

Kabazitaksel u liječenju metastatskog kastracijski rezistentnog raka prostate u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split : retrospektivna analiza

Pejak, Marta

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:338842>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marta Pejak

**KABAZITAKSEL U LIJEČENJU METASTATSKOG KASTRACIJSKI
REZISTENTNOG RAKA PROSTATE U KLINICI ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU KBC-a SPLIT- RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med

Split, srpanj 2022

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

Marta Pejak

**KABAZITAKSEL U LIJEČENJU METASTATSKOG KASTRACIJSKI
REZISTENTNOG RAKA PROSTATE U KLINICI ZA ONKOLOGIJU I
RADIOTERAPIJU KBC-a SPLIT- RETROSPEKTIVNA ANALIZA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2021./2022.

Mentor:

Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med

Split, srpanj 2022.

SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Rak prostate.....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Etiologija	2
1.1.3. Klinička slika.....	3
1.1.4. Dijagnostika.....	3
1.1.5. Patohistologija.....	4
1.1.6. Stadiji bolesti.....	5
1.1.7. Podjela uznapredovalog raka prostate	9
1.1.8. Liječenje	10
1.1.9. Prognoza	18
2. CILJ ISTRAŽIVANJA	20
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	21
3.1. Etička načela	22
3.2. Ispitanici	22
3.3. Postupci	22
3.3.1. Mjesto istraživanja.....	23
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka	23
3.5. Statistička obrada podataka.....	23
4. REZULTATI.....	24
5. RASPRAVA	30
6. ZAKLJUČCI.....	33
7. POPIS CITIRANE LITERATURE	35
8. SAŽETAK	42
9. SUMMARY	44
10. ŽIVOTOPIS.....	Pogreška! Knjižna oznaka nije definirana.

Želim zahvaliti mentoru, izv. prof. dr. sc. Tomislavu Omrčenu, na izdvojenom vremenu, trudu i sručnim savjetima pri izradi ovog diplomskog rada.

Posebno hvala mojim najbližima, obitelji i prijateljima, koji su mi bili podrška i motivacija tijekom svih ovih šest godina studiranja.

POPIS KRATICA

ADT - Androgen deprivirajuća terapija

AJCC - Američko udruženje za rak

AMACR-p504s – Alfa-metilacil-koenzim A

bPFS – Preživljenje bez biokemijske progresije

CEA – Karcinoembrionalni antigen

cPFS – Preživljenje bez kliničke progresije

CT – Kompjuterizirana tomografija

DNA – Deoksiribonukleinska kiselina

DRP – Digitorektalni pregled

fPSA – Slobodan za prostatu specifični antigen

KRRP – Karcinom prostate rezistentan na kastraciju

LDH – Laktat dehidrogenaza

LHRH – Hormon koji stimulira luteinizirajući hormon

M - Presadnica

m0KRRP - Kastracijski rezistentan rak prostate bez postojanja udaljenih presadnica

MFS – Preživljanje bez predanica

mHORP - Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate

mKRRP - Metastatski kastracijski rezistentan rak prostate

mpMR – Multiparametrijska magnetna rezonancija

MSCT – Višeslojna kompjuterizirana tomografija

N – Limfni čvor

NHT - Nova hormonska terapija

nmKRRP - Nemetastatski kastracijski rezistentan rak prostate

OS – Ukupno preživljenje

PAP – Prostatična kisela fosfataza

PARP - Poli-adenozin-riboza-polimeraza

PCCTWG2 - Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2

PET - Pozitronska emisijska tomografija

PFS – Preživljenje bez progresije bolesti

PSA - Za prostatu specifičan antigen

PSA DT – Vrijeme udvostručenja za prostatu specifičnog antigena

PSMA - Za prostatu specifičan membranski antigen

RNA – Ribonukleinska kiselina

rPFS – Preživljenje bez radiološke progresije

SEER - Surveillance, epidemiology, and end results

T – Veličina primarnog sjajela tumora

tPSA – Ukupan za prostatu specifičan antigen

TRUS - Transrektalni ultrazvuk

TURP - Transuretralna resekcija prostate

1. UVOD

1.1. Rak prostate

1.1.1. Epidemiologija

Prostata je najčešće sjelo raka kod muškaraca (1). Rak prostate čini 14,1% svih zloćudnih tumora u svijetu, dok je u Hrvatskoj ta brojka nešto veća i iznosi 15,2% (2). Prema podacima iz 2019. godine incidencija raka prostate u Hrvatskoj je iznosila 139/100 000 stanovnika s 2731 oboljelih. Smrtnost je iste godine iznosila 41/100 000 s 807 umrlih. Pojavnost je rijetka kod muškaraca mlađih od 50 godina. Incidencija raste nakon 50. godine života, a vrhunac doseže između 70. i 74. godine života. Najveća pojavnost raka prostate 2019. godine u Hrvatskoj je zabilježena u Varaždinskoj županiji, zatim slijede Požeško-slavonska i Međimurska županija. U Varaždinskoj županiji dobno-standardizirana stopa novooboljelih na 100 000 iznosi 801,2, u Požeško-slavonskoj 785,5, a Međimurskoj 770,0 na 100 000 ljudi. U zapadnim zemljama posljednjih godina dolazi do porasta incidencije raka prostate što se može objasniti učinkovitim probirom, odnosno za prostatu specifičnim antigenom (PSA) koji je omogućio otkrivanje bolesnika u ranijim stadijima bolesti. Također je zamijećen i pad broja umrlih od raka prostate koji se može objasniti otkrivanjem bolesti u stadijima kada je manje biološki agresivna uz sve učinkovitije načine liječenja (1, 3).

1.1.2. Etiologija

Čimbenici koji pogoduju nastanku raka prostate, uz dob, jesu rasa i utjecaj androgena. Učestalost je visoka na sjevernim geografskim širinama, odnosno u sjevernoj Europi i Sjevernoj Americi. Najveća incidencija raka prostate je među Afroamerikancima i kod muškaraca iz Kariba afričkog porijekla (4). Rak prostate se rijetko javlja kod muškaraca koji su bili kastrirani prije puberteta i muškaraca koji boluju od manjka 5α -reduktaze. Kao čimbenici rizika navode se i čimbenici okoliša te prehrana bogata mastima, mesom, mlijekom, kalcijem, a siromašna povrćem, voćem i vitaminom A. Niske razine vitamina E i seleno također mogu povećati rizik od nastanka raka prostate (5, 6). Postoje dokazi da određene spolno prenosive bolesti imaju ulogu u nastanku raka prostate. Muškarci koji u anamnezi imaju spolno prenosivu infekciju imaju 1,4 puta veći rizik za razvoj karcinoma prostate u odnosu na muškarce bez ovakve infekcije u anamnezi (7). Od čimbenika okoliša spominje se rad u nuklearnoj i drvnoj industriji, izloženost kadmiju i policikličkim aromatskim ugljikovodicima. Također valja naglasiti važnost pozitivne obiteljske anamneze raka prostate i genskih čimbenika. Rak prostate u brata ili oca povećava

rizik obolijevanja za 2 – 3 puta. Smatra se da je 5 – 10% slučajeva raka prostate, od ukupnoga broja, povezano s genskim čimbenicima (3).

1.1.3. Klinička slika

Klinička slika ovisi o tome koliko je bolest proširena. Kod lokalizirane bolesti najčešći simptomi su poremećaj mokrenja, hitnost, oslabljen mlaz urina, oklijevanje mokrenja, osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura nakon mokrenja te nikturija. Ukoliko se rak prostate proširi na okolne strukture poput mokraćnog mjehura, uretre, sjemenih mjehurića mogu se javiti simptomi kao što je perinealna bol, tenezmi, impotencija, inkontinencija, hematospermija, bol u slabinama i anurija. Rak prostate može metastazirati u limfne čvorove, od kojih najčešće u obturatorne, hipogastrične i vanjske ilijakalne limfne čvorove. Najčešće sjelo diseminacije raka prostate su kosti do kojih se proširi preko periprostatičnih i presakralnih vena. Presadnice u kostima se očituju bolovima, prijelomima patološki promijenjenih kostiju, hiperkalcemijom i paraplegijom. Zbog opstrukcije limfnih puteva u maloj zdjelici može se javiti limfedem nogu. Proširena bolest se dodatno očituje anemijom, uremijom, gubitkom na tjelesnoj masi i kroničnim umorom (3, 8).

1.1.4. Dijagnostika

Kod sumnje na rak prostate potrebno je u fizikalni pregled uvrstiti i digitorektalni pregled (DRP) prostate. Prostata izmijenjena rakom je na opip čvorasta i vrlo tvrda, no nerijetko nalaz pri digitorektalnom pregledu može biti uredan i u prisutnosti raka prostate. Promjene u vidu otvrdnuća i javljanja čvorića koje se nalaze u bolesnika s rakom prostate se mogu naći i u nekim drugim stanjima poput granulomatoznog prostatitisa i drugih poremećaja. Širenje otvrdnuća na sjemene mjehuriće i lateralno fiksiranje prostate govore u prilog lokalno uznapredovaloj bolesti. DRP-om otkriven rak često je već proširen izvan kapsule i opsežan. Većina tumora se ipak otkrije DRP-om i određivanjem za prostatu specifičnog antigena (PSA) u krvi bolesnika (9). Navedena pretraga i pregled se koriste u svrhu probira na rak prostate jednom godišnje kod svih muškaraca starijih od 50 godina. Osobe s pozitivnom obiteljskom anamnezom s probirom na rak prostate bi trebale početi od 40. godine života. Velika europska studija je pokazala da probir pomoću PSA smanji smrtnost od raka prostate za 20%. PSA, još poznat po nazivima kalikrein III, je 34 kD težak glikoprotein koji se stvara da bi razrijedio sjeme u sjemenom koagulumu i omogućuje spermatozoidima da slobodno plivaju. Stvara se isključivo u prostati. Normalna vrijednost serumskog PSA je 0 - 4 ng/ml. Povišen je u 25 - 92% bolesnika s rakom, ali

vrijednosti PSA su povišene i u 30 - 50% bolesnika s benignom hiperplazijom prostate, nekoliko tjedana nakon prostatitisa i u nekih pušača. Iako vrijednost PSA korelira s proširenosti bolesti, odnosno vrlo visoke razine ukazuju na širenje izvan kapsule ili presadnice, ne postoji granica PSA ispod koje nema rizika. Uz određivanje apsolutne vrijednosti serumskog PSA potrebno je uzeti u obzir i omjer vrijednosti ukupnog i slobodnog PSA (fPSA/tPSA). Ukoliko je omjer niži od 0,18 (18%) povećava se vjerojatnost za rak prostate. Udvostručenje PSA (eng. *PSA doubling time*, PSA DT) u kratkom vremenskom intervalu, od 3 -6 mjeseci, je pokazatelj agresivnosti bolesti i može ukazati na povratak malignog procesa posebno nakon radikalnog lokalnog liječenja. Dostupno je više dijagnostičkih alata kojima bi se odredila potreba za biopsijom kako bi se postavila dijagnoza raka prostate. Kalkulatori rizika, koji kombiniraju kliničke podatke poput dobi, nalaza DRP-a, razine PSA, mogu biti korisni u određivanju potencijalnog rizika od raka, čime se smanjuje broj nepotrebnih biopsija. Multiparametrijski MR (mpMR) prostate kombinira anatomske i funkcionalne podatke dobivene pregledom, omogućava bolju vizualizaciju i karakterizaciju tumora prostate. Brown i suradnici su u svojoj studiji pokazali da uvođenje mpMR-a u dijagnostiku raka prostate kao početnog testa može smanjiti udio nepotrebnih biopsija. Za sve bolesnike mpMR se ne preporučuje kao početni alat za probir, već se koristi u multidisciplinarnom okruženju uz dodatne povratne informacije. Za procjenu proširenosti bolesti služimo se slikovnim pretragama, kompjuteriziranom tomografijom (CT), magnetnom rezonancijom (MR) i scintigrafijom skeleta. Pozitronska emisijska tomografija (PET) CT s kolinom se primjenjuje u bolesnika bez poznatog sijela presadnica ili za utvrđivanje povrata. Ukoliko postoji biokemijski povrat bolesti može se koristiti i PSMA PET CT s galijem 68. Navedena pretraga se pokazala učinkovitijom od dosadašnjih i pri niskim vrijednostima PSA (3, 9-12).

1.1.5. Patohistologija

Konačna dijagnoza raka prostate postavlja se patohistološkom potvrdom na uzorku tkiva prostate uzetom TRUS biopsijom. Najzastupljeniji patohistološki tip raka prostate je acinarni adenokarcinom s udjelom preko 95% u svim epitelnim tumorima prostate. Imunofenotipizacijom se može utvrditi o kojem se patohistološkom tipu raka radi. Za acinarni adenokarcinom mogu se određivati tkivno specifični markeri poput PSA i prostatične kisele fosfataze (PAP). U istu svrhu koriste se i antigeni specifični za bazalne stanice poput visokomolekularnog citokeratina i p63. Antigen koji služi razlikovanju tumorskih od normalnih stanica prostate je alfa metilacil koenzim

A (AMACR-p504s). Histološki gradus se često izjednačava sa stupnjem diferencijacije raka prostate, a ujedno je i povezan s malignim potencijalom tumora. Kod adenokarcinoma histološki gradus se određuje kroz Gleasonov sustav. Radi se interpretacija preparata tkiva, koji su prethodno obojani hemalaun eozinom, pod svjetlosnim mikroskopom. Osnove koje služe za razlikovanje su arhitekturne karakteristike pojedinih uzoraka. Uzorak tumora stoga možemo svrstati u jedan od 5 gradusa budući da rak prostate pokazuje heterogenost stupnja diferencijacije unutar tkiva. Vrijednost 1 označava dobro diferencirani karcinom dok vrijednost 5 označava slabo diferencirani karcinom. Gleasonov sustav se izražava kao zbroj dvaju najzastupljenijih gradusa u pregledanim preparatima. Dobivena vrijednost se naziva Gleasonov zbroj i može se kretati od 2 do 10. Dobro diferencirani tumori imaju zbroj 2 do 4, srednje diferencirani 5 do 6, a slabo diferencirani 8 do 10. Tumori Gleasonova zbroja 7 se svrstavaju u kategoriju kojoj pripada najzastupljenija komponenta. Od 2016. Gleasonovu zbroju dodaje se i gradusna skupina što prikazuje Tablica 1. Gradusna skupina označena je brojevima od 1 do 5, svaka ima određeno prognostičko značenje, a razlike među skupinama su statistički značajne čime se postojeći sustav gradiranja dodatno pojednostavljuje (3, 5, 13-15).

Tablica 1. Gleasonov sustav kojem se u nastavku pridružuje i gradusna skupina

Gleasonov zbroj	Gleasonov uzorak	Gradusna skupina
≤ 6	$\leq 3 + 3$	1
7	3 + 4	2
7	4 + 3	3
8	4 + 4, 3 + 5, 5 + 3	4
9 - 10	4 + 5, 5 + 4, 5 + 5	5

1.1.6. Stadiji bolesti

Procjena proširenosti raka prostate je bitna zbog određivanja odgovarajućeg modaliteta liječenja ali i prognoze bolesti. Najčešće se primjenjuje TNM klasifikacija Američkog udruženja za rak (AJCC). Taj sustav obuhvaća veličinu primarnog tumora (T), zahvaćenost limfnih čvorova (L) i postojanje udaljenih presadnica (M). Postoje 2 načina određivanja stadija bolesti, klinički i patološki. Klinički stadij se određuje predoperativno na temelju PSA u serumu, nalaza digitorektalnog pregleda, Gleasonova zbroja i slikovne dijagnostike. Patološki stadij se određuje

nakon radikalne prostatektomije s limfadenopatijom što ga može razlikovati od kliničkog stadija. Oba načina određivanja stadija raka prostate imaju iste kategorije osim T1 stadija koji se nalazi kod kliničkog, ali ne i kod patološkog stadija. Ukoliko niti PSA niti gradusna skupina nisu dostupni određivanje stadija se vrši na temelju veličine primarnog tumora (T). Stadije bolesti prema AJCC-u prikazuje Tablica 2, a TNM klasifikacija je prikazana u Tablici 3.

Tablica 2. Stadiji raka prostate prema AJCC-u

Stadij	T	N	M	PSA (ng/ml)	Gradusna skupina
I	cT1a - c	N0	M0	< 10	1
	cT2a	N0	M0	< 10	1
	pT2	N0	M0	< 10	1
IIA	cT1a - c	N0	M0	≥ 10 < 20	1
	cT2a	N0	M0	≥ 10 < 20	1
	pT2	N0	M0	≥ 10 < 20	1
	cT2b	N0	M0	< 20	1
	cT2c	N0	M0	< 20	1
IIB	T1 - 2	N0	M0	< 20	2
IIC	T1 - 2	N0	M0	< 20	3
	T1 - 2	N0	M0	< 20	4
IIIA	T1 - 2	N0	M0	≥ 20	1 - 4
IIIB	T3 - 4	N0	M0	Bilo koji PSA	1 - 4
IIIC	Bilo koji T	N0	M0	Bilo koji PSA	5
IVA	Bilo koji T	N1	M0	Bilo koji PSA	Bilo koji gradus
IVB	Bilo koji T	Bilo koji N	M1	Bilo koji PSA	Bilo koji gradus

T – Veličina primarnog sijela tumora; N – Limfni čvor; M – Presadnica; PSA – Za prostatu specifični antigen; cT – Klinički stadij primarnog sijela tumora

Tablica 3. TNM- klasifikacija raka prostate

Klinička podjela (cT)		Patološka podjela (pT)	
T	primarni tumor		
TX	tumor se ne može odrediti		
T0	nema dokaza primarnog tumora		
T1	tumor je klinički latentan, ne može se palpirati niti prikazati		
T1a	Slučajan histološki nalaz u > 5% tkiva dobivenog TURP-om	T	Primarni tumor
T1b	Slučajan histološki nalaz u > 5% tkiva dobivenog TURP-om		
T1c	Tumor potvrđen biopsijom zbog povišenog PSA		
T2	Palpabilan tumor ograničen na prostatu		
T2a	Tumor zahvaća do polovice jednog reznja prostate	pT2	Tumor ograničen na prostatu
T2b	Tumor zahvaća više od polovice jednog reznja prostate		
T2c	Tumor zahvaća oba prostatna reznja		
T3	Tumor probija čahuru ali nije fiksiran i ne invadira okolne strukture	pT3	Tumor probija čahuru
T3a	Tumor probija čahuru i širi se na jednu ili obje strane	pT3a	Tumor probija čahuru jednostrano ili obostrano ili postoji mikroskopska invazija vrata mjehura
T3b	Tumor invadira sjemene mjehuriće	pT3b	Tumor invadira sjemene mjehuriće
T4	Tumor je fiksiran ili invadira okolne strukture (osim sjemenih mjehurića) poput rektuma, mokraćnog mjehura, zdjelične stijenke, m. levatora.	pT4	Tumor je fiksiran ili invadira okolne strukture (osim sjemenih mjehurića) poput rektuma, mokraćnog mjehura, zdjelične stijenke, m. levatora.

PSA – Za prostatu specifični antigen; TURP - Transuretralna resekcija prostate

N Regionalni limfni čvorovi	
NX	Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova se ne može odrediti
N0	Regionalni limfni čvorovi nisu zahvaćeni
N1	Presadnice u regionalnim limfnim čvorovima
M Udaljene presadnice	
M0	Nema udaljenih presadnica
M1	Prisutne udaljene presadnice
M1a	Zahvaćenost neregionalnih limfnih čvorova
M1b	Zahvaćenost kosti(ju)
M1c	Udaljene presadnice na drugom mjestu s ili bez zahvaćanja kosti

Bolest obzirom na njezinu proširenost možemo podijeliti na klinički lokaliziranu, regionalnu odnosno lokalno uznapređovalu i na metastatsku. Kriteriji za pojedini oblik raka prostate prikazani su u Tablici 4.

Tablica 4. Podjela raka prostate obzirom na proširenost

	T	N	M
Klinički lokaliziran rak prostate	Bilo koji	N0 ili NX	M0 ili MX
Regionalni rak prostate	Bilo koji	N1	M0
Metastatski rak prostate	Bilo koji	Bilo koji	M1

T – Veličina primarnog sijela tumora; N – Limfni čvor; M – Presadnica

Temeljem nalaza početne dijagnostičke obrade bolesnike s klinički lokaliziranim rakom prostate treba razvrstati u jednu od rizičnih skupina uporabom kliničkog T-stadija, Gleasonova zbroja, udjela tumorski zahvaćenih biopsijskih uzoraka i vrijednosti PSA. Daljnja dijagnostička obrada određena je pripadnošću nekoj od skupina. Rizične skupine se odnose na rizik od povrata bolesti u pojedinog bolesnika. Podjelu na rizične skupine prikazuje Tablica 5 (5, 15, 16).

Tablica 5. Rizične skupine za klinički lokaliziran rak prostate

Rizična skupina	Kliničke/patološke značajke		
Vrlo niski rizik	cT1c		
	gradusna skupina 1 PSA < 10 ng/ml manje od 3 pozitivna cilindra i ≤ 50% raka u bilo kojem cilindru PSA gustoća < 0,15 ng/ml		
Niski rizik	cT1 - cT2a		
	gradusna skupina 1 PSA < 10 ng/ml		
Srednji rizik	Nema značajke skupine s visokim ili vrlo visokim rizikom 1 ili više značajki skupine srednjeg rizika: cT2b - cT2c gradusna skupina 2 ili 3 PSA 10 - 20 ng/ml	Povoljna podskupina srednjeg rizika	1 značajka skupine srednjeg rizika Gradusna skupina 1 ili 2 < 50% tumorom zahvaćenih uzoraka
		Nepovoljna podskupina srednjeg rizika	2 ili 3 značajka skupine srednjeg rizika Gradusna skupina 3 ≥ 50% tumorom zahvaćenih uzoraka
Visok rizik	Bez značajki skupine vrlo visokog rizika i jednu od navedenih značajki: cT3a gradusna skupina 4 ili 5 PSA > 20 ng/ml		
Vrlo visok rizik	Najmanje jednu od navedenih značajki: cT3b - cT4 gradusna skupina 5 ili 3 značajke skupine visokog rizika > 4 uzorka s gradusnom skupinom 4 ili 5		

T – Veličina primarnog sijela tumora; N – Limfni čvor; M – Presadnica; PSA – Za prostatu specifični antigen; cT – Klinički stadij primarnog sijela tumora

1.1.7. Podjela uznapredovalog raka prostate

Uznapredovali rak prostate označava bolest koja se proširila izvan prostate ili povrat bolesti nakon liječenja početno ograničene bolesti. S obzirom na odgovor na pojedini oblik liječenja i postojanje presadnica uznapredovali rak prostate možemo podijeliti na: hormonski osjetljiv, nemetastatski kastracijski rezistentan (nmKRRP) i metastatski kastracijski rezistentan (mKRRP). Hormonski osjetljiv rak prostate je onaj kojemu za rast trebaju androgeni. Mnogi tumori u ranom stadiju su hormonski osjetljivi, stoga je učinkovita terapijska opcija smanjivanje razine androgena, odnosno androgen deprivirajuća terapija (ADT) (17). Nemetastatski kastracijski rezistentan rak prostate označava tumor koji raste unatoč niskim koncentracijama razine testosterona, ali bez udaljenih presadnica. Dakle rak prostate koji je postao rezistentan na ADT. Često se rezistencija očituje porastom vrijednosti PSA, a razine testosterona ostaju niske. Slikovna dijagnostika ne pokazuje znakove širenja bolesti. Metastatski kastracijski rezistentan rak prostate je onaj tumor koji se širi i tvori udaljene presadnice unatoč niskim razinama testosterona. Razine serumskog PSA rastu, a na slikovnoj dijagnostici se opisuju ili nova udaljena sijela ili rast postojećih. Bolest u ovoj fazi napreduje i uz medikamentnu i kiruršku kastraciju (18).

1.1.8. Liječenje

Brojni su modaliteti liječenja koji se mogu primjenjivati u liječenju raka prostate, a izbor odgovarajućega najviše ovisi o proširenosti bolesti i tome kojoj rizičnoj skupini pripada bolesnik. Terapijske opcije uključuju praćenje bolesnika, radioterapiju, kirurške oblike liječenja, hormonsku terapiju, kemoterapiju te imunoterapiju. Primijeniti se mogu i radij-223, lutecij, poli-adenozin-riboza-polimeraza (PARP) inhibitori, bisfosfonati i denosumab. Dva su oblika praćenja bolesnika s rakom prostate, razlikujemo aktivni nadzor i „watchfull waiting“. Aktivni nadzor je način praćenja lokaliziranog raka prostate. Cilj je izbjeći druge modalitete liječenja koji mogu imati određene posljedice za bolesnika neugodne poput crijevnih problema, umora i erektilne disfunkcije (19). Posebno jer se ovaj modalitet liječenja primjenjuje uglavnom u mlađih bolesnika s očekivanim preživljenjem duljim od 10 godina. Ove nuspojave mogu biti dugoročne i imati velik učinak na kvalitetu života bolesnika. Dok se aktivni nadzor provodi potrebno je svakih 6 mjeseci odrediti PSA u serumu, osim ako ne postoji neka klinička indikacija koja zahtjeva češće provjere PSA. Watchfull waiting se primjenjuje u bolesnika koji su stariji, s dobro diferenciranim rakom prostate i niskim vrijednostima PSA, u kojih je očekivano trajanje života

kraće od 10 godina ili postoji značajan komorbiditet. Pristup se temelji na povremenom određivanju vrijednosti PSA, odnosno svakih 3 - 6 mjeseci, i obavljanju DRP-a, bez ikakva terapijskog postupka. Aktivno liječenje se u oba slučaja odgađa do pojave znakova progresije bolesti (3, 14). Radioterapija označava primjenu ionizirajućeg zračenja u svrhu liječenja tumora. To je oblik lokalnog onkološkog liječenja tumora. S obzirom na izvor zračenja razlikuju se teleradioterapija kod koje se izvor zračenja nalazi izvan tijela (na udaljenosti 80 do 100 cm) i brahiradioterapija pri kojoj se izvor zračenja stavlja na ili u bolesnikovo tijelo. Razlikujemo kurativnu i palijativnu radioterapiju. Kurativna radioterapija ima za cilj izlječenje bolesnika pa se provodi radikalnim dozama zračenja. Radioterapija lokaliziranog raka prostate može biti primarna, adjuvantna i „salvage“ (od eng. spasonosna). Adjuvantna radioterapija označava provođenje radioterapije nakon nekog drugog oblika liječenja, najčešće kirurškog, u odsutnosti makroskopski vidljiva tumora. Primarna radioterapija se provodi iz osobnih i medicinskih razloga kada ne možemo provesti kirurško uklanjanje tumora. Salvage radioterapija prostate se primjenjuje u radikalno operiranih bolesnika kod kojih nije postojala indikacija za adjuvantnu radioterapiju, gdje je nakon nekog vremena došlo do biokemijskog povrata bolesti, odnosno porasta PSA. Primjenjivati se može i u bolesnika s dokazanim morfološkim povratom bolesti, ali bez dokaza presadnica. Palijativna radioterapija ima za cilj prevenirati pojavu simptoma, kao što su bol i frakture, ili smanjiti intenzitet postojećih simptoma. Ovdje se pak ne preporučuje primjena visokih doza zračenja. Doze se kreću od 40% do 60% radikalne doze. Palijativnu radioterapiju provodimo i kod visceralnih i koštanih presadnica. Radij-223 je izotop radija koji se primjenjuje u liječenju koštanih presadnica. Obzirom na sličnost s kalcijem ovaj izotop se primarno nakuplja u kostima. Alfa raspad osigurava kratak domet, što je uz nakupljanje u kostima temelj učinkovitosti radija-223 (3). Lutecij-117 se koristi u radioligandnoj terapiji proširenog raka prostate. Radi se ciljanoj isporuci zračenja stanicama na kojima je visoko izražen za prostatu specifičan membranski antigen (PSMA), kakve su stanice raka prostate. Visoka ekspresija PSMA je pokazatelj loše prognoze i povezan je sa smanjenim preživljenjem (20). Radikalna prostatektomija je kirurški zahvat kojim se odstranjuje prostata, sjemeni mjehurići i nešto okolnog tkiva. Istim zahvatom se mogu odstraniti i zdjelični limfni čvorovi. Najčešće se primjenjuje kada tumor zahvaća samo prostatu i može se u potpunosti kirurški odstraniti, kada je očekivano preživljenje dulje od 10 godina i kada osoba nema drugih ozbiljnih komorbiditeta. Ovaj način liječenja može biti opcija za bolesnike i niskog i visokog rizika povrata bolesti u

određenim slučajevima. U potonjem slučaju radikalnu prostatektomiju često prati radioterapija. Postoje dva načina na koji se može zahvat izvršiti, laparotomijom i laparoskopijom. Laparoskopski način se naziva još i minimalno invazivni. Nakon zahvata provodi se određivanje kliničkog stadija bolesti. Laparotomija se može izvesti na 2 načina- perinealnim i retropubičnim pristupom. Kod retropubičnog pristupa rez se nalazi na prednjoj trbušnoj stijenci, dok je kod perinealnog pristupa rez između skrotuma i anusa. Nuspojave kirurškog liječenja uključuju urinarnu inkontinenciju i erektilnu disfunkciju koje su često privremene. Veći je rizik od pojave erektilne disfunkcije ukoliko je muškarac stariji, ako su slične poteškoće postojale prije zahvata i ako su kavernozi živci oštećeni ili uklonjeni tijekom zahvata. (3, 5, 21). Hormonska terapija može uključivati kirurški oblik, odnosno bilateralnu orhidektomiju, ili liječenje može biti sistemski primjenom lijekova iz određenih skupina. Hormonska terapija uključuje LHRH agoniste (goserelin acetat, histrelin acetat, leuprolid acetat), LHRH antagoniste (degareliks, abareliks, relugoliks), steroidne i nesterodine antiandrogene (bikalutamid, flutamid, enzalutamid, apalutamid ili darolutamid), kortikosteroide, estrogene i inhibitore sinteze androgena (ketokonazol ili abirateron acetat). ADT ne obuhvaća sve navedene skupine nego samo bilateralnu orhidektomiju, LHRH agoniste i LHRH antagoniste. Kemoterapija se primjenjuje kod uznapredovalih oblika bolesti i jedan je od osnovnih oblika sustavnog onkološkog liječenja. Najčešće primjenjivani lijekovi, u terapiji raka prostate, su docetaksel, kabazitaksel, mitoksantron, cisplatin i karboplatin. Docetaksel i kabazitaksel pripadaju skupini taksana, koji uzrokuju povećano formiranje i stabilizaciju mikrotubula, odnosno stvaranje normalnog diobenog vretena je onemogućeno čime dolazi do smrti stanice tijekom staničnog ciklusa. Cisplatin i karboplatin pripadaju skupini lijekova koji imaju sposobnost stavanja kovalentnih veza s DNA. Interakcija s DNA rezultira inhibicijom ili netočnom replikacijom DNA što naposljetku vodi mutaciji ili staničnoj smrti (3, 21). Mitoksantron je antrakinonski antibiotik s protutumorskim učinkom. Ugrađuje se između parova baza DNA i RNA molekula, čime ometa njihovu sintezu. Učinkovit je i kod inhibicije samih enzima vezanih za umnažanje DNA i RNA molekula (22). Imunoterapija je oblik sustavnog liječenja kojemu je cilj usmjeravanje imunološkog sustava ka prepoznavanju i uništavanju stanica raka. Sipuleucel-T je oblik imunoterapije kojemu je cilj povećati aktivnost imunološkog sustava, odnosno aktivirati ili proizvesti točno određene stanice bijele krvne loze (B i T limfocite) kojima je meta prostatična kiselina fosfataza (PAP), antigen eksprimiran na većini stanica raka prostate (23). PARP je ključni

enzim za popravak lomova DNA molekule kod pojedinih tumora, a terapijski učinak PARP inhibitora se temelji na blokadi djelovanja tih enzima. Olaparib i rucaparib su PARP inhibitori koji se primjenjuju u terapiji raka prostate. Bitan dio liječenja koštanih presadnica raka prostate je i primjena bisfosfonata, odnosno zolendronične kiseline, koja sprječava razgradnju kosti i smanjuje učestalost prijeloma patološki promijenjenih kostiju, hiperkalcemije, potrebe za kirurškim zahvatom ili zračenjem. U istu svrhu se primjenjuje i humano monoklonalno protutijelo, denosumab, kojemu je cilj bjelančevina odgovorna za prijenos signala vezanih za gubitak koštane mase (3).

1.1.8.1. Liječenje klinički lokaliziranog raka prostate

1.1.8.1.1. Skupina s vrlo niskim i niskim rizikom

Rak prostate u bolesnika s vrlo niskim i niskim rizikom od povrata bolesti može se aktivno pratiti, liječiti radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom. Ukoliko kod prve obrade nije napravljena slikovna dijagnostika potrebno je napraviti magnetnu rezonanciju. Biopsiju prostate treba ponoviti unutar 2 godine od potvrde dijagnoze raka prostate. Jednom godišnje treba napraviti digitorektalni pregled, ponoviti biopsiju prostate i magnetnu rezonanciju. Bolesnike je također potrebno pratiti nakon radikalne prostatektomije u slučaju porasta PSA ili PSA većeg od 0,1 ng/ml. Tada treba uzeti u obzir primjenu nekog oblika radioterapijskog liječenja (15).

1.1.8.1.2. Povoljna i nepovoljna podskupina srednjeg rizika

U prve skupine bolesnika terapija se zasniva na aktivnom nadzoru, na potpuno isti način kao i za ranije navedene skupine s vrlo niskim i niskim rizikom za povrat bolesti. Uz aktivni nadzor primijeniti se može i teleradioterapija ili brahiradioterapija. Treća terapijska opcija bi bila radikalna prostatektomija s ili bez odstranjenja zdjeličnih limfnih čvorova. Odstranjenje zdjeličnih limfnih čvorova se vrši ukoliko je vjerojatnost za presadnice u limfne čvorove veća od 2%. Ukoliko se radi o nepovoljnoj podskupini srednjeg rizika primjenjuje se radikalna prostatektomija s odstranjenjem zdjeličnih limfnih čvorova ili radioterapija uz ADT (15).

1.1.8.1.3. Skupina s visokim i vrlo visokim rizikom

Ukoliko je procijenjeno preživljenje za bolesnika dulje od 5 godina ili je bolesnik simptomatski liječenje obuhvaća teleradioterapiju kao osnovni modalitet uz ADT-u. Tomu se pridružiti može i brahiradioterapija. U obzir dolazi i radikalna prostatektomija s odstranjenjem

zdjeličnih limfnih čvorova. Samo u bolesnika za vrlo visokim rizikom za povrat bolesti u terapiju se uvodi abirateron ili kemoterapija docetakselom. Bolesnik s procijenjenim preživljenjem kraćim od 5 godina koji je asimptomatski se može liječiti ADT-om, teleradioterapijom ili se može nastaviti pratiti (15).

1.1.8.2. Liječenje regionalnog raka prostate

Preferirani oblik liječenja regionalnog raka prostate, odnosno oblika bolesti s zahvaćenim limfnim čvorovima ali bez dokazanih udaljenih presadnica, u bolesnika s očekivanim preživljenjem duljim od 5 godina ili u asimptomatskih bolesnika je ADT uz teleradioterapiju. Navedenom se može dodati i abirateron. Druga terapijska opcija u ovih bolesnika je kombinacija ADT i abiraterona. Učiniti se može i radikalna prostatektomija uz odstranjenje zdjeličnih limfnih čvorova. Bolesnici s očekivanim preživljenjem kraćim od 5 godina i asimptomatski bolesnici se mogu pratiti ili liječiti ADT-om. Praćenje uključuje određivanje PSA i digitorektalni pregled svakih 3 do 6 mjeseci. Potrebno je u slučaju pojave simptoma ili porasta PSA napraviti slikovnu dijagnostiku (15).

1.1.8.3. Liječenje metastatskog raka prostate

Metastatsku bolest je potrebno liječiti sustavnom terapijom u prvom redu, koja obuhvaća kemoterapiju, imunoterapiju, terapiju usmjerenu na kosti i biomarkere raka te hormonsku terapiju. Uz sistemsku terapiju u liječenje bolesti u ovoj fazi uključeni su i drugi modaliteti koji se koriste u ranijim stadijima raka prostate poput kirurgije, radioterapije ili praćenja razvoja bolesti. Možemo razlikovati dva oblika raka prostate, kastracijski osjetljiv i kastracijski rezistentan metastatski rak prostate, od kojih svaki zahtjeva drugačiji terapijski pristup (15, 21).

1.1.8.3.1. Liječenje metastatskog hormonski osjetljivog raka prostate (mHORP)

Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate (mHORP) se može prezentirati kao sinkrona bolest, odnosno bolesnici koji imaju metastaze već pri početnoj dijagnozi bolesti, što čini otprilike do 15% svih slučajeva raka prostate na našim prostorima. U zapadnim zemljama ta brojka iznosi 10 - 15%, dok se u nerazvijenim zemljama penje i do 25%. Druga skupina su bolesnici kojima je prvotno dijagnosticirana lokalizirana bolest, koja je uznapredovala do metastatske nakon lokalnog liječenja, ovakav oblik se naziva metakrona bolest (24, 25). Bolest se u ovom stadiju može podijeliti prema volumenu i prognostičkim čimbenicima. Kriteriji za razlikovanje bolesnika s manjim (eng. *low-volume*) i većim volumenom (eng. *high-volume*)

obuhvaćaju visceralne presadnice, 4 ili više koštanih presadnica od kojih je najmanje jedna u cervikalnom, torakalnom ili lumbalnom dijelu kralješnice. Ovaj oblik raka prostate se nadalje može podijeliti na mHORP s malim rizikom uz najviše 1 pozitivan rizični čimbenik. Veliki rizik podrazumijeva postojanje barem 2 od 3 rizična čimbenika. Prognostički čimbenici visokog rizika su Gleasonov zbroj 8 ili više, 3 ili više koštanih presadnica te postojanje visceralnih presadnica (15, 26). ADT je okosnica liječenja mHORP-a od sredine dvadesetog stoljeća. Najveći udio bolesnika koji umiru od raka prostate pripada skupini bolesnika s de novo mHORP-om i ti bolesnici imaju kraće trajanje hormonske osjetljivosti, lošije preživljenje i različite koristi od ranog intenziviranja liječenja u usporedbi s metakronom bolesti. Standardna terapija prve linije sada uključuje ili ADT uz docetaksel ili novu hormonsku terapiju (NHT), a ne samo ADT. NHT podrazumijeva abirateron, enzalutamid, darolutamid ili apalutamid (15). Sweeney i suradnici su pokazali da dodavanje docetaksela ADT-u za mHORP dovelo je do značajnog poboljšanja medijana ukupnog preživljenja (OS) za cijelu populaciju u tom ispitivanju (27). Dvije velike studije, LATITUDE i STAMPEDE, su pokazale da, osim produljenja OS-a, abirateron plus prednizon uz ADT produljuje vrijeme do progresije boli i PSA, vrijeme do pojave simptoma vezanih uz koštani sustav, vrijeme do kemoterapije i naknadne terapije raka prostate u usporedbi sa samim ADT-om (26, 28). Učinkovitost apalutamida u kombinaciji s ADT u liječenju mHORP-a istražena je u ispitivanju TITAN. Konačna analiza potvrdila je da apalutamid uz ADT poboljšava OS, sa smanjenim rizikom od smrti za 35%. Korist je uočena za svaku podskupinu bez obzira na volumen ili rizik od bolesti, vrijeme pojave presadnica (de novo ili metakrona bolest), funkcionalni status, Gleasonov zbroj i lokalizaciju bolesti (29). Davis i suradnici su u svojoj studiji pokazali da dodavanje enzalutamida ADT-u poboljšava OS i vrijeme bez progresije PSA (eng. *progression-free survival*, PFS) (30). Konačna analiza ARCHES studije je pokazala da enzalutamid uz ADT ima dugoročnu korist kod muškaraca s mHORP. Ova se korist zadržala bez obzira na volumen bolesti, prethodnu lokalnu terapiju, funkcionalni status, Gleasonov zbroj, lokalizaciju bolesti i PSA (31). Kombinacija ADT, docetaksela i NHT se naziva triplet terapija i služi u svrhu intenziviranja prethodnog liječenja, posebice bolesnika s de novo mHORP velikog volumena (25, 27). Za sad su dvije studije faze 3, PEACE-1 i Arasens potvrdile da dodatak NHT (abirateron acetat odnosno darolutamid) docetakselu dodatno poboljšavaju ishod bolesnika s mHORP (32, 33).

1.1.8.3.2. Liječenje kastracijski rezistentnog raka prostate (KRRP)

Kastracijski rezistentan rak prostate (mKRRP) definiran je kao onaj kod kojeg se bilježi klinička, radiološka ili biokemijska progresija unatoč kastracijskim razinama testosterona, dakle ispod 50 ng/dl. Ukoliko se radi o kastracijski rezistentnom raku prostate bez postojanja udaljenih presadnica (m0KRRP), treba nastaviti s ADT. Praćenje ili sekundarna hormonska terapija se primjenjuje ako je PSA DT dulji od 10 mjeseci. Praćenje, u ovom stadiju, podrazumijeva nadziranje tijeka bolesti uz očekivanje uvođenja palijativne terapije ukoliko dođe do pojave novih simptoma ili promjene u fizikalnom nalazu ili pak promjena u PSA vrijednosti. Za vrijeme udvostručenja PSA koje iznosi 10 mjeseci i kraće preporučuje se apalutamid, darolutamid ili enzalutamid (15). Smith i suradnici su pokazali značajno poboljšanje OS-a pri primjeni apalutamida, također je utvrđeno produljenje vremena bez progresije presadnica (eng. *metastasis-free survival*, MFS) (34). Iste zaključke je imala i studija ARAMIS u čijem je fokusu bio darolutamid (35). PROSPER studija je utvrdila kako terapija enzalutamidom i ADT-om rezultira poboljšanjem OS-a u odnosu na placebo i ADT. Rizik od smrti povezan s enzalutamidom bio je 27% manji nego s placebo (36). Potrebno je periodički izvršiti mjerenje PSA i slikovnu dijagnostiku za procjenu napredovanja bolesti. Ako se PSA povisi ili dođe do promjene na slikovnim pretragama potrebno je evaluirati terapiju. Pojava udaljenih presadnica i razvoj metastatskog kastracijski rezistentnog raka prostate (mKRRP) zahtjeva složenije obrasce liječenja koji se temelje na ADT kako bi se održale ranije spomenute kastracijske razine testosterona uz dodatak drugih oblika liječenja. U određenog broja bolesnika s mKRRP može se napraviti biopsiju presadnica kako bi na temelju histološkog tipa odredili optimalan lijek. Izbor odgovarajućeg terapijskog modaliteta mKRRP ovisi ponajviše o prethodnoj terapiji i uspjesima liječenja mHORP, značajkama bolesti i osobitostima bolesnika (je li se u prvoj liniji liječenja primijenila NHT ili docetaksel, kakvo je opće stanje bolesnika, koji su mu komorbiditeti, je li bolest samo u kostima ili limfnim čvorovima ili postoje i visceralne presadnice). Važno je naglasiti da se nakon docetaksela primjenjuje NHT, a nakon NHT docetaksel. Ne preporuča se sekvencioniranje odnosno zamjena jednog lijeka iz skupine NHT drugim iz te skupine zbog postojanja križne rezistencije. Tannock i suradnici su pokazali da dodavanje docetaksela ADT kod mKRRP poboljšava preživljenje i stope odgovora u smislu boli, razine PSA u serumu i kvalitete života (37). U PREVAIL i AFFIRM studiji zaključeno je da enzalutamid pruža klinički značajne prednosti kod muškaraca s mKRRP, bez obzira na postojanje visceralnih presadnica,

koštanih presadnica ili zahvaćenost limfnih čvorova (38, 39). Dok je za abirateron, u studijama COU-AA 301 i COU-AA 302, utvrđeno poboljšanje radiografskog PFS, OS i značajna odgoda početka kemoterapije u bolesnika s mKRRP (40, 41). U određenim okolnostima korisni mogu biti sipuleucel-T ili radij-223. Sipeleucel T je odobren za liječenje asimptomatske ili minimalno simptomatske bolesnike, bez jetrenih presadnica, kod kojih je očekivano preživljenje dulje od 6 mjeseci i ECOG status 0 ili 1. Radij-223 bi se trebao primjenjivati samo u kombinaciji s ADT-om, ali u bolesnika sa samo koštanim presadnicama. Također je poželjna primjena radija-223 s zolendroničkom kiselinom ili denosumabom (15).

Terapijske opcije za bolesnike koji su prethodno bili liječeni i docetakselom i novom hormonskom terapijom su kabazitaksel u prvom redu ili ponovno uvođenje docetaksela (15, 21). Taksani prigušuju dinamiku mikrotubula, ometajući dinamiku mitotičkog vretena i inducirajući zaustavljanje mitoze, nukleaciju mikrotubula i apoptozu (42). Kabazitaksel je taksan druge generacije, koji pripada spojevima koji stabiliziraju mikrotubule vežući β -tubulin i potiču njihovo polimerizirano stanje. Njegov mehanizam djelovanja sličan je onom paklitaksela i docetaksela. Mikrotubuli su citoskeletni polimeri sastavljeni od alfa i beta tubulina, koji imaju ključnu ulogu u održavanju oblika stanice, transportu vezikula, staničnom signaliziranju i diobi stanice. Kabazitaksel veže beta tubulinske podjedinice, odnosno njihov dušični kraj, te potiče produljenje mikrotubula. Tijekom mitoze, mikrotubule se protežu prema mitotičkom vretenu, koje je odgovorno za odvajanje i raspodjelu kromosoma te za diobu stanica. Kabazitaksel stimulira produljenje mikrotubula i ometa diobu stanica mikrotubula, čime se zaustavlja ciklus tumorskih stanica i proliferacija tumora. Odobren je u kombinaciji s prednizonom za liječenje mKRRP-a u bolesnika koji su prethodno liječeni docetakselom. Odobrenje ovog lijeka temelji se prvenstveno na rezultatima TROPIC studije, randomiziranog, otvorenog ispitivanja u bolesnika s mKRRP-om koji su liječeni kabazitakselom 25 mg/m^2 ili mitoksantronom 12 mg/m^2 intravenozno svaka 3 tjedna, oba u kombinaciji s prednizonom 10 mg/dan (43). Najvažnija studija liječenja mKRRP kabazitakselom bila je TROPIC studija de Bona i suradnika u bolesnika s progresivnom bolešću nakon liječenja docetakselom. Ova studija je dokazala da kabazitaksel i ima terapijsku učinkovitost nakon neuspjeha docetaksela. Dokazana je značajna ukupna prednost preživljavanja od 2,4 mjeseca tijekom korištenja kabazitaksela u drugoj liniji u odnosu na mitoksantron u takvih bolesnika (44). Zbog velike incidencije febrilne neutropenije, ovaj lijek treba davati oprezno i uz odgovarajuće praćenje. De Leeuw i suradnici su pokazali da

kabazitaksel ne samo da izaziva poboljšane citostatske i citotoksične učinke, već također utječe na različite molekularne putove, u usporedbi s docetakselom, što bi moglo biti temelj njegove učinkovitosti nakon neuspjeha liječenja docetakselom u bolesnika s kastracijski rezistentnim rakom prostate (42). De Wit i suradnici su u studiji CARD pokazali da je kabazitaksel značajno poboljšao klinički ishod u usporedbi s terapijom zasnovanom na abirateronu ili enzalutamidu, u bolesnika s mKRRP koji su prethodno bili liječeni docetakselom i hormonskom terapijom (abirateron ili enzalutamid). Kabazitaksel je rezultirao rizikom od smrtnog ishoda koji je bio 36% niži nego u bolesnika liječenih abirateronom ili enzalutamidom, unatoč tomu što je 33% bolesnika koji su primali novu hormonsku terapiju prešlo na kabazitaksel u vrijeme progresije bolesti (45). Kabazitaksel u dozi od 20 mg/m² i karboplatina 4 mg/ml se smatraju odgovarajućom terapijom za bolesnike s agresivnim rakom prostate, dakle ukoliko postoje visceralne presadnice, nizak PSA uz proširenu bolest, visok LDH i karcinoembrionalni antigen (CEA), osteolitičke presadnice, histološka slika neuroendokrinog karcinoma prostate. U kemoterapiji rijetkih vrsta raka prostate, sitnostaničnog ili neuroendokrinog oblika bolesti, u prvoj liniji se koristi cisplatina ili karboksiplatina i etopozid, docetaksel i karboplatina ili kabazitaksel i karboplatina. Mitoksantron se može koristiti u palijativnoj terapiji simptomatskih bolesnika koji ne podnose dobro druge lijekove. Dodatne terapijske opcije uključuju antiresorptivnu terapiju (denosumab ili zolendronična kiselina) ako postoje koštane presadnice i palijativnu radioterapiju za bolne koštane presadnice (3, 15, 21).

1.1.9. Prognoza

Važno je imati na umu da se stope preživljavanja i vjerojatnost povrata bolesti temelje na prosjeku i ne moraju nužno odražavati pojedinačni ishod bolesnika. Prognoza za rak prostate ovisi o mnogim čimbenicima. Visoke su stope izlječenja za rak prostate otkriven u lokalnom i regionalnom stadiju bolesti. Otprilike 80 do 85% svih karcinoma prostate otkriva se u lokalnoj ili regionalnoj fazi bolesti, koji predstavljaju stadij I, II i III. Za mnoge muškarce kojima je bolest dijagnosticirana i liječena u lokalnoj ili regionalnoj fazi se očekuje da nema povrata bolesti u prvih 5 godina (46). Američko društvo za borbu protiv raka oslanja se na informacije iz baze podataka SEER (eng. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*), koju održava Nacionalni institut za rak, kako bi pružio statistiku preživljavanja za različite vrste raka. Baza podataka SEER prati 5-godišnje relativne stope preživljavanja za rak prostate u Sjedinjenim Državama, na temelju toga koliko se rak proširio. Baza podataka SEER, međutim, ne grupira karcinome prema

AJCC TNM stadijima. Umjesto toga grupira karcinome u lokalizirane, regionalne i metastatske stadije. Prema ovim podacima 5-godišnje preživljenje za lokalizirani i regionalni stadij raka prostate je >99%, dok su brojke za metastatski rak prostate dosta niže i 5-godišnje preživljenje za taj stadij iznosi 31% (47).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj istraživanja bio je prikazati rezultate liječenja kabazitakselom u bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim rakom prostate u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split i usporediti ih s rezultatima studije TROPIC, pivotalne studije za primjenu kabazitaksela u ovoj indikaciji. Primarni ciljevi diplomskog rada su ukupno preživljenje (OS), a sekundarni ciljevi su preživljenje bez biokemijske progresije bolesti (bPFS), preživljenje bez radiološke progresije bolesti (rPFS), preživljenje bez kliničke progresije bolesti (cPFS), stopa odgovora, PSA odgovor i toksičnost liječenja.

Hipoteza:

1. Terapija kabazitakselom produljuje ukupno preživljenje u bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim rakom prostate nakon progresije tijekom liječenja docetakselom ili NHT-om.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Etička načela

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC-a Split rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-22-02 i obavljeno je u skladu sa svim potrebnim smjernicama, čiji je cilj osigurati pravilno provođenje i sigurnost osoba koje sudjeluju. Plan ovog istraživanja je usklađen s odredbama o zaštiti prava i osobnih podataka ispitanika iz Zakona o zaštiti prava bolesnika (NN169/04, 37/08) i Zakona o provedbi Opće uredbe o zaštiti podataka (NN42/18), te odredbama Kodeksa liječničke etike i deontologije (NN55/08, 139/15) i pravilima Helsinške deklaracije WMA 1964-2013 na koje upućuje Kodeks.

3.2. Ispitanici

U ovom retrospektivnom istraživanju sudjelovao je 21 bolesnik s metastatskim kastracijskim rezistentnim rakom prostate koji su liječeni kabazitakselom. Riječ je o redovnim bolesnicima Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split, koji su u Klinici liječeni u razdoblju od srpnja 2017. do veljače 2022. godine. Ovo istraživanje je započelo u svibnju 2022. te je trajalo do srpnja 2022. „Cut-off“ datum bio je 8.7.2022.

3.3. Postupci

Bolesnici su primali kabazitaksel u dozi od 20 - 25 mg/m² razrijeđen u 250 ml 0.9% NaCl i primijenjen intravenski u infuziji u trajanju od 1h s premedikacijom koja je uključivala antiemetik, deksametazon, ranitidin. Tijekom primjene kabazitaksela bolesnici su svakodnevno peroralno primali prednizon u dozi od 2x5 mg. Razmak između 2 ciklusa kabazitaksela je 21 dan.

OS smo definirali kao vrijeme od početka liječenja kabazitakselom do smrti bolesnika bez obzira na uzrok smrti i izražen je kao medijan OS u mjesecima. bPFS, rPFS i cPFS su se definirali kao vremena od početka liječenja kabazitakselom do biokemijske (PSA), radiološke i kliničke progresije bolesti ili smrti bolesnika bez obzira na uzrok smrti. i izraženi su kao medijani bPFS, rPFS i cPFS u mjesecima. Biokemijska progresija je utvrđena porastom vrijednosti PSA za 25% u odnosu na nadir, u tri uzastopna mjerenja u razmaku od tjedan dana između svakog mjerenja (48). Radiološka progresija određivana je primjenom konvencionalne dijagnostike koja je uključivala MSCT pluća, trbuha i zdjelice i scintigrafiju kostiju i primjenjivala se je Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 2 (PCWG2) definicija radiološke progresije (49, 50). Klinička progresija je definirana prema kliničkom pregledu

onkologa koja je uključivala procjenu općeg stanja (ECOG status) i procjenu intenziteta boli prema VAS skali i usporedbi s općim statusom i početnom intenzitetu boli prema VAS skali na početku liječenja kabazitakselom (50). Stopa odgovora se definirala kao kompletni odgovor, parcijalni odgovor I progresija prema bolesti prema RECIST kriterijima (51). PSA odgovor je definiran kao odgovor na liječenje mjeren kao pad u vrijednosti PSA u odnosu na početnu vrijednost (do 25%, 25 - 50%, više od 50%, 75%, 90%, bez odgovora). Toksičnost se bilježila kao neželjeni događaj tijekom liječenja kabazitakselom za svakog bolesnika posebno i određivala učestalost neželjenog događaja prikazana kao postotak u odnosu na ukupni broj bolesnika. Stupnjevi pojedinih nuspojava nisu izraženi jer podaci iz različitih povijesti bolesti nisu bili konzistentni.

3.3.1. Mjesto istraživanja

Mjesto ovog istraživanja bila je Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split.

3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka

Podatci koji su se analizirali u ovom ispitivanju prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije (povijest bolesnika) bolesnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split. Obradena je medicinska dokumentacija bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim rakom prostate koji su liječeni kabazitakselom. Iz medicinske dokumentacije uzeti su opći podaci, podaci o napredovanju bolesti, rezultati laboratorijskih testova, te evidencija o terapijskim postupcima koji su primijenjeni.

3.5. Statistička obrada podataka

Podatci dobiveni iz medicinske dokumentacije su se bilježili uz pomoć Microsoft Excela 2017, Microsoft corp., a statistička analiza je napravljena uz pomoć programa Origin 9, OriginLab Corp. Rezultati su prikazani tablično, grafički i deskriptivno.

4. REZULTATI

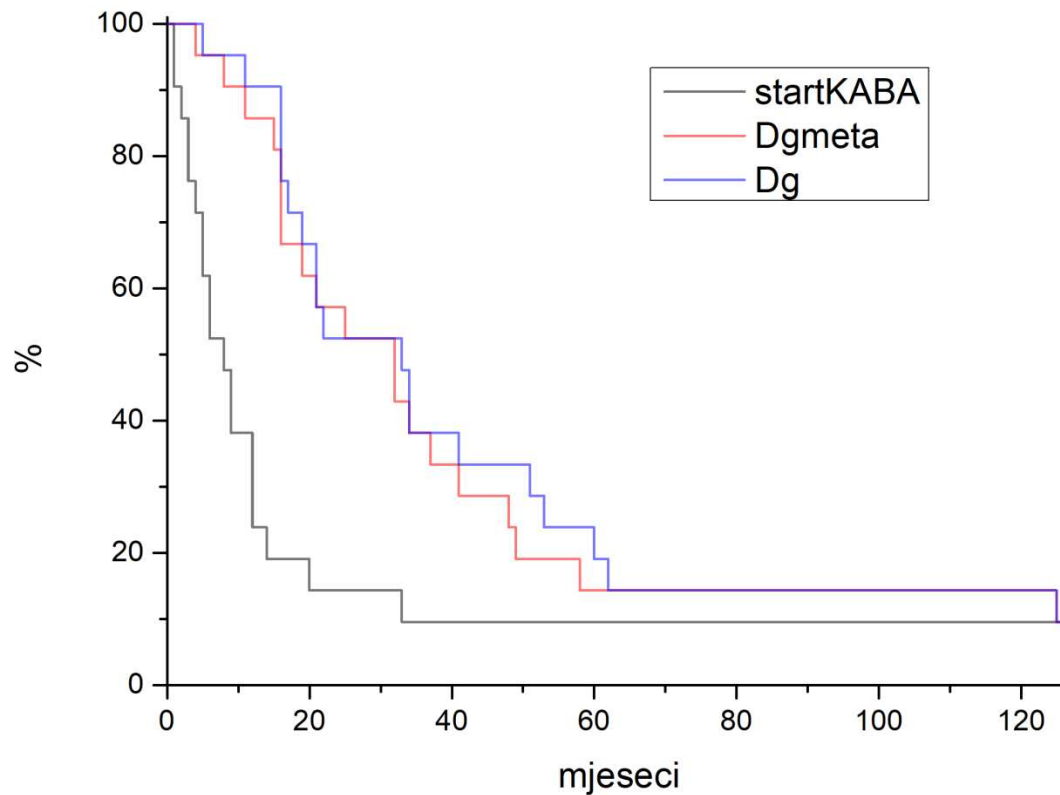
Primarni cilj ovog rada bio je prikazati utjecaj liječenja kabazitakselom bolesnika s mKRRP-om nakon progresije bolesti na docetaksel ili NHT. Fokusirali smo se na 2 varijable, OS i PFS (biokemijski, radiološki i klinički). Istraživanjem je obuhvaćen 21 bolesnik koji je liječen u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju od srpnja 2017. do veljače 2022. godine. Prosječna dob bolesnika u trenutnu postavljanja dijagnoze bila je 63,45 godina s rasponom od 52 do 77 godina. Značajke bolesnika su prikazane u Tablici 6.

Tablica 6. Značajke ispitanika.

Značajka bolesnika		
Dob, medijan (godine)		64
ECOG status (%)	0 - 1	85
	2	15
Gleasonov zbroj (%)	7 (4 + 3)	23
	8 - 10	77
PSA, medijan, ng/ml (raspon)		49 (2,6 - 966,0)
Alkalna fosfataza, medijan, IU (raspon)		151 (64 - 471)
Hemoglobin, medijan, g/L (raspon)		121 (78 - 145)
Omjer neutrofila/limfocita (raspon)		2.7 (1,1 - 4,9)
Proširenost bolesti (%)	Koštane presadnice	95
	Visceralne presadnice	28
	Limfni čvorovi	61
Intenzitet boli na početku liječenja (%)	Asimptomatski	10
	Blaga bol	71
	Jaka bol	19
Medijan vremena od završetka liječenja docetakselom do početka liječenja kabazitakselom, mjeseci (raspon)		10,0 (1,2 - 38,9)
Linija liječenja kabazitakselom u mKRRP (%)	Prva	48
	Druga	47
	Treća	5
Medijan broja ciklusa kabazitaksela (raspon)		3 (1 - 16)
Bolesnici primili terapiju nakon progresije na kabazitaksel (%)	Mitoksantron	10
	Karboplatina	15
	Radij 223	5
	Pembrolizumab	5

PSA – Za prostatu specifičan antigen; mKRRP - Metastatski kastracijski rezistentan rak prostate

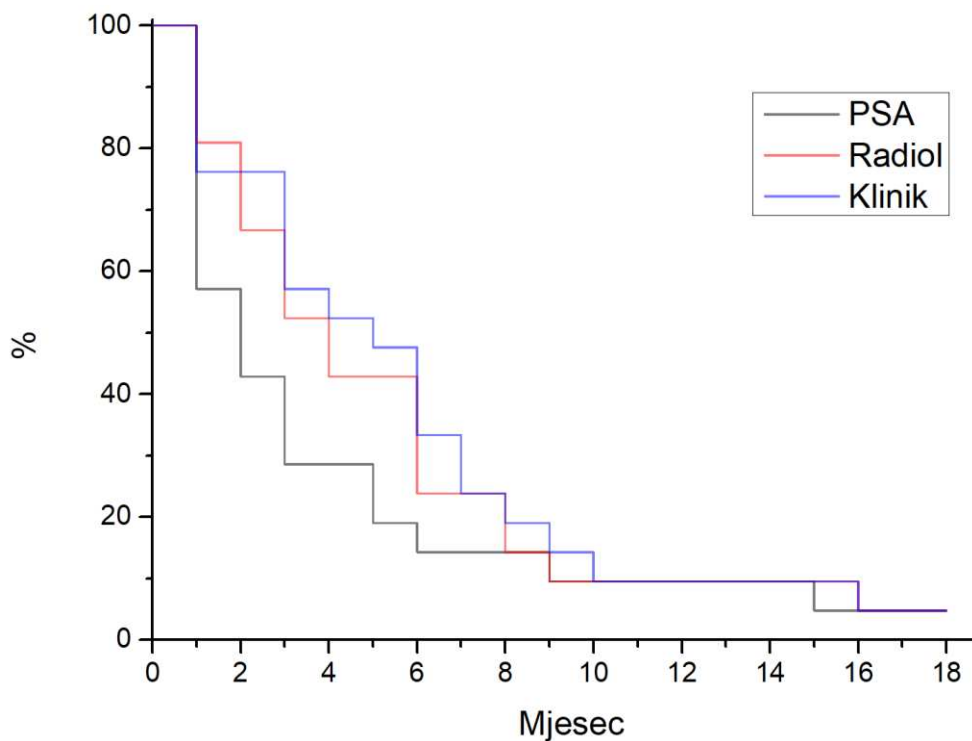
Nakon medijana praćenja od 6,3 mjeseca (raspon 0,4 – 33,2 mjeseca) postignut je medijan OS od 7,8 mjeseci (raspon 1,37 - 19,67 mjeseci) što prikazuje Slika 1. Medijan preživljenja od postavljanja dijagnoze metastatske bolesti i od početne dijagnoze raka prostate iznosili su 31,8 odnosno 32,8 mjeseci.



Slika 1. OS ispitanika liječenih kabazitakselom.

startKABA – Vrijeme od početka liječenja kabazitakselom; Dgmeta – Vrijeme od postavljanja dijagnoze metastatske bolesti; Dg – Vrijeme od postavljanja dijagnoze raka prostate

Medijani bPFS, rPFS i cPFS iznosili su 2,0 mjeseci (raspon 0,5 - 14,5), 3,6 mjeseci (raspon 0,4 - 16,1) i 4,5 mjeseci (raspon 0,4 - 16,4) (Slika 2).



Slika 2. bPFS, rPFS i cPFS.

PSA – Vrijeme do biokemijske progresije bolesti; Radiol – Vrijeme do radiološke progresije bolesti; Klinik – Vrijeme do kliničke progresije bolesti

PSA odgovor je postignut u 11 bolesnika (52% ispitanika) od koji je 8 ispitanika (38%) imalo pad vrijednosti PSA od 25% u odnosu na početnu vrijednost pred početak liječenja kabazitakselom, a 3 ispitanika (14%) je imalo pad vrijednosti PSA od 75%.

U 5 ispitanika (24%) zabilježena je parcijalna remisija bolesti, u 3 ispitanika (14%) zabilježena je stabilna bolest, a u 13 ispitanika (62%) progresija bolesti.

Najčešće nuspojave terapije kabazitakselom bile su hematološke. Anemiju je razvilo 20 bolesnika (95%), leukopeniju 11 (52%), neutropeniju 10 (48%), trombocitopeniju 7 (33%), te febrilnu neutropeniju 1 bolesnik (5%). Od nehematoloških nuspojava najčešća je povraćanje koju je prijavilo 5 bolesnika (24%), od ostalih navodi se gubitak teka u 3 bolesnika (15%), umor kod 3 bolesnika (15%), te proljev također kod 2 bolesnika (10%). Najrjeđe nehematološke nuspojave

su zatvor, otežano disanje, bolno mokrenje i povišena tjelesna temperatura, čija je učestalost 5%, odnosno javile su se u 1 bolesnika. Učestalost nuspojava prikazana je u Tablici 7.

Tablica 7. Prikaz broja (%) ispitanika prema nuspojavama tijekom liječenja kabazitakselom.

Nuspojave	Broj (%)
Hematološke	
Anemija	20 (95)
Leukopenija	11 (52)
Neutropenija	10 (48)
Febrilna neutropenija	1 (5)
Trombocitopenija	7 (33)
Nehematološke	
Povraćanje	5 (24)
Gubitak teka	3 (15)
Umor	3 (15)
Proljev	2 (10)
Zatvor	1 (5)
Otežano disanje	1 (5)
Bolno mokrenje	1 (5)
Povišena tjelesna temperatura	1 (5)

5. RASPRAVA

Studija TROPIC je pokazala da je kabazitaksel prvi lijek koji je poboljšao preživljenje bolesnika s mKRRP koji progredira nakon liječenja na bazi docetaksela, s 30% smanjenjem rizika od smrti i poboljšanim medijanom OS u usporedbi s mitoksantronom za 2,4 mjeseca (15,1 u odnosu na 12,7 mjeseci). Trenutno, za tu skupinu bolesnika postoji malo terapijskih opcija koje produljuju preživljenje. Liječenje kabazitakselom također je poboljšalo medijan PFS (dvostruko dulji u skupini s kabazitakselom) i rezultiralo je većim stopama tumorskog odgovora i PSA odgovora nego mitoksantron. Ovi podaci su doveli do odobrenja kabazitaksela od strane Agencije za lijekove SAD za primjenu u drugoj liniji liječenja mKRRP.

Rezultati naše analize pokazali su da liječenje kabazitakselom u indikaciji mKRRP u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split nije bilo tako učinkovito kao u TROPIC studiji s medijanom OS od 7,8 mjeseci što je dvostruko lošije od medijana OS u TROPIC studiji. Također, i medijani bPFS, rPFS i cPFS su bili dvostruko lošiji nego u TROPIC studiji.

U TROPIC studiji 25% ispitanika imalo je visceralne presadnice i oko 50% mjerljivu bolest. Ovi čimbenici, kao i infiltracija koštane srži tumorom i prethodno liječenje kemoterapijom, mogli su biti uzroci visoke stope neutropenije i febrilne neutropenije ovom ispitivanju. Bolesnici liječeni kabazitakselom imali su veći rizik od smrti unutar 30 dana od posljednje doze lijeka nego kod liječenih mitoksantronom bolesnika, a trostruko više bolesnika na kabazitakselu je imalo smanjenje doze. Štoviše, stopa febrilne neutropenije u skupini liječenoj kabazitakselom bila je 8%, što sugerira da liječenje kabazitakselom zahtijeva oprez i praćenje i liječenje nuspojava koji se pojavljuju (44). Modifikacije doze (odgoda ili smanjenja) kao i profilaktičko liječenje čimbenikom koji stimulira kolonije granulocita (filgrastim) kod odabranih bolesnika s visokim rizikom nuspojava potencijalna je strategija za smanjenje rizika pojavnosti navedene toksičnosti. Smanjenje doze na 20 mg/m^2 može smanjiti mijelotoksičnost bez smanjenja dobrobit kabazitaksela što je pokazala kasnija studija neiferiornosti PROSELICA (52). Nalik rezultatima TROPIC studije najčešće nuspojave u bolesnika liječenih kabazitakselom u ovom istraživanju bile su hematološke, od kojih je najučestalija anemija, a najrjeđa febrilna neutropenija i trombocitopenija. Od nehematoloških nuspojava najčešće se pojavljuje povraćanje, zatim gubitak teka, umor i proljev. Nešto rjeđe su zatvor, otežano disanje, bolno mokrenje i povišena tjelesna temperatura. U svih naših ispitanika početna doza kabazitaksela bila je 25 mg/m^2 .

Naša populacija od 21 ispitanika unatoč malom broju bila je heterogena. Gotovo trećina bolesnika imala je visceralne presadnice što govori u prilog populaciji bolesnika velikog volumnog opterećenja i lošije prognoze općenito. U našoj kohorti bolesnika, kabazitaksel je primijenjen u prvoj liniji liječenja mKRRP nakon docetaksela koji je primijenjen u hormonski osjetljivoj fazi raka prostate ili u drugoj liniji liječenja mKRRP nakon primjene NHT (enzalutamid ili abirateron) u prvoj liniji liječenja, a nakon docetaksela koji je primijenjen u hormonski osjetljivoj fazi metastatske bolesti. Populacija ispitanika iz TROPIC studije bila je različita jer je docetaksel primjenjivan isključivo u KRRP što je tada bio standard, a rezultati studija s docetakselom u liječenju mHORP su stigli kasnije. Navedeno našu populaciju ispitanika čini drugačijom u odnosu na ispitanike iz TROPIC studije jer je indikacija primjene docetaksela bila različita. Trenutno ne postoje rezultati randomizirane studije koja je ispitivala kabazitaksel u liječenju mKRRP u bolesnika koji su docetaksel isključivo primili u hormonski osjetljivoj fazi bolesti, a kabazitaksel u prvoj odnosno drugoj liniji liječenja (ali nakon NHT), pa su rezultati našeg ispitivanja, bez obzira na malu kohortu ispitanika, stoga još značajniji. Postavlja se pitanje jesu li naši bolesnici trebali ponovnu inicijaciju docetaksela kao prve linije liječenja mKRRP. Ne postoje randomizirane studije koje su potvrdile uspješnost reinicijacije docetaksela u prvoj liniji mKRRP, a meta analiza retrospektivnih studija koje su istraživale ovu problematiku su pokazala da bi to imalo smisla u bolesnika koji nisu progredirali na docetaksel u mHORP barem 6 mjeseci (53). Medijan vremena od završetka liječenja docetakselom do početka liječenja kabazitakselom u našoj populaciji ispitanika iznosio je 10 mjeseci što govori u prilog da bi možda u dijela bolesnika koji su progredirali na docetaksel u mHORP nakon vremena duljeg od 6 mjeseci reinicijacija docetaksela rezultirala boljim ukupnim ishodom.

Zaključno, pokazali smo da liječenje kabazitakselom uz prednizon kod naše populacije ispitanika imalo lošije rezultate nego pivotalna TROPIC studija, ali da se protokol lako primjenjuje i da je lijek lako prihvatljiv i profil toksičnosti usporediv s onim zabilježenim u TROPIC studiji. Ograničenja ove studije mogu biti mala kohorta ispitanika, selekcionirani bolesnici s brзом progresijom bolesti, mali broj ordiniranih kasnijih linija liječenja. Unatoč lošijim rezultatima, kabazitaksel ostaje standardni oblik liječenja mKRRP u bolesnika koji su progredirali na prethodno liječenje docetakselom ili NHT. Vrlo vjerojatno, potrebna je i bolja selekcija bolesnika, a postoji potreba za analizom učinkovitosti kabazitaksela u svakodnevnoj kliničkoj praksi na većem broju bolesnika.

6. ZAKLJUČCI

1. Naše istraživanje je pokazalo lošije rezultate liječenja mKRRP-a kabazitakselom kod bolesnika liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u usporedbi s rezultatima pivotalne studije za kabazitaksel (TROPIC studija);
2. Protokol s kabazitakselom se lako primjenjuje i lijek posjeduje prihvatljiv profil toksičnosti;
3. Rezultati našeg ispitivanja, premda na maloj kohorti ispitanika, su značajni jer po prvi put opisuju učinkovitost kabazitaksela u mKRRP nakon primjene docetaksela u mHORP;
4. Kabazitaksel ostaje terapija izbora kod mKRRP-a u slučaju napredovanja raka prostate na prethodni docetaksel i NHT.

7. POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2001-2022. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. godine. 2021 [citirano 12. svibnja 2022.]. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44_2019.pdf
2. Globocan 2020. Cancer today [Internet]. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022 [citirano 24. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today/home>
3. Vrdoljak E, Lovasić IB, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 19-22, 26-9, 48-109, 189-96.
4. California protons [Internet]. San Diego: California Protons Cancer Therapy Center; Prevent prostate cancer. 2019 [citirano 12. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.californiaprotons.com/hr/prostate-cancer/causes-risk-factors-prevention/>
5. Šamija M. Rak prostate- najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. str. 12-4, 28-33, 126-30, 131-6.
6. World Cancer Research Fund International [Internet]. London: WCRFI; Prostate cancer statistics. [citirano 12. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/cancer-trends/prostate-cancer-statistics/>
7. Hrvatska liga protiv raka [Internet]. Zagreb: Hrvatska liga protiv raka; Rak prostate. [citirano 12. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://hlpr.hr/rak/vijest/rak-prostate>
8. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, Round AP. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: a population-based, case-control study. Br J Gen Pract. 2006;56:756–62.
9. Hemed [Internet]. Split: Placebo; Rak prostate. [citirano 13. svibnja 2022.]. Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/genitourinarne-bolesti/rak-spolnog-i-mokracnog-sustava/rak-prostate>
10. Brosman SA. Prostate-Specific Antigen Testing [Internet]. Medscape; 2020 [citirano 13. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/457394-overview>
11. European association of urology [Internet]. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2022. Prostate cancer [citirano 23. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/diagnostic-evaluation>

12. Brown LC, Hashim AU, Faria R, Bosaily AS, Gabe R, Kaplan RS i sur. Multiparametric MRI to improve detection of prostate cancer compared with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy alone: the PROMIS study. *Health Technol Assess.* 2018. 22:1-176.
13. Đorđević G, Štifter S, Štemberger C. Patohistološka dijagnostika karcinoma prostate. *Medicina Fluminensis.* 2017;53:255-8.
14. Šitum M, Gotovac J i sur. *Urologija.* 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. str. 131-7.
15. Prostate cancer version 3.2022. NCCN Guidelines [Internet]. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network; 2022 [citirano 15. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>
16. Posielski NM. Prostate cancer staging [Internet]. Medscape; 2020 [citirano 15. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2007051-overview>
17. National Cancer Institute [Internet]. NCI; 2011. NCI dictionaries- hormone-sensitive prostate cancer [citirano 15. svibnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/hormone-sensitive-prostate-cancer>
18. Urology care foundation [Internet]. Linthicum. American Urological Association; 2021. Advanced prostate cancer [citirano 15. svibnja 2022.]. Dostupno na: https://www.urologyhealth.org/urology-a-z/a/_advanced-prostate-cancer
19. Prostate cancer UK [Internet]. London; 2014. Active surveillance [citirano 28. svibnja 2022.]. Dostupno na: <http://prostatecanceruk.org/prostate-information/our-publications/publications/active-surveillance>
20. Sartor O, De Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K i sur. Lutetium-177–PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2021;385:1091–103.
21. Advanced stage prostate cancer version 2.2020. NCCN Guidelines for patients [Internet]. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network; 2022 [citirano 2.

lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/guidelines-for-patients/guidelines-for-patients-details?patientGuidelineId=50>

22. National library of medicine [Internet]. Bethesda: NLM; Pubchem- Mitoxantrone; [citirano 24. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mitoxantrone>

23. Anassi E, Ndefo AU. Sipuleucel-T (Provenge) Injection: the first immunotherapy agent (vaccine) for hormone-refractory prostate cancer. *P T.* 2011;36:197–202.

24. Spandonaro F, Angela D, Polistena B, Bruzzi P, Lacovelli R, Luccarini I i sur. Prevalence of prostate cancer at different clinical stages in Italy: Estimated burden of disease based on a modelling study. *Biology* 2021;10:210.

25. Kenrick NG, Smith S, Shamash J. Metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC): advances and treatment strategies in the first-line setting. *Oncol Ther.* 2020;8:209–30.

26. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY i sur. 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.

27. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M i sur. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:737-46.

28. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Malcom D, Mason FRCR i sur. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med.* 2017;377:338-51.

29. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R i sur. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:13-24.

30. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S i sur. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-31.
31. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A i sur. 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.
32. Fizazi K, Foulon S, Charles J, Roubaud G, McDermott R, Flechon A i sur. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2×2 factorial design. *Lancet*. 2022;399:1695-707.
33. Smith MR, Saad F, Hussain M, Sternberg CN, Fizazi K, Yamada KS i sur. ARASENS: A phase 3 trial of darolutamide in combination with docetaxel for men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer (mHSPC). *Annals of Oncol*. 2017;28:291-2.
34. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN i sur. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol*. 2021;79:150-8.
35. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S i sur. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46.
36. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Giorgi U, Penson DF i sur. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197-206.
37. Tannock IF, De Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN i sur. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
38. Evans CP, Higano CS, Keane T, Andriole G, Saad F, Iversen P i sur. The PREVAIL study: Primary outcomes by site and extent of baseline disease for enzalutamide-treated men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2016;70:675-83.

39. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K i sur. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
40. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L i sur. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
41. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, Molina, Logothetis CJ, De Souza P i sur. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
42. De Leeuw R, Berman-Booty LD, Schiewer MJ, Ciment SJ, Den RB, Dicker AP i sur. Novel actions of next-generation taxanes benefit advanced stages of prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21:795–807.
43. Nightingale G, Ryu J. Cabazitaxel (jevtana): a novel agent for metastatic castration-resistant prostate cancer. *P T.* 2012;37:440-8.
44. De Bona JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I i sur. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010;376:1147–54.
45. De Wit R, De Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wulfig C i sur. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2506-18.
46. Johns Hopkins medicine [Internet]. Johns Hopkins University; 2021. Prostate cancer prognosis [citirano 12. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/prostate-cancer/prostate-cancer-prognosis>
47. American Cancer Society [Internet]. Kennesaw: ACS; 2022. Survival rates for prostate cancer [citirano 12. lipnja 2022.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

48. Mottet N, Cornford P, Van den Berg RCN, Briers E, De Santis M, Gillessen S i sur. EAU - EANM - ESTRO -ESUR - ISUP – SIOG Guidelines on prostate cancer [Internet]. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2022 [citirano 11. srpnja 2022.]. Dostupno na: <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer>
49. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA i sur. Prostate cancer clinical trials working group. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the prostate cancer clinical trials working group. *J Clin Oncol.* 2008;26:1148-59.
50. Oxnard GR, Morris MJ, Hodi FS, Baker LH, Kris MG, Venook AP i sur. When progressive disease does not mean treatment failure: reconsidering the criteria for progression. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1534-41.
51. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009;45:228-47.
52. Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS, Géczi L, Ford D, Mourey L i sur. Phase III study comparing a reduced dose of cabazitaxel (20 mg/m²) and the currently approved dose (25 mg/m²) in postdocetaxel patients with metastatic castration-resistant prostate cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol.* 2017;35:3198-206.
53. Assi T, Rassy E, Farhat F, Kattan C i Kattan J. Docetaxel rechallenge in patients with metastatic prostate cancer: a comprehensive review. *Oncol Res Treat.* 2020;43:299-306.

8. SAŽETAK

Ciljevi: Primarni cilj diplomskog rada bio je utvrditi postoji li poboljšanje u ukupnom preživljenju (OS) i biokemijskom, radiološkom i kliničkom PFS-u mKRRP nakon terapije kabazitakselom.

Ispitanici i postupci: Retrospektivno smo obuhvatili 21 bolesnika s metastatskim kastracijskim rezistentnim rakom prostate koji su liječeni kabazitakselom u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju od srpnja 2017. do veljače 2022. godine. Bolesnici su primali kabazitaksel u dozi od 20 – 25mg/m² razrijeđen u 250 ml 0,9% NaCl intravenski u infuziji. Tijekom primjene kabazitaksela bolesnici su svakodnevno peroralno primali prednizon u dozi od 2x5 mg. Razmak između dva ciklusa kabazitaksela bio je 21 dan. Naše rezultate, odnosno OS, bPFS, rPFS i cPFS, smo usporedili s rezultatima pivotalne studije za primjenu kabazitaksela u ovoj indikaciji, TROPIC studije.

Rezultati: Ovim istraživanjem pokazali smo kako je medijan OS-a bolesnika s mKRRP liječenih kabazitakselom iznosio 7,8 mjeseci (raspon 1,37 – 19,67 mjeseci). Nadalje, medijan preživljenja od postavljanja dijagnoze metastatske bolesti iznosio je 31,8 mjeseci, dok je medijan preživljenja od početne dijagnoze raka prostate 32,8 mjeseci. Medijani bPFS, rPFS i cPFS iznosili su 2,0, 3,6 i 4,5 mjeseci.

Zaključci: Rezultati ove studije pokazuju da je kabazitaksel terapija izbora u bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim rakom prostate koji je progredirao tijekom terapije koja se temelji na docetakselu i novoj hormonskoj terapiji.

9. SUMMARY

Diploma thesis title: Cabazitaxel in treatment of metastatic castration resistant prostate cancer at the Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital of Split- retrospective study.

Objectives: The primary objective of this thesis was to determine whether there is an improvement in overall survival (OS) and biochemical, radiological and clinical PFS of metastatic castration-resistant prostate cancer after cabazitaxel therapy.

Patients and Methods: 21 patient with metastatic castration-resistant prostate cancer that have been treated with cabazitaxel at the Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital of Split during the period from July 2017 to February 2022 participated in this retrospective study. The patients received cabazitaxel in a dose of 20 - 25mg/m² diluted in 250 ml of 0.9% NaCl intravenously in infusion. During the administration of cabazitaxel, the patients received prednisone per day in a dose of 2x5 mg. The interval between two cabazitaxel cycles was 21 days. We compared our results, OS, bPFS, rPFS and cPFS, with the results of the pivotal study for the use of cabazitaxel in this indication, the TROPIC study.

Results: With this study, we showed that the median OS of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with cabazitaxel was 7.8 months (range 1.37 - 19.67 months). Furthermore, the median survival from the diagnosis of metastatic disease was 31.8 months, while the median survival from the initial diagnosis of prostate cancer was 32.8 months. Median bPFS, rPFS and cPFS were 2.0, 3.6 and 4.5 months.

Conclusion: Results of this study indicate that cabazitaxel is therapy of choice in patients for metastatic castration resistant prostate cancer with progression of prostate cancer during therapy based on docetaxel and novel hormonal therapy.