioterapijom ima povoljan učinak na terapijske ishode kod liječenja bolesnika s malim brojem metastaza. Kako odabrati bolesnike i optimalno kombinirati liječenje radioterapijom sa sustavnom terapijom nije još potkrijepljeno rezultatima većih usporednih randomiziranih studija. Međutim, na temelju

recentnih konsenzus konferencija i prema smjernicama Američke nacionalne onkološke mreže (NCCN), MDT bi trebalo smatrati učinkovitim i opravdanim kod većine bolesnika s oligometastatskom bolešću.

Literatura:

1. Sutra P, Van Der Eecken K, Kishan AU, Hamid A, Grist E, Attard G. i sur. Definitions of Disease Burden across the Spectrum of Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Comparison by Disease Outcomes and Genomics. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2022; 25: 713–719
2. Fiorica F, Sava T, Giuliani J, Tebano U, Napoli G, Franceschetto A, i sur. Metastasis-Directed Therapy in Oligometastatic Prostate Cancer: Biological Rationale and Systematic Review of Published Data. *Cancers* 2025; 17: 1256
3. Oka R, Utsumi T, Noro T, Suzuki Y, Iijima S, Sugizaki Y, i sur. Progress in Oligometastatic Prostate Cancer: Emerging Imaging Innovations and Therapeutic Approaches. *Cancers* 2024; 16: 507
4. Tang C, Sherry AD, Hwang H, i sur. World-wide oligometastatic prostate cancer (omPC) meta-analysis leveraging individual patient data (IPD) from randomized trials (WOLVERINE): an analysis from the X-MET collaboration. *J Clin Oncol* 2025; 43 (suppl 5): Abstract 15
5. Gillessen S, Turco F, Davis ID, Efsthathiou JA, Fizazi K, James ND, i sur. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer. Report from the 2024 Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC). *Eur Urol* 2025;87:157-216

Radijacijski proktitis kao najozbiljnija nuspojava radioterapije raka prostate – pogled gastroenterologa

Alen Bišćanin

Radijacijski proktitis ozbiljna je komplikacija koja se može javiti kao posljedica radioterapije raka prostate. Akutni radijacijski proktitis javlja se tijekom i unutar šest tjedana nakon radioterapije. Kronična radijacijska ozljeda može se razviti kao nastavak akutnog proktitisa ili se pojaviti s odgođenim početkom od 9 mjeseci nakon izloženosti zračenju, pa sve do 30 godina nakon izlaganja. Akutni radijacijski proktitis uzrokovan je izravnim oštećenjem sluznice rektuma uslijed izloženosti zračenju, dok je kronični radijacijski proktitis rezultat progresivne atrofije epitela i fibroze povezane s obliterativnim endarteritisom i kroničnom ishemijom sluznice. Faktori rizika za razvoj radijacijskog proktitisa uključuju dozu zračenja, područje izloženosti i način primjene terapije. Simptomi akutnog radijacijskog proktitisa uključuju proljev, iscjedak sluzi, crijevnu urgenciju, ponekad bolni nagon na stolicu i krvarenje, dok se kod kroničnog postiradijacijskog proktitisa najčešće vidi rektoragija i posthemoragijska sideropenična anemija usljed krvarenja iz radijacijski induciranih vaskularnih ektazija. Kako su kliničke značajke radijacijskog proktitisa nespecifične, postavljanje dijagnoze počinje anamnezom o zračenju prostate, a zatim isključenjem drugih uzroka primarno laboratorijskim i mikrobiološkim pretragama, a u obradi je ključna kolonoskopija i biopsija rektuma. Liječenje bolesnika s akutnim radijacijskim proktitisom je potpuno u vidu hidracije i antidiaroe prema potrebi, dok butiratne klizme mogu ublažiti simptome i ubrzati cijeljenje. Kod kroničnog postiradijacijskog proktitisa odabir terapije ovisi o uzorku i težini simptoma. Specifično liječenje simptomatskih bolesnika obično počinje topičkom terapijom sukralfatnim klizmama, može pomoći i hiperbarična oksigenoterapija, dok se kod ozbiljnijih simptoma preporučuje endoskopska terapija koagulacije sluzničnih promjena, kod nas se uočavnom koristi argon-plazma koagulacija (APC). Kod obstruktivnih smetnji preporučuje se i uporaba omekšivača stolice, a kod teže obstrukcije i endoskopska dilatacija. Kod najtežih bolesnika s ozbiljnim smetnjama koje ne reagiraju na navedene mjere, ponekad je potrebno i kirurško liječenje, koje može uključivati diverzijsku kolostomu ili iznimno proktektomiju. Iako akutni radijacijski proktitis često prolazi sam od sebe s minimalnim komplikacijama, u jedne trećine bolesnika može značajno utjecati na kvalitetu života bolesnika. Također vrijedi napomenuti da pacijenti imaju povećani rizik od razvoja sekundarnih malignih bolesti, od kojih je većina rak debelog crijeva i rektuma. Iako gastroenterolozi imaju ključnu ulogu u dijagnosticiranju i liječenju radijacijskog proktitisa, kod ovog tipa bolesnika nužan je multidisciplinarni pristup.

Ključne riječi: proktitis; radioterapija; rektum.

Inhibitori androgenog signalnog puta i radioterapija u združenom liječenju visoko-rizičnog raka prostate

Tena Mlinarić Koprivanac

Klinika za onkologiju, KBC Zagreb

U liječenju visokorizičnog i lokalno uznapredovalog raka prostate, kombinacija androgenih receptor inhibitora (ARPI) i radioterapije ukazuje na sve važniji i perspektivan terapijski pristup. Ishodi liječenja ove skupine bolesnika i dalje nisu zadovoljavajući jer mnogi pacijenti razviju metastatsku bolest standardnim načinom liječenja- radioterapijom i ADT-om (prema podacima 20-30% unutar 10 godina). Upravo takvi bolesnici mogu imati koristi od strategija koje kombiniraju ARPIs ovim modalitetom liječenja.

Definicija visokorizičnog lokaliziranog i lokalno uznapredovalog raka prostate, prema STAMPEDE studiji, uključuje bolesnike s pozitivnim limfnim čvorovima zdjelice ili s prisutna barem dva od sljedećih čimbenika: T3 ili 4 stadij, Gleasonov zbroj 8-10 i/ili PSA vrijednost od najmanje 40 ng/mL. Studija STAMPEDE pokazala je da intenziviranje hormonske terapije abirateronom u kombinaciji s radioterapijom (primarnom ili spasonosnom) i ADT-om donosi poboljšane ishode u smislu preživljenja bez pojave udaljenih metastaza (MFS) te ukupnog preživljenja (OS) s omjerom rizika od 0.60. Ovi rezultati doveli su do odobrenja njegove primjene od strane FDA te je uvrštena kao opcija u uroonkološke smjernice za liječenje. Trenutno je u tijeku nekoliko klinički ispitivanja faze 3 koje proučavaju primjenu različitih ARPI-ja u kombinaciji s radioterapijom i ADT-om. Studija DASL-HiCaP ispituje učinak darolutamida a studija ATLAS apalutamida u tom kontekstu. Nakon osmogodišnjeg praćenja, rezultati studije ENZARAD ipak ne pokazuju benefit od dodatka enzalutamida u smislu MFS-a u odnosu na starije generacije nesteroidnih antiandrogena. Međutim, subanalizom grupa, bolesnici s kliničkom N1 bolesti ostvaruju značajan učinak (87% vs. 74%) u korist enzalutamida. Dakle, postoji mogućenost da će se primjena ARPI-ja proširiti izvan uporabe abiraterona za ovu indikaciju.

Zaključno, temeljem kliničkog ispitivanja STAMPEDE potvrđeno je da dodatak ARPI-ja uz radioterapiju i hormonsku terapiju poboljšava ukupno preživljenje i biokemijsku kontrolu bolesti. Takva je kombinacija danas standard intenzivnog liječenja visokorizičnog i lokalno uznapredovalog raka prostate, s jasnim dokazima o pozitivnim učincima na ishode liječenja uz prihvatljivi sigurnosni profil.



Ima li bipolarna terapija mjesto u suvremenom liječenju uznapredovalog raka prostate?

Univ.-Prof. Dr. Zoran Culig

Voditelj odjela za eksperimentalnu urologiju

Klinika za urologiju

Medicinsko sveučilište Innsbruck

Testosteron i dihidrotestosteron ostvaruju svoju aktivnost putem androgenog receptora koji je konzerviran protein u stanicama prostate. Mutacije androgenog receptora mogu promijeniti njegovu funkciju i dovesti do pojačanog djelovanja od strane antagonista kao enzalutamid koji onda mogu ubrzati rast tumora. Testosteron u nizim koncentracijama uzrokuje rast tumorskih stanica dok u visim koncentracijama može usporiti stanični rast. Taj fenomen se može objasniti različitim utjecajima na stanični ciklus odnosno kinaze i cikline te tumorske supresore p21 i p27. Kod visih koncentracija testosterona uočljivo je da je smanjena indukcija ekspresije kinaza i ciklina dok je smanjena ekspresija p21 i p27. Ovo je osnova za drugačije oblike terapije koji su razvijeni ili su još uvijek aktualni u terapiji karcinoma prostate. Jedna od tih terapija je intermitentna ablacija androgenih hormona. Ovaj pristup se bazira na činjenici da androgeni receptor nije samo odgovoran za rast tumora nego i za funkciju diferencijacije. Povezano s tim važno je naglasiti da receptor za androgene tako regulira ekspresiju gene kao što je prostata-specifični antigen PSA. U slučaju gubitka ekspresije PSA u tkivu dolazi do procesa dediferencijacije što je negativan znak za klinički tretman karcinoma prostate. Princip intermitentne ablacije androgena je u tome da se tkivo prostate može oporaviti od inhibicije i dediferencijacije. Ovaj pristup je bio naročito prisutan u Kanadi (Vancouver) posljednjih godina. Bipolarna terapija koja ima cilj iskoristiti učinke visih koncentracija androgenih hormona u smislu stimulacije p21 i p27. Princip bipolarne terapije je činjenica da unutar terapije dolazi do inhibicije ekspresije gena koji su odgovorni za rast tumorskih stanica te također omogućuje aktivaciju imunološkog odgovora kod pacijenata s karcinomom prostate. Suprapolarna terapija djelomično ublažava stanje kod pacijenata s karcinomom prostate koji je otporan na terapiju. Kod razmatranja stanja pacijenata koji su tretirani s bipolarnom terapijom treba uzeti u obzir činjenicu da se bol može pojačati kod ove vrste terapije. U cjelini suprapolarna terapija se može smatrati sigurnom ali ju ne treba primjenjivati kod pacijenata s jakim boli uzrokovanom karcinomom prostate. Zaključno se može reći da je trajanje terapijskog odgovora kod većeg broja pacijenata ograničeno na 6 mjeseci. Važno je da se osigura da veći broj pacijenata nego do sada aktivno sudjeluje u kliničkim studijama kako bi se moglo utvrditi u kojim je slučajevima moguće postići aktivni učinak. Za kliničku svakodnevnicu važno je znati da uvođenje bipolarne terapije može dovesti do povećane osjetljivosti na konvencionalnu terapiju karcinoma prostate.

Literatura:

1. Kokontis J et al: Increased androgen receptor activity and altered c-myc expression in prostate cancer cells after long-term androgen deprivation, *Cancer Res* 54:1566, 1994.
2. Kokontis J et al: Androgen suppresses the proliferation of androgen receptor-positive castration-resistant prostate cancer cells via inhibition of Cdk2, CyclinA, and Skp2. *PLoS One* 9:e109170, 2014.
3. Denmeade SR, Isaacs JT: Bipolar androgen therapy: the rationale for rapid cycling of supraphysiologic androgen/ablation in men with castration resistant prostate cancer. *Prostate* 70:1600, 2010.
4. Isaacs JT et al: Adaptive auto-regulation of androgen receptor provides a paradigm shifting rationale for bipolar androgen therapy (BAT) for castrate resistant human prostate cancer. *Prostate* 72:1491, 2012.

Imunoterapija karcinoma prostate

Iva Nikles¹

¹ Klinika za onkologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

Razvoj i primjena imunoterapije, jedna je od najznačajnijih prekretnica u onkologiji posljednjih desetljeća. Pomaknut je fokus s izravnog djelovanja na tumorske stanice, prema modulaciji vlastitog imunološkog sustava domaćina. Karcinom prostate povijesno je "hladan" tumor zbog niskog opterećenja mutacijama i imunosupresivnog tumorskog mikrookoliša bogatog regulatornim stanicama. Međutim, dokazana učinkovitost imunoterapije u specifičnim podgrupama potiče razvoj novih terapijskih strategija. Zbog dominantne učinkovitosti antiandrogene terapije, imunoterapijske opcije i dalje imaju mjesto tek u metastatskom kastracijski rezistentnom raku prostate (mKRP).

Sipuleucel-T je prvo odobreno cjepivo za asimptomatski mKRP. Radi se o rekombinantnim proteinom izmjenjenoj autolognoj staničnoj imunoterapiji. Registracijska studija IMPACT dokazala je statistički značajno produljenje ukupnog doživljenja. Sigurnosni profil je povoljan, s blagim, prolaznim nuspojavama.

Inhibitori kontrolnih točaka uspješno se koriste u drugim tumorima, no kod bolesnika s karcinomom prostate rezervirani su samo za populaciju s deficijencijom u genima za popravak nesparenih baza (dMMR/MSI-H), te u bolesnika s tumorima visokog opterećenja mutacijama (TMB $\geq$ 10mutacija/Mb).

Stanične terapije, prvenstveno CAR T-stanice (T-stanice s kimeričnim antigenskim receptorima) i bi-specifični T-stanični aktivatori (BiTE), predstavljaju sljedeći val imunoterapije u onkologiji.

Za razliku od inhibitora kontrolnih točaka, koji reaktiviraju endogene T-stanice, ove metode donose ciljano usmjerene T-stanice izravno na tumorske antigene, nudeći potencijal za dublje i trajnije odgovore, posebno u karcinomu prostate koji je često "imunološki hladan."

Terapija CAR-T stanicama tehnički je zahtjevnija, jer je potrebno odvojiti autologne T-stanice, genetski ih modificirati za eksperesiju točno odabranog kimeričnog antigenskog receptora te ih ponovno vratiti u krvotok bolesnika.

S druge strane, bi-specifična T-stanična antitijela su jednostavna fuzijska protutijela koja djeluju kao molekularni most. Na oba svoja kraja imaju točno odabrane receptorske domene koje direktno povezuju tumorsku stanicu s aktivnom T-stanicom, čime se zaobilazi proces predstavljanja antigena putem glavnog kompleksa tkivne podudarnosti.

Konkretna klinička istraživanja T-staničnih terapija još su svakako u ranim fazama, no pokazuju niske stope objektivnog odgovora, dok su biokemijski odgovori (smanjenje razine PSA) nešto češći, ali nisu dugotrajni. Ovi rezultati pripisuju se prvenstveno imunosupresivnoj tumorskoj okolini.

Izgledno je da će u budućnosti T-stanična terapija biti dio kombinacijskog liječenja mKRP s inhibitorima kontrolnih točaka ili radionuklidima.

1. Movassaghi M, Chung R, Anderson CB, Stein M, Saenger Y, Faiena I. Overcoming Immune Resistance in Prostate Cancer: Challenges and Advances. *Cancers (Basel)*. 2021;13(19):4757.
2. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Roy Berger E, Small EJ, Penson DF i sur. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*.



2010; 363:411-22.



3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Prostate Cancer V.II.202VI. © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2025. Pristupljeno [1.listopada, 2025].
4. Kwon W-A, Joung JY. T-Cell Engager Therapy in Prostate Cancer: Molecular Insights into a New Frontier in Immunotherapy. Cancers. 2025; 17(11):1820.



Gensko profiliranje raka prostate u RH- rezultati hrvatske uro-onkološke mreže

Ana Puđa

ana.pudja@kbcsm.hr

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

KO-AUTORI

Jure Murgić^{1,2}, Marin Prpić^{1,3}, Dora Franceschi¹, Angela Prgomet Sečan¹, Igor Tomašković^{4,5}, Monika Ulamec^{6,7}, Ivan Šamija^{3,8}, Ivana Čelap⁸, Tomislav Omrčen^{9,10}, Katarina Vilović¹¹, Petar Suton¹², Slavica Zubčić-Krišto¹³, Nikolina Lonjak¹⁴, Ana Fröbe^{1,3}

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

²Medicinski fakultet, Hrvatsko katoličko sveučilište, Zagreb, Hrvatska

³Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁴Klinika za urologiju, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁵Sveučilište Josip Juraj Strossmayer Osijek, Osijek, Hrvatska

⁶Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

⁷Klinički zavod za patologiju i citologiju Ljudevit Juraj, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁸Klinički zavod za kemiju, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

⁹Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

¹⁰Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split, Hrvatska

¹¹Zavod za anatomiju, histologiju i embriologiju, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

¹²Odjel za onkologiju i radioterapiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb, Hrvatska

¹³Zavod za onkologiju, Opća bolnica Zadar, Zadar, Hrvatska

¹⁴Odjel za internističku onkologiju, Klinika za tumore, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb, Hrvatska

Uvod:

Gensko profiliranje (GP) postalo je ključni alat za identifikaciju klinički značajnih genskih promjena u uznapređovalom raku prostate, čime se omogućuje personalizirana primjena PARP inhibitora i drugih ciljanih terapija. Integracija molekularnog profiliranja u kliničku praksu predstavlja temelj precizne onkologije u raku prostate te omogućuje stratifikaciju bolesnika prema riziku, odgovorima na terapiju i potencijalnim terapijskim metama. Unatoč sve većoj dostupnosti testiranja, primjena u kliničkoj praksi i njezin utjecaj na ishode liječenja u Hrvatskoj do sada nisu sustavno analizirani. Cilj ovog rada bio je prikazati provedbu GP-a, utvrđene genske promjene te ishode ciljane terapije u bolesnika liječenih u Republici Hrvatskoj.

Metode:

Retrospektivno su analizirani klinički i genomski podaci bolesnika s uznapređovalim rakom prostate koji su između 2020. i 2025. godine bili podvrgnuti genskom profiliranju u KBC-u Split, OB Zadar, KBC-u Osijek, Klinici za tumore, KB-u Dubrava i KBC-u Sestre milosrdnice. Analiziran je spektar mutacija u klinički relevantnim genima te ishodi bolesnika liječenih prema nalazu GP-a nakon iscrpljivanja standardnih terapijskih opcija.

Rezultati:

Ukupno je profilirano 149 bolesnika (medijan dobi 71 godina; 82% Grade Group 4–5). Platformom Foundation Medicine testirano je 108 bolesnika, a ciljani genski panel primijenjen je u 41 bolesnika. Profiliranje je provedeno u fazi kastracijski rezistentne bolesti (mCRPC) kod 98 bolesnika i u fazi hormonski osjetljive bolesti (mHSPC) kod 50. Klinički značajne (Tier I) genske promjene nađene su u 51%



svih bolesnika, učestalije u mCRPC (62%) nego u mHSPC (34%; $p < 0,0001$). Najčešće patološke promjene bile su u TP53 (46%), PTEN (27%), AR (19%), ATM (14%), CHEK2 (7%), PIK3CA (7%), BRCA2 (4%), BRCA1 (3%), CDK12 (3%) i RB1 (2%). Mutacije TP53, PTEN i AR bile su značajno češće u mCRPC ($p < 0,05$). Trinaest bolesnika (10%) liječeno je ciljanim terapijama (PARP inhibitori, everolimus, alpelisib) uz medijan PFS 3 mjeseca i OS 8 mjeseci. Medijan OS za mCRPC bolesnike iznosio je 15 mjeseci dok medijan OS za mHSPC bolesnike nije dosegnut.

Zaključak:

GP u stvarnim kliničkim uvjetima otkriva klinički relevantne genske promjene u 40% bolesnika s uznapredovalim rakom prostate te je izvediv u tercijarnim ustanovama. Dominacija promjena u osi TP53/PTEN/AR upućuje na potrebu rane molekularne stratifikacije i primjene genski vođenih terapija. Gensko profiliranje bi u budućnosti moglo omogućiti ranije precizno liječenje i bolji ishod liječenja.

Ključne riječi: gensko profiliranje, rak prostate, ciljana terapija

Kako optimalno koristiti PARP inhibitore u liječenju uznapredovalog raka prostate

Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen

¹ Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split, Split

² Medicinski fakultet, Sveučilište u Splitu, Split

PARP (poli-ADP- riboza polimeraza) inhibitori (PARPi) ometaju proces popravka jednostrukih lomova molekule DNK. Posebnu djelotvornost pokazuju kod bolesnika s mutacijama u genima koji su zaduženi za popravak DNK, tzv. genima popravka homolognom rekombinacijom (eng. homologous recombination repair, HRR).

Zametne mutacije u HRR genima u RP prostate nalazimo u oko 10-12% bolesnika, dok je učestalost somatskih mutacija u istim genima veća te se procjenjuje na oko 20-25% (od toga BRCA2 44%, ATM 13%, CHEK2 12%, BRCA1 7%, RAD51D 4% i PALB2 4%).

Studije faze 2 kod neselecioniranih bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim RP (mKRRP) uključuju: TOPARP-B koja je ispitala primjenu olapariba, TRITON 2 rukapariba, TALAPRO-1 talazopariba i GALAHAD nirapariba u kasnijim linijama liječenja s primarnim ciljem objektivnog odgovora na terapiju (ORR). ORR je bila najveća u bolesnika s BRCA1/2 mutacijama u odnosu na one s drugim mutacijama u HRR genima. Potom su uslijedile studije faze 3 u istoj indikaciji. Studija PROFOUND je prva pokazala da liječenje olaparibom u odnosu na lijek po izboru istraživača, a nakon neuspjeha nove hormonske terapije, značajno produljuje vrijeme do radiološke progresije bolesti (rPFS) u bolesnika s mutacijama BRCA 1 i 2 gena. Uslijedile su studije faze 3 s PARPi u monoterapiji ili u kombinaciji u bolesnika s mKRRP u prvoj liniji liječenja: TRITON 3 je usporedila rukaparib u odnosu na docetaksel ili inhibitor signalnog puta androgenog receptora (ARPI), TALAPRO 2 je usporedila kombinaciju talazopariba i enzalutamida u odnosu na placebo i enzalutamid, PROpel je usporedila kombinaciju abirateron acetata s prednizonom (AAP) i olaparibom u odnosu na AAP, MAGNITUDE je usporedila kombinaciju AAP i nirapariba s AAP. Dok su TRITON 3 i MAGNITUDE uključivale bolesnike s mutacijama u BRCA ili ATM odnosno HRR genima, TALAPRO 2 i PROpel su uključivale bolesnike neovisno o HRR statusu. Sve studije su pokazale dobit u rPFS u primjeni PARPi (u populaciji s alteracijama HRR gena, ponajviše BRCA 1 i 2, ali i u ukupnoj populaciji) dok su značajnu dobit u ukupnom preživljenju (OS) pokazale TALAPRO 2 (u čitavoj populaciji) i MAGNITUDE (bolesnici s alteracijama HRR gena).

I konačno, kombinacije PARPi i ARPI se ispituje u prvoj liniji liječenja, u hormonski ovisnoj fazi. Rezultati studija TALAPRO 3 (talazoparib plus enzalutamid vs enzalutamid) i EvoPAR-Prostate01 (saruparib plus ARPI vs ARPI po izboru liječnika) još nisu pristigle dok je AMPLITUDE (niraparib plus AAP vs AAP) pokazala značajno poboljšanje rPFS primjenom kombinacije u odnosu na sam AAP dok rezultati za OS još nisu zreli.

Zaključno, liječenje temeljeno na PARPi, bilo u monoterapiji ili u kombinaciji s ARPI, bilo u mKRRP ili hormonski osjetljivoj bolesti, predstavlja uvjerljivu mogućnost liječenja bolesnika s uznapredovalim RP i alteracijama u HRR genima, posebice s mutacijom BRCA1/2. Međutim, potrebne su daljnje analize biomarkera kako bi se identificirali i drugi bolesnici koji bi imali koristiti od takvog liječenja.



Literatura

Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2016;375:443-53.

Mateo J, Carreira C, Sandhu S, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Eng J Med* 2015;373:1697-708.

Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975-986.

Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:162-174

de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091-2102.

Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with olaparib in metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020.

Smith, Matthew R Parnis, Francis et al. Niraparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and DNA repair gene defects (GALAHAD): a multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet Oncology, Volume 23, Issue 3, 362 – 373.

Abida W, Patnaik A, Campbell D, et al. Rucaparib in men with metastatic castration-resistant prostate cancer harboring a BRCA1 or BRCA2 gene alteration. *J Clin Oncol* 2020;JCO2001035.

Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. [Lancet](#). 2023;402(10398):291-303.

Alan Haruo Bryce, Josep M. Piulats, M. Neil Reaume, et al. Rucaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC): TRITON3 interim overall survival and efficacy of rucaparib vs docetaxel or second-generation androgen pathway inhibitor therapy. *J Clin Oncol* 41, 2023 (suppl 6; abstr 18)

[Saad F](#), [Clarke NW](#), [Oya M](#), et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2023; 24 (10):1094–1108.

[Chi KN](#), [Castro E](#), [Attard G](#), et al. Niraparib and Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis for the Phase 3 MAGNITUDE Trial. *Eur Urol Oncol*. 2025;8(4):986-998.

Attard G, Agarwal N, Graff JN, et al. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025; doi.org/10.1038/s41591-025-03961-8.

SPONZORI

AstraZeneca

Johnson & Johnson



 **astellas**

 **BERLIN-CHEMIE**
MENARINI

SANDOZ

ORGOVYX
(relugolix) 120 mg
tableta





