

# Docetaksel u liječenju hormonski osjetljivog raka prostate : retrospektivna analiza liječenja u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split 2015. - 2019. godine

---

Jozić, Tea

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:442487>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-01-03**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Jozić**

**DOCETAKSEL U LIJEČENJU HORMONSKI OSJETLJIVOG RAKA PROSTATE –  
RETROSPEKTIVNA ANALIZA LIJEČENJA U KLINICI ZA ONKOLOGIJU I  
RADIOTERAPIJ KBC-a SPLIT 2015. – 2019. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen**

**Split, listopad 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Tea Jozić**

**DOCETAKSEL U LIJEČENJU HORMONSKI OSJETLJIVOG RAKA PROSTATE –  
RETROSPEKTIVNA ANALIZA LIJEČENJA U KLINICI ZA ONKOLOGIJU I  
RADIOTERAPIJU KBC-a SPLIT 2015. – 2019. GODINE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**Izv. prof. dr. sc. Tomislav Omrčen**

**Split, listopad 2022.**

*Od srca se zahvaljujem svom cijenjenom mentoru, izv. prof. dr.sc. Tomislavu Omrčenu, na pruženoj prilici, strpljenju, izdvojenom vremenu i trudu te stručnom savjetovanju i vodstvu tijekom izrade ovog Diplomskog rada.*

*Posebnu zahvalu dugujem svojim najmilijima, obitelji, rodbini i prijateljima na pruženoj podršci, pomoći, savjetima i motivaciji tijekom studija. Bez vas ne bih uspjela.*

*I na kraju... Hvala Najmilijem, što je 'svojim svjetlom rastjerao sve moje tmine' i izveo me na pravi put.*

*Ovaj diplomski rad posvećujem svome ocu, dr. Ivici Joziću, spec. anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja. Hvala ti na tome što si u meni pobudio interes za medicinu, poticao me da budem ustrajna i marljiva u učenju i radu, pružio mi pomoć kada mi je bilo najteže, vjerovao u mene kad sam ja sama digla ruke od sebe. Bio si mi oduvijek primjer istinskog i pravog življenja liječničkog poziva. Ali prije svega, najvažnija životna lekcija koju si mi prenio je ona koja mi je i u konačnici i spasila život – 'oprosti sebi ako u bolesti i nevolji padneš, prava veličina čovjeka leži u tome da se ustaneš te polako pužući i šepajući prohodaš sve dok opet ne budeš mogla trčati, a tada ćeš ponovno moći sve.' Obećavam ti, dragi tata, truditi ću se dati ovom svijetu najbolje od sebe, upravo onako kako i ti svaki dan radiš.*

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Rak prostate .....	2
1.1.1. Epidemiologija.....	2
1.1.2. Etiologija.....	3
1.1.3. Prevencija.....	5
1.1.4. Klinička slika .....	5
1.1.5. Dijagnostika .....	6
1.1.6. Patohistologija.....	8
1.1.7. Stadiji bolesti .....	10
1.1.8. Uznapredovali rak prostate .....	15
1.1.9. Liječenje.....	16
1.1.10. Prognoza .....	25
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	28
3. ISPITANICI I POSTUPCI .....	30
3.1. Etička načela.....	31
3.2. Ispitanici .....	31
3.3. Postupci .....	31
3.3.1. Mjesto istraživanja .....	32
3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka .....	32
3.5. Statistička obrada podataka .....	32
4. REZULTATI.....	33
5. RASPRAVA.....	37
6. ZAKLJUČCI .....	40
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	42
8. SAŽETAK.....	48
9. SUMMARY .....	50
10. ŽIVOTOPIS .....	52

## **POPIS KRATICA**

- ADT** – Terapija deprivacije androgena
- AJCC** – Američki združeni odbor za rak
- ALT** – Alanin aminotransferaza
- AR** – Androgeni receptor
- ARTA** – Antagonisti androgenih receptora
- AST**- Aspartat aminotransferaza
- BMI** – Indeks tjelesne mase
- CI** – Interval pouzdanosti
- CR** – Kastracijski rezistentan
- CRPC** -Kastracijski razistentni rak prostate
- CT** – Kompjuterizirana tomografija
- DCE** - Dinamičko kontrastno pojačano oslikavanje
- DNA** – Deoksiribonukleinska kiselina
- DRP** – Digitorektalni pregled
- DWI** – Difuzijski ponderirana slika
- EBRT** – Brahiterapija (vanjska radioterapija)
- ECOG** - Eastern Cooperative Oncology Group
- FDA** – Američka agencija za hranu i lijekove
- FDA** – Američka agencija za hranu i lijekove
- FFS** – Preživljenje bez relapsa
- fPSA** – Slobodni prostata specifični antigen
- GM-CSF** – Faktor stimulacije kolonija granulocita-makrofaga
- GnRH** - Gonadotropin oslobađajući hormon
- IGF** – Inzulinu sličan faktor rasta
- LHRH** – Agonisti luteinizirajućeg hormona
- mCRPC** - Metastatski kastracijski razistentni rak prostate
- mHSPC** - Metastatski hormonski osjetljiv rak prostate
- mpMRI** – Multiparametrijska magnetna rezonanca

**MR** – Magnetna rezonanca

**NCCN** - Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak

**NCI** – Nacionalni institut za rak

**nmCRPC** - Nemetastatski kastracijski razistentni rak prostate

**OS** – Ukupno preživljenje

**PAP** – Prostatična kisela fosfataza

**PARP** – Poliadenozindifosfat riboza polimeraza

**PET-CT** - Pozitronska emisijska tomografija - računalna tomografija

**PI-RADS** - Sustav za izvještavanje i podatke o slikama prostate

**PSA** – Prostata specifični antigen

**PSA DT**- Vrijeme udvostručenja prostate specifičnog antigena

**PSMA** – Prostata specifičan membranski antigen

**PTEN** - Homolog fosfataze i tenzina

**RANK** – Ključni posrednik resorpcije kostiju

**RR** – Relativni rizik

**SEER** - Nadzor, epidemiologija i krajnji rezultati (baza podataka)

**TNM** – Međunarodna klasifikacija zloćudnih bolesti

**tPSA** – Ukupni prostata specifični antigen

**TRUS** – Transrektalni ultrazvuk

## **1. UVOD**



## **1.1. Rak prostate**

### **1.1.1. Epidemiologija**

Rak prostate najčešći je zloćudni tumor u muškaraca (1). Prema statistici GLOBOCAN-a predstavljenoj za 2020. godinu, zabilježeno je 1 414 259 slučajeva novooboljelih u svijetu, što je činilo 14,1% svih sijela raka u muškaraca (2). Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 2019. godine u Republici Hrvatskoj je stopa učestalosti raka prostate iznosila 138,6/100 000 stanovnika, s ukupno 2731 novooboljelim muškarcem. Od toga je 231 novi slučaj zabilježen u Splitsko-dalmatinskoj županiji. Navedene godine je stopa smrtnosti iznosila 41,6/100 000 stanovnika, s ukupno 807 preminulih (3). Rak prostate je rijedak u muškaraca mlađih od 40 godina. Stopa učestalosti raka prostate dramatično raste nakon 55 godina života, prateći sličan trend kao i drugi epitelni karcinomi, a vrhunac doseže oko 80. godine. Ovaj trend je vidljiv u globalnim stopama raka prostate, kako u nisko tako i u visoko razvijenim regijama svijeta. Učestalost raka prostate je značajna poradi svoje znatne varijabilnosti na globalnoj razini. Rak prostate osobito je čest u razvijenim zemljama. Izgledi za dijagnozu raka prostate u dobi od 79 godina su 1:47 u zemljama s niskim do srednjim sociodemografskim indeksom, u usporedbi s 1:6 u zemljama s visokim sociodemografskim indeksom. Postoji razlika od 40 puta u dobno prilagođenim stopama učestalosti između muškaraca s najvišom (Afroamerikanci u Sjedinjenim Državama) i najnižom (Azijati koji žive u svojim matičnim zemljama) učestalošću. Porast učestalosti raka prostate, posebice u zapadnim zemljama može se zahvaliti i probiru, za prostatu specifičnim antigenom (PSA) kojim se otkrivaju bolesnici u najranijim stadijima bolesti. Međutim, dokazi o zemljopisnoj varijaciji u učestalosti raka prostate prije uvođenja PSA probira naglašavaju potencijalnu ulogu čimbenika načina života u riziku od razvoja bolesti. Nadalje, dokazi iz studija migracije podupiru ulogu čimbenika životnog stila. Na primjer, učestalost raka prostate i stope smrtnosti povećavaju se među muškarcima koji migriraju iz niskorizičnih (npr. Azija) u visokorizične (npr. Sjedinjene Američke Države) zemlje u usporedbi s onima u njihovim domovinama, iako stope ostaju ispod stopa zemalja u koje su migrirali (1, 4).

### 1.1.2. Etiologija

Dokazani čimbenici rizika za nastanak raka prostate, osim dobi, jesu rasa (visoka učestalost u zemljama sjeverne Europe i Sjeverne Amerike, posebno u Afroamerikanaca, niska u zemljama Dalekog istoka) i utjecaj androgena. Rak prostate rijetko se pojavljuje u muškaraca koji su bili kastrirani prije puberteta te u muškaraca koji boluju od deficita enzima 5 $\alpha$  reduktaze (1). Postoje čvrsti dokazi iz obiteljskih studija da obiteljska povijest raka prostate utječe na rizik od razvoja raka prostate. U usporedbi s muškarcima bez pozitivne obiteljske anamneze, muškarci čiji otac ili brat imaju dijagnozu raka prostate imaju dva do tri puta veći rizik od pojave raka, a on je gotovo deveterostruko veći za muškarce s obje navedene karakteristike. Dokazi iz studija blizanaca pokazuju da velik dio obiteljskog nakupljanja raka prostate proizlazi iz zajedničkih genetskih čimbenika, s visokom procjenom nasljednosti od 57% (4). Od ukupnog broja, barem 5 – 10% slučajeva raka prostate povezuje se s genetičkim čimbenicima (1). Sumnja se da kao čimbenici rizika mogu djelovati i neki čimbenici okoliša (rad u nuklearnoj ili drvnoj industriji, u vatrogasaca, izloženost metalima poput kadmija kao i policikličkim aromatskim ugljikovodicima) te prehrana bogata mastima, mesom, mlijekom, kalcijem, a siromašna povrćem i voćem te vitaminom A. Pokazan je i nešto veći rizik obolijevanja od raka prostate u bolesnika koji su vazektomirani, ali nije dokazana uzročna veza. Odnos između tjelesne mase i učestalosti raka prostate složen je i opsežno je proučavan. Pretilost je povezana s povećanim rizikom od smrtnosti i recidiva raka prostate. U meta-analizi šest studija muškaraca s rakom prostate nakon postavljanja dijagnoze, povećanje indeksa tjelesne mase (BMI) od 5 kg/m<sup>2</sup> bilo je povezano s 20% (RR 1,20, 95% CI: 0,99–1,46) većim rizikom od smrti od raka prostate (4). Slična povezanost primijećena je za rizik od biokemijskog recidiva bolesti. Među bolesnicima s rakom prostate, muškarci koji su izgubili na težini u razdoblju od neposredno prije do nakon postavljanja dijagnoze raka prostate imali su sugestivno niži rizik od recidiva bolesti, dok je debljanje bilo pozitivno povezano s recidivom i nakon prostatektomije. Postoje vjerojatni dokazi da tjelesna visina može povećati rizik od ukupne pojavnosti raka prostate, kao i čvrsti dokazi za veći rizik od uznapredovale bolesti. Meta-analiza 58 studija otkrila je relativni rizik od 1,09 (95% CI: 1,06-1,12) za ukupni rak prostate i 1,12 (95% CI: 1,05-1,19) za uznapredovali rak prostate po 10 cm tjelesne visine (4). Iako visina nije faktor rizika koji se može mijenjati, njezina uloga u raku prostate pruža uvid u temeljnu biologiju ove bolesti. Potencijalno objašnjenje ove povezanosti je da visina postignuta u odrasloj dobi odražava izloženost hormonima rasta

u ranoj životnoj dobi kao što je inzulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1). Veličina pri rođenju nije povezana s rizikom od raka prostate, što dodatno sugerira da bi etiološki važno vremensko razdoblje moglo biti tijekom puberteta kada prostata prolazi kroz sazrijevanje i brzi rast. Dokazi iz prospektivnih kohortnih studija pokazali su umjerenu inverznu povezanost između tjelesne aktivnosti i rizika od uznapredovalog i smrtonosnog raka prostate. Među muškarcima kojima je dijagnosticiran rak prostate, tjelesna aktivnost je bila povezana s boljim preživljavanjem i smanjenom progresijom raka prostate. Studija na 2705 muškaraca s rakom prostate otkrila je da su oni koji intenzivno vježbaju najmanje 3 sata tjedno imali 61% manji rizik od smrtnosti specifične za rak prostate u usporedbi s onima koji su intenzivno vježbali manje od 1 sata tjedno (RR 0,4, 95% CI: 0,2–0,8) (4). Mehanizam kroz koji tjelesna aktivnost može utjecati na rizik od raka prostate je još uvijek nejasan, ali se pretpostavlja da djeluje kroz promjene u razinama spolnih hormona, protuupalnih citokina ili IGF signalnih puteva. Uloga pušenja u nastanku raka, uključujući rak prostate, ima veliki javnozdravstveni značaj. Posljednje izvješće 'U.S. Surgeon General-a' iz 2014. zaključuje da postoje 'sugestivni' dokazi da pušenje povećava rizik od smrti od raka prostate, kao i rizik od bolesti u uznapredovalom stadiju i manje diferenciranog raka (Ministarstvo zdravstva i socijalne zaštite SAD-a 2014.). Postoje dosljedni dokazi lošijih ishoda među pušačima u usporedbi s nepušačima kod bolesnika s rakom prostate liječenih zračenjem, terapijom deprivacije androgena (ADT) i radikalnom prostatektomijom. Biološka osnova za povezanost između pušenja i rizika za razvoj te smrtnosti od raka prostate ostaje nejasna. Predloženo je nekoliko potencijalnih mehanizama, uključujući poticanje rasta tumora putem kancerogenih tvari sadržanih u duhanskom dimu, promjene u razinama testosterona te epigenetskih učinaka i ostalih učinaka izazvanih nikotinom (1, 4). U većini provedenih epidemioloških studija unos kalcija je pokazao utjecaj na razvoj raka prostate. Mliječni proizvodi glavni su izvor kalcija u prehrani, a visok unos mliječnih proizvoda pozitivno je povezan s rizikom od razvoja raka prostate. U meta-analizi, RR po porciji za sve mliječne proizvode bio je 1,11 (95% CI: 1,03-1,19), za mlijeko 1,06 (95% CI: 0,91-1,23), a za sir 1,11 (95% CI: 0,99- 1,25). Razine kalcija u serumu i rizik od raka prostate ispitivani su u nekoliko prospektivnih studija (4). Visoke razine kalcija u serumu bile su povezane s većim rizikom od fatalnog raka prostate u studijama Nacionalne ankete o ispitivanju zdravlja i prehrane (NHANES), s RR od 2,68 (95% CI: 1,02–6,99) (4). Potencijalni mehanizam koji leži u osnovi povezanosti raka prostate s unosom kalcija je kroz suzbijanje

cirkulirajućih razina dihidroksivitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D), bioaktivnijeg metabolita vitamina D. Većina vitamina D dolazi iz endogene proizvodnje u koži kao rezultat izlaganja suncu, dok su izvori iz prehrane sekundarni. Iako je 1,25(OH)<sub>2</sub>D biološki najaktivniji oblik, 25(OH)D se nalazi u višim koncentracijama i može biti snažan pokazatelj izloženosti suncu i prehrani. Mliječni protein je također povezan s povećanim razinama IGF-a u cirkulaciji, što je povezano s uznapredovalim rakom prostate. Studije koje su ispitivale vitamin D kroz prehranu ili suplemente općenito nisu pronašle povezanost s rizikom od razvoja raka prostate (4). Studije koje su koristile preddijagnostiku cirkulirajućeg vitamina D prilično su mješovite u pogledu ukupnog rizika, ne nalazeći nikakvu povezanost (4). Drugi dokazi ukazuju na ulogu vitamina D u napredovanju raka prostate. Naslijeđene genetske varijante u putu vitamina D, koje mogu utjecati na metabolizam ili unos, povezane su s povećanim rizikom od recidiva i smrtnosti od raka prostate. Zasad, uloga vitamina D u nastanku i progresiji raka prostate nije do kraja rasvijetljena. Provođenjem više pretkliničkih i opservacijskih studija primjećeno je da prehrana, tjelovježba i intervencije u načinu života mogu igrati ulogu u ublažavanju progresije bolesti, smrtnosti i ukupnog opterećenja bolešću za uznapredovali rak prostate. Povećani unos povrća i voća, smanjeni unos crvenog mesa i zasićenih masnih kiselina te povećana tjelovježba potencijalno su povezani sa smanjenim rizikom od pojave bolesti i povećanjem preživljenja bez progresije, specifičnog za rak prostate i kao i ukupnog preživljenja (5).

### **1.1.3. Prevencija**

Nacionalni institut za rak SAD-a preporučuje minimalno pet obroka povrća i voća na dan te hranu bogatu fitoestrogenima, bez pesticida i izbjegavanje alkohola. Hrana bogata betakarotenom (razno voće i povrće), likopenom (rajčice) te vitaminima A, C i E mogla bi imati protektivni učinak na razvoj raka prostate. Osim toga, postoje dokazi da umjerena konzumacija hrane, smanjenje konzumacije mliječnih proizvoda i azijska ili mediteranska prehrana ne samo da mogu spriječiti rak prostate, već također imaju dodatne korisne učinke na opće zdravlje (1, 6).

### **1.1.4. Klinička slika**

Klinička slika raka prostate ovisi o stupnju proširenosti bolesti. Kod lokalizirane bolesti pojavljuju se poremećaji mokrenja: učestalo mokrenje, urgencija, oslabljeni mlaz

urina, oklijevanje prilikom mokrenja, osjećaj nepotpunog pražnjenja mjehura te nikturija. Rak prostate može se lokalno proširiti u područje mokraćnog mjehura, mokraćne cijevi te sjemenih mjehurića, što se očituje simptomima kao što su bol u području međice, tenezmi, inkontinencija, impotencija, hematospermija te bol u slabinama i anurija kao posljedica opstrukcije mokraćovoda. Rak prostate može metastazirati u opturatorne, hipogastrične i vanjske ilijakalne limfne čvorove, a preko periprostatičnih i presakralnih vena u kosti. Koštane presadnice su najčešće sjelo diseminacije raka prostate. Bolesnici se mogu prezentirati bolovima u kostima, prijelomima patološki izmjenjenih kostiju, hiperkalcijemijom te čak i paraplegijom u težim slučajevima. Limfedem nogu može nastati poradi opstrukcije limfnih puteva u maloj zdjelici. Ostali znakovi proširene bolesti su anemija, uremija, gubitak na tjelesnoj masi te kronični umor. Međutim, velika većina muškaraca s rakom prostate nema nikakve simptome, a njihovi se tumori otkriju slučajno, rutinskim testiranjem (1, 7).

#### **1.1.5. Dijagnostika**

Osim uzimanja onkološke anamneze i statusa te laboratorijskih pretraga (obavezno uključuju određivanje alkalne fosfataze i serumskog kalcija) u dijagnostici tumora i procjeni proširenosti bolesti služimo se digitorektalnim pregledom (DRP), transrektalnim ultrazvukom (TRUS), i određivanjem PSA (prostata specifični antigen) u serumu. Iako je osnova fizikalnog pregleda, nije dokazano da DRP poboljšava morbiditet ili mortalitet bolesnika, a njegova točnost ovisi o samom liječniku koji ga izvodi, uz lošu ponovljivost nalaza čak i među obučanim kliničarima. Može se očekivati da će se u oko 3-6% pregleda pronaći abnormalni rezultati koji pobuđuju sumnju na rak (otvrdnuće odnosno nodularnost žlijezde) (7). Prediktivna vrijednost pretrage značajno varira s dobi bolesnika, obiteljskom poviješću raka prostate i koncentracijom PSA u serumu. Izazov kod testiranja samo DRP je taj što će više od polovice muškaraca s rakom prostate otkrivenim ovom tehnikom imati bolest izvan žlijezde u trenutku dijagnoze. Među muškarcima s niskim vrijednostima PSA (<4,0 ng/ml), pozitivna prediktivna vrijednost abnormalnog rezultata DRP-a je niska, što rezultira nepotrebnim biopsijama prostate (7). Mnogi tumori otkriveni na ovaj način su mali, pronađeni slučajno i upitnog kliničkog značaja. Uznemirujući simptomi od strane donjeg urinarnog trakta zbog benigne opstrukcije prostate česti su kod starijih muškaraca, te rezultiraju povećanom koncentracijom PSA, ali ne povećavaju rizik od razvoja raka prostate (1, 7).

PSA se stvara da bi razrijedio sjeme u sjemenom koagulu i tako omogućio spermatozoidima slobodno plivanje, a čini se da sudjeluje i u omekšavanju cervikalne sluzi čime se olakšava prodor spermatozoida. Određivanje vrijednosti PSA kao metode probira ranog otkrivanja raka prostate ispitivana je u nekoliko kliničkih ispitivanja. Od raznih organizacija, samo Američko društvo za rak i Američko urološko društvo preporučuju probir raka prostate u obliku godišnjega DRP i PSA-testa od 50. godine života (u rizičnih skupina poput Afroamerikanaca i u osoba s pozitivnom obiteljskom anamnezom probir bi trebao početi i ranije, od 40. do 45. godine života) (1). Normalna vrijednost serumskog PSA iznosi 0-4 ng/ml (1). Povišene koncentracije povezuju se s rakom prostate, ali i s povećanjem, infekcijom ili upalom prostate. PSA testiranje otkriva više karcinoma u ranijim fazama i manje veličine nego DRP. Granična vrijednost od 4,0 ng/ml za normalne razine PSA predložena je kao optimalna za postizanje ravnoteže između otkrivanja raka i izbjegavanja nepotrebnih dodatnih procjena (7). Međutim, niže razine otkrivene su kod mnogih vrsta raka, uključujući agresivne tumore visokoga gradusa. Kategoriziranje rezultata PSA kao normalnih ili abnormalnih ne procjenjuje adekvatno rizik od raka prostate. Vrijednosti PSA, rezultati DRP, obiteljska anamneza, dob, etničko podrijetlo i rezultati prethodnih biopsija prostate predviđaju rizik od raka prostate i rizik od razvoja bolesti visokog stupnja. Osim apsolutne vrijednosti PSA kod postavljanja dijagnoze raka prostate uzima se u obzir i omjer vrijednosti ukupnog i slobodnog PSA tj. fPSA/tPSA. Ako je taj omjer niži od 0,18 (18%), tada se povećava vjerojatnost raka prostate. Kratko vrijeme udvostručenja vrijednosti PSA (kraće od 3 do 6 mjeseci) može ukazati na agresivnost bolesti te je pokazatelj loše prognoze, posebno u bolesnika s relapsom bolesti nakon primjene radikalnog lokalnog liječenja (1). Konačna se dijagnoza postavlja patohistološkom potvrdom raka prostate nakon TRUS biopsije i patološke analize dobivenog uzorka tkiva. Rak prostate može se pojaviti kao hipoehogena lezija na konvencionalnom B-modu TRUS-a; međutim, ovo je nespecifičan nalaz. Velika prospektivna studija nije pronašla značajnu razliku u detekciji raka prostate iz bioptata bolesnika sa ili bez hipoehogenih lezija (25,5% naspram 25,4%) (8). Ovo ukazuje da hipoehogena lezija sama po sebi nije povezana s povećanjem prevalencije raka i da sam TRUS B-mode nije alat pogodan u dijagnostici raka prostate. Unatoč tome, služi vitalnoj svrsi u vizualiziranju prostate kako bi se izvršile biopsije. Za procjenu proširenosti bolesti služimo se kompjuteriziranom tomografijom (CT), magnetnom rezonancom (MR, uključujući tzv. multiparametrijsku MR i scintigrafijom skeleta. Europsko društvo

za urogenitalnu radiologiju preporučuje da multiparametrijska MR za otkrivanje raka prostate uključuje kombinaciju T2 ponderiranih slika visoke rezolucije i najmanje dvije funkcionalne MRI tehnike; difuzijska ponderirana slika (DWI) i dinamičko kontrastno pojačano oslikavanje (DCE). Rak prostate obično se manifestira kao okrugli fokus niskog intenziteta signala na T2-ponderiranoj MRI, visok intenzitet signala na DWI pri visokim b-vrijednostima i klasično pokazuje rano pojačanje na DCE-MRI. Sustav za izvještavanje i podatke o slikama prostate (PI-RADS) pruža strukturirani način za informiranje o svakoj leziji dodjeljivanjem bodova između 1 i 5 koji predviđa njezinu vjerojatnost da bude klinički značajan rak prostate; pri čemu 5 ukazuje na vrlo visoku vjerojatnost prisutnosti klinički značajnog raka prostate. Pozitronska emisijska tomografija s kompjuteriziranom tomografijom (PET-CT) s kolinom rabi se u bolesnika s povišenim vrijednostima PSA, a bez poznatog sijela presadnica ili relapsa bolesti. U bolesnika s biokemijskim povratom bolesti pokazalo se da korištenje (68)Ga-PSMA-PET-a povećava detekciju sijela presadnica, čak i pri niskim vrijednostima PSA u serumu, u usporedbi sa standardnim metodama ili PET-CT-om s kolinom (1, 8).

#### **1.1.6. Patohistologija**

Konačna se dijagnoza raka prostate postavlja patohistološkom potvrdom nakon TRUS biopsije i patološke analize dobivenog uzorka tkiva. Patohistološki, najčešće je riječ o adenokarcinomu podrijetlom iz acinarnih stanica prostate, a rijetko su u pitanju rak urotela, rabdomiosarkom ili leiomiosarkom. Intraduktalna neoplazija prostate oblik je displazije iz kojeg se može razviti rak prostate. Prijavljena učestalost intraduktalne neoplazije prostate varira između studija, što ovisi o čimbenicima kao što su vrsta patohistoloških uzoraka za procjenu, kriteriji korišteni za identifikaciju intraduktalnog karcinoma prostate i karakteristike ispitivane skupine. Iako je većina patologa prihvatila da intraduktalna neoplazija predstavlja invazivni adenokarcinom koji prodire u inače benigni kanalni/acinarni sustav, to je u vrlo malo slučajeva u biti prekursorska lezija. Na primjer, intraduktalna neoplazija prostate može biti prisutna u prostati bez ikakvog invazivnog karcinoma, ili može biti prisutna izvan invazivnog karcinoma (9). Analizom bioptata se određuje stupanj diferencijacije raka prostate koji se izražava kao Gleasonov stupanj ili zbroj (1). Gleasonov zbroj primarni je inicijalni histološki alat za procjenu koji se koristi za ocjenjivanje zloćudnih bolesti prostate i dokazano ima značajnu prognostičku vrijednost. Naime, budući da rak prostate pokazuje heterogenost stupnja

diferencijacije unutar tkiva, definirano je pet stupnjeva diferenciranosti adenokarcinoma prostate prema Gleasonu. Gleasonov zbroj prvenstveno se temelji na arhitekturi ili rasporedu malignih stanica unutar tkiva tumora, kao i na drugim čimbenicima kao što je stupanj diferencijacije tumora. Budući da je prostata žljezda, što je mikroskopski izgled manje žljezdast, to je Gleasonov stupanj viši, u rasponu od 1 do najviše 5. Gleasonov stupanj 1 predstavljao bi gotovo normalno žljezdasto tkivo prostate, dok Gleasonov stupanj 5 ne bi pokazivao nikakve značajke žlijezde uopće; samo nakupine abnormalnih stanica. Gleasonov zbroj uvijek je zbroj dvaju brojeva. Ova dva broja predstavljaju Gleasonov stupanj prevladavajućeg patohistološkog uzorka unutar tumorskog tkiva koji se dodaje stupnju sljedećeg najčešćeg uzorka. Ako je prisutna samo jedna Gleason ocjena, tada se taj broj udvostručuje. Obično se Gleasonov zbroj izražava kao jednadžba, npr.  $3+4=7$ . U ovom primjeru, prevladavajuća ocjena je obrazac 3, sekundarna ocjena bi bila obrazac 4, a Gleasonov rezultat ili zbroj bi bio 7. Ako je prevladavajući obrazac ocjena 4, to bi bilo napisano kao  $4+3=7$  i predstavljalo bi viši ukupni Gleasonov rezultat i agresivniji stupanj zloćudnosti iako bi ukupni 'score' i dalje bio 7. Ako bi postojao treći obrazac višeg stupnja, ovaj bi broj zamijenio broj uzorka sekundarnog stupnja. Gleasonov rezultat manji od 6 obično ukazuje na indolentni rak za koji je manje vjerojatno da će biti klinički značajan. Rezultati od 8 ili više općenito su povezani sa slabo diferenciranim tumorima s lošijom prognozom. 2014. godine, konferencija Međunarodnog društva za urološku patologiju preporučila je neke promjene u Gleasonovom sustavu bodovanja. Preporuka je dodavanje postotka Gleasonovog uzorka 4 kao i uzorka 5 kao novih stupnjeva raka prostate na temelju Gleasonovog rezultata. Ove ocjene bi uključivale sve Gleason rezultate od 6 ili manje u I. stupanj, Gleason  $3+4=7$  u II. stupanj, Gleason  $4+3=7$  u III. stupanj, Gleason  $4+4=8$  u IV. stupanj i sve Gleason 9 i 10 u V. stupanj. Međutim, unatoč ovom napretku i smjernicama, i dalje postoji značajna razlika u Gleasonovom ocjenjivanju, čak između iskusnim patolozima. Gleasonov sustav bodovanja prikazan je u Tablici 1. Kompjuterizirane programske analize postoje kako bi pomogle standardizirati Gleason ocjenjivanje, ali tek postaju komercijalno dostupne. Ovi napredni programi koriste razne kombinacije logičkih sklopova i drugih naprednih tehnologija umjetne inteligencije. Namijenjeni su kao pomoćni alat patolozima u ocjenjivanju, pružajući standardiziraniji pristup histološkoj klasifikaciji raka prostate. Time je olakšana objektivizacija njihovih nalaza (10). Ova se klasifikacija odnosi na adenokarcinome i skvamozne karcinome, ali ne i na sarkom ili karcinom prijelaznih stanica (urotel) prostate. Pridjevi koji opisuju



histološke varijante adenokarcinoma prostate uključuju mucinozni, karcinom prstenastih stanica, duktalni i neuroendokrini, uključujući karcinom malih stanica. Uvijek mora postojati histološka potvrda bolesti (11).

**Tablica 1.** Gleasonov sustav

Gradusna skupina	Gleasonov zbroj	Gleasonov uzorak
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4, 3+5, 5+3
5	9 ili 10	4+5, 5+4, 5+5

### 1.1.7. Stadiji bolesti

Zbog odgovarajućeg izbora terapije te prognoze bolesnika potrebna je što točnija procjena proširenosti bolesti. Procjenu proširenosti bolesti najčešće izražavamo TNM (od eng. *Tumor, Nodes, Metastasis*) klasifikacijom Američkog združenog komiteta za rak (American Joint Committee on Cancer, AJCC) (1). TNM klasifikacija je sustav za klasifikaciju malignih bolesti. Primarno se koristi pri klasifikaciji solidnih tumora i kao pomoć u prognostičkom određivanju stadija raka. Standardni sustav klasifikacije olakšava komunikaciju konzilijarnog tima i omogućuje bolju razmjenu informacija kao i populacijska istraživanja. Sustav se temelji na procjeni tumora, regionalnih limfnih čvorova i udaljenih presadnica, kao što je detaljno opisano u nastavku.

T - Tumor. Koristi se za opisivanje veličine primarnog tumora i njegove invazije u susjedna tkiva. T0 označava da nema dokaza o tumoru, dok se T1-T4 koriste za identifikaciju veličine i proširenosti tumora, s progresivnim povećanjem i invazivnošću od T1 do T4. Tx se koristi kada se tumor ne može procijeniti.

N - Čvorovi. Koristi se za opisivanje zahvaćenosti regionalnih limfnih čvorova tumorom. Limfni čvorovi funkcioniraju kao biološki filtri, budući da se tekućina iz tjelesnih tkiva apsorbira u limfne kapilare i teče u limfne čvorove.

N0 označava da nema širenja tumora u regionalne limfne čvorove, dok N1-N3 označava određeni stupanj širenja tumora prema limfnim čvorovima, s progresivnim distalnim širenjem od N1 do N3. Nx se koristi kada se limfni čvorovi ne mogu procijeniti.

M – Metastaze. Koristi se za prepoznavanje prisutnosti udaljenih presadnica primarnog tumora. Presadnice, odnosno metastaze, označavaju širenje tumora izvan regionalnih limfnih čvorova. Tumor se klasificira kao M0 ako nema udaljenih presadnica i M1 ako postoje dokazi o udaljenim presadnicama.

Ova se klasifikacija može dodatno podijeliti na temelju specifičnog tumora kako bi se pružile detaljnije informacije o istome (12). Klinički stadij raka prostate izveden je iz TNM sustava Američkog združenog odbora za rak (AJCC) kao što je prikazano u Tablici 2. Stratifikacija rizika temelji se na kliničkom stadiju bolesti kao i na sljedećim parametrima prisutnima prije početka liječenja: nalazima digitorektalnog pregleda (DRP), vrijednosti prostata-specifičnog antigena (PSA), nalazima bioptata te rezultatima slikovnih studija. Patološki stadij se određuje nakon prostatektomije i ovisi o čimbenicima kao što su opterećenje tumorom, status kirurških rubova, ekstrakapsularna bolest i zahvaćenost sjemenih mjehurića te zdjelčnih limfnih čvorova. Patološki stadij točnija je mjera proširenosti bolesti i omogućuje bolje predviđanje ishoda iste (13).

**Tablica 2. TNM klasifikacija raka prostate**

---

**Klinički T (cT)**

---

T	Primarni tumor
TX	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Primarni tumor se ne može dokazati
T1	Klinički neprimjetan tumor koji se ne palpira
T1a	Slučajni histološki nalaz tumora u 5% ili manje reseciranog tkiva
T1b	Slučajni histološki nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva
T1c	Tumor identificiran biopsijom iglom pronađen na jednoj ili obje strane, ali se ne pipa
T2	Tumor je palpabilan i ograničen unutar prostate
T2a	Tumor zahvaća polovicu jedne strane ili manje
T2b	Tumor zahvaća više od polovice jedne strane, ali ne obje strane
T2c	Tumor zahvaća obje strane
T3	Ekstraprostatični tumor koji nije fiksiran ili ne zahvaća susjedne strukture
T3a	Ekstraprostatično širenje (jednostrano ili obostrano)
T3b	Tumor zahvaća sjemeni mjehurić/e
T4	Tumor je fiksiran ili zahvaća susjedne strukture osim sjemenih mjehurića kao što su vanjski sfinkter, rektum, mokraćni mjehur, mišići levatori i/ili stijenka zdjelice

---

---

**Patološki T (pT)**

---

T	Primarni tumor
T2	Ograničen na organ
T3	Ekstraprostatično širenje
T3a	Ekstraprostatično širenje (jednostrano ili obostrano) ili mikroskopsko zahvaćanje vrata mokraćnog mjehura
T3b	Tumor zahvaća sjemeni mjehurić/e
T4	Tumor je fiksiran ili zahvaća susjedne strukture osim sjemenih mjehurića kao što su vanjski sfinkter, rektum, mokraćni mjehur, mišići levatori i/ili stijenka zdjelice
N	Regionalni limfni čvorovi
NX	Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova se ne može odrediti
N0	Nema pozitivnih regionalnih čvorova
N1	Presadnice u regionalnom čvoru/čvorovima
M	Udaljene presadnice
M0	Nema udaljenih presadnica
M1	Udaljene presadnice
M1a	Neregionalni limfni čvor/čvorovi
M1b	Kost/i
M1c	Drugo mjesto/mjesta sa ili bez zahvaćenosti kostiju

---

Kada je prisutno više od jednog mjesta presadnica, koristi se najuznapredovalija kategorija. To je M1c.

**Tablica 3.** Prognostičke skupine Američkog združenog odbora za rak (AJCC)

<b>Skupina</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>	<b>PSA(ng/ml)</b>	<b>Gradus</b>
Stadij I	cT1a-c	N0	M0	PSA<10	1
	cT2a	N0	M0	PSA<10	1
	pT2	N0	M0	PSA<10	1
Stadij IIA	cT1a-c	N0	M0	PSA $\geq$ 10<20	1
	cT2a	N0	M0	PSA $\geq$ 10<20	1
	pT2	N0	M0	PSA $\geq$ 10<20	1
	cT2b	N0	M0	PSA<20	1
	cT2c	N0	M0	PSA<20	1
Stadij IIB	T1-T2	N0	M0	PSA<20	2
Stadij IIC	T1-T2	N0	M0	PSA<20	3
	T1-T2	N0	M0	PSA<20	4
Stadij IIIA	T1-T2	N0	M0	PSA<20	1-4
Stadij IIIB	T3-4	N0	M0	bilo koji	1-4
Stadij IIIC	bilo koji	N0	M0	bilo koji	5
Stadij IVA	bilo koji	N1	M0	bilo koji	bilo koji
Stadij IVB	bilo koji	bilo koji M1	M1	bilo koji	bilo koji

Bolest s obzirom na njezinu proširenost možemo podijeliti na klinički lokaliziranu, regionalnu, odnosno lokalno uznapredovalu i metastatsku. Smjernice NCCN-a dugi niz godina uključuju shemu stratifikacije rizika koja koristi minimalni stadij, Gleasonov zbroj i PSA za raspoređivanje bolesnika u rizične skupine. Ove rizične skupine koriste se za odabir odgovarajućih opcija koje treba razmotriti i za predviđanje vjerojatnosti biokemijskog recidiva bolesti nakon definitivne lokalne terapije. Stratifikacija rizične skupine je naširoko objavljena i potvrđena te daje bolju osnovu za preporuke liječenja od samog kliničkog stadija bolesti (11).

**Tablica 4.** Rizične skupine za klinički lokaliziran rak prostate

<b>Rizična skupina</b>	<b>Kliničke/patološke značajke</b>
Vrlo niski rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cT1c</li> <li>• gradusna skupina 1</li> <li>• PSA &lt; 10ng/ml</li> <li>• manje od 3 pozitivna fragmenta bioptata prostate i ≤ 50% karcinoma u svakom fragmentu bioptata</li> <li>• PSA gustoća &lt; 0,15ng/ml/g</li> </ul>
Niski rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cT1-cT2a</li> <li>• gradusna skupina 1</li> <li>• PSA &lt; 10ng/ml</li> </ul>
Srednji rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nema značajki skupine visokog rizika</li> <li>• nema značajki skupine vrlo visokog rizika</li> <li>• ima jedan ili više značajki skupine srednjeg rizika (IRF) <ul style="list-style-type: none"> <li>-cT2b-cT2c</li> <li>- razredna skupina 2 ili 3</li> <li>-PSA 10-20ng/ml</li> </ul> </li> </ul>
Povoljan srednji rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 IRF</li> <li>• gradusna skupina 1 ili 2</li> <li>• &lt; 50% uzoraka zahvaćeno tumorom</li> </ul>
Nepovoljan srednji rizik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 ili 3 IRF-a</li> <li>• gradusna skupina 3</li> <li>• ≥ 50% uzoraka zahvaćeno tumorom</li> </ul>
Visoki rizik	<p>Nema značajki skupine vrlo visokog rizika i ima točno jednu značajku skupine visokog rizika:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cT3a ili</li> <li>• gradusna skupina 4 ili gradusna skupina 5 ili</li> <li>• PSA &gt; 20ng/ml</li> </ul>
Vrlo visoki rizik	<p>Ima barem jednu od slijedećih značajki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• cT3b-cT4</li> <li>• primarni Gleasonov uzorak 5</li> <li>• 2 ili 3 obilježja skupine visokog rizika</li> <li>• &gt;4 uzorka koji sadrže gradusnu skupinu 4 ili 5</li> </ul>

PSA=prostata specifični antigen, IRF=značajka skupine srednjeg rizika

### 1.1.8. Uznappedovali rak prostate

Godine 1941. Charles Huggins i Clarence Hodges pokazali su da su nakupine metastatskih stanica podrijetlom od raka prostate hormonski osjetljive. Glavno uporište liječenja takvog metastatskog hormonski osjetljivog raka prostate (mHSPC) bilo je postizanje kastrirajućih razina testosterona kirurškim putem, odnosno bilateralnom orhidektomijom, ili medikamentoznom (kemijskom) kastracijom kojom se postiže deprivacija serumskih androgena tzv. androgen deprivacijskom terapijom (ADT od eng. *androgen deprivation therapy*). ADT smanjuje proizvodnju testosterona u testisima (koji čini 90-95% proizvodnje androgena) svojim učinkom na osovinu hipotalamus-hipofiza (14). ADT je standard u liječenju metastatskog raka prostate i može se provoditi različitim pristupima, uključujući orhidektomiju, kemijsku kastraciju, antiandrogenu terapiju i/ili njihove kombinacije. Kemijska kastracija koristi lijekove za smanjenje proizvodnje testosterona u testisima čime se sprječava stimulacija stanica raka prostate androgenima. Trenutačno se u tu svrhu koriste agonisti (goserelin, buserelin, leuprolid, triptorelin) ili antagonisti (abareliks, degareliks) luteinizirajućeg hormona (LHRH) odnosno gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH). Agonisti LHRH (GnRH) naširoko se koriste u onkologiji. Mehanizam djelovanja ovih lijekova uglavnom se temelji na inhibiciji funkcije hipofize i spolnih žlijezda, ali također pokazuju izravan učinak i na različite tumore, uključujući i rak prostate. Kontinuirano liječenje agonistima LHRH uzrokuje smanjenje broja LHRH receptora na ciljnim tkivima i prekid procesa transdukcije LHRH signala. To u konačnici rezultira desenzibilizacijom ciljnih tkiva na gonadotropine te značajnim smanjenjem izlučivanja bioaktivnog LH i FSH iz adenohipofize. Ovo stanje je reverzibilno i naziva se 'selektivna medicinska hipofizektomija'. Eksperimentalno je dokazano da kronična primjena LHRH agonista mužjacima štakora dovodi do smanjene razine gonadotropina i testosterona u plazmi, kao i do atrofije testisa, sjemenih mjehurića te tkiva prostate. Davanje LHRH agonista muškarcima u početku dovodi do porasta vrijednosti FSH, LH i testosterona, ali nakon 4 do 6 tjedana liječenja, razine testosterona u plazmi smanjuju se na kastracijske vrijednosti (15). Glavni mehanizam djelovanja LHRH antagonista je kompetitivno zauzimanje LHRH receptora, ali eksperimentalno je dokazano da liječenje LHRH antagonistima također smanjuje broj LHRH receptora hipofize u štakora. Ovaj fenomen je dakako klinički uočljiv. Smanjenje broja LHRH receptora hipofize također je reverzibilno, a potpuni oporavak događa se 1 do 2 mjeseca nakon prestanka liječenja antagonistima (15). Iako je ADT godinama bio jedina terapijska opcija dostupna za

metastatski hormon osjetljivi rak prostate –mHSPC (od eng. *metastatic hormon sensitive prostate cancer*), kliničari danas imaju pristup raznim lijekovima koji dokazano produljuju preživljenje i koji se mogu kombinirati s ADT-om. To uključuje docetaksel, abirateron acetat, enzalutamid, apalutamid i darolutamid od kojih svi pokazuju značajne prednosti preživljavanja u kombinaciji s ADT-om u usporedbi sa samim ADT-om (16). Nakon progresije u prvoj liniji liječenja mHSPC slijedi razvoj kastracijski razistentnog raka prostate – CRPC (od eng. *castration resistant prostate cancer*). U ovoj fazi, unatoč kastracijskoj razini testosterona, dolazi do progresije bolesti koja se očituje uzastopnim porastom vrijednosti PSA (biokemijska progresija) s ili bez radiološke progresije (pojava novih presadnica u kostima na scintigrafiji ili progresija bolesti u limfnim čvorovima, jetri ili plućima na MSCT-u). Androgeni su neophodni za normalan razvoj i diferencijaciju prostate, ali su također uključeni u inicijaciju i napredovanje raka prostate. Stoga je ADT, koja blokira signalni put androgenih receptora (AR), standard liječenja metastatskog raka prostate, kao što je prethodno navedeno. Ipak, ADT-om se uglavnom ne postiže izlječenje; većina stanica raka prostate s vremenom postaje otporna na ADT, postajući fenotip otporan na kastraciju – CR (od eng. *castration resistant*). CR fenotip stanica raka prostate može nastaje različitim mehanizmima, uključujući povećanje broja androgenih receptora za održavanje signalizacije s rezidualnim razinama cirkulirajućih androgena, mutacija androgenog receptora na mjestu vezanja liganda koja uzrokuje promiskuitet receptora, skraćivanje strukture androgenog receptora stvarajući pritom konstitutivno aktivirane varijante, intratumorska biosinteza androgena za intrakrinu aktivaciju androgenih receptora , i/ili aktivacija androgenog receptora neovisna o ligandu putem signalnih putova čimbenika rasta, kao što je ErbB-2 (1, 17).

### **1.1.9. Liječenje**

#### **1.1.9.1. Liječenje klinički lokaliziranog raka prostate**

##### **1.1.9.1.1. Skupina s vrlo niskim rizikom**

Liječenje skupine bolesnika s vrlo niskim rizikom podrazumjeva aktivni nadzor, radioterapiju (vanjska radioterapija – EBRT (od eng. *external beam radiotherapy*) ili brahiterapija) te radikalnu prostatektomiju – RP (od eng. *radical prostatectomy*). Stariji bolesnici s dobro diferenciranim i lokaliziranim tumorom te niskim vrijednostima serumskog PSA, kod kojih je očekivano trajanje života kraće od 10 godina ili postoji znatan komorbiditet uz rak prostate, mogu se klinički pratiti uz povremeno određivanje

vrijednosti PSA, bez terapijskih postupaka. Stopa preživljenja tih bolesnika je vrlo visoka i iznosi 80 – 85%. Oni se redovito kontroliraju (određivanje serumskog PSA svakih 3 – 6 mjeseci, DRP svakih 6 – 12 mjeseci, te u slučaju potrebe ponavljanje biopsije prostate), a aktivnom se liječenju pristupa ako bolest izrazito napreduje (npr. brzi i veliki porast vrijednosti PSA ili progresija bolesti utvrđena DRP (1)). Ovakav se pristup naziva 'watchfull waiting'. Prednosti su izbjegavanje neželjenih posljedica radikalnog liječenja te očuvanje kvalitete života i svakodnevnih životnih aktivnosti bolesnika. Aktivni nadzor je terapijski pristup koji se preferira u skupine bolesnika s vrlo niskim rizikom, a obuhvaća slijedeće: razmatranje potvrđne mpMRI sa ili bez biopsije prostate ovisno o tome je li MRI obavljena u početku, podvrgavanje svih bolesnika potvrdnoj biopsiji prostate unutar 1-2 godine od početne biopsije kojom im je dijagnosticiran rak, vađenje laboratorijskog nalaza PSA u serumu svakih 6 mjeseci osim ako nije klinički indicirano ranije, izvođenje DRP svakih 12 mjeseci osim ako nije klinički indicirano ranije, ponavljanje mpMRI svakih 12 mjeseci, također ako nije prisutna ranija klinička indikacija. To se odnosi na bolesnike kojima je očekivano preživljenje 20 godina i više, a ukoliko je ono između 10 i 20 godina preporuka je samo mjera aktivnog nadzora. U slučaju da je očekivano preživljenje kraće od 10 godina, preporučuje se samo opservacija bolesnika (1, 11).

#### 1.1.9.1.2. Skupina s niskim rizikom

Ukoliko je očekivano preživljenje bolesnika 10 godina ili više, također se preferira aktivni nadzor kako je opisano prethodno. Tu se također može pristupiti radioterapijski ili radikalnom prostatektomijom. U slučaju očekivanog preživljenja bolesnika kraćeg od 10 godina preporuka je, kao i u prethodnom slučaju samo opservacija. Do danas, kirurgija i radioterapija ostaju prva linija obrane protiv lokaliziranog raka prostate. Međutim, važno je napomenuti da nema razlike u stopi smrtnosti između aktivnog nadzora, kirurškog zahvata ili radioterapije za niskorizične bolesnike (11, 17).

#### 1.1.9.1.3. Podskupina povoljnog srednjeg rizika

Kod očekivanog preživljenja iznad 10 godina također se inicijalno preporučuju mjere aktivnoga nadzora. Moguće je provoditi i radioterapiju (EBRT ili brahiterapiju). Posljednja linija terapije je radikalna prostatektomija sa ili bez disekcije zdjelčnih limfnih čvorova (izvodi se ukoliko je predviđena vjerojatnost metastaza u limfnim čvorovima  $\geq 2\%$ ). Ako je očekivano preživljenje bolesnika između 5 i 10 godina



preferira se opservacija, a kao drugolinijska mjera jedan od prethodno navedenih radioterapijskih pristupa (11).

#### 1.1.9.1.4. Podskupina nepovoljnog srednjeg rizika

Ukoliko je očekivano preživljenje unutar ove podskupine bolesnika veće od 10 godina, kao i kod prethodne podskupine pristupa se radikalnoj prostatektomiji sa ili bez disekcije zdjeličnih limfnih čvorova u ovisnosti o tome je li vjerojatnost metastaza unutar njih  $\geq 2\%$ . Druga opcija bi bila EBRT u kombinaciji sa ADT-om ili EBRT + brahiterapija + ADT. To vrijedi i za bolesnike sa očekivanim preživljenjem od 5 do 10 godina, a kod njih je iduća mjera terapijskog pristupa opservacija (11).

#### 1.1.9.1.5. Skupina s visokim i vrlo visokim rizikom

Ukoliko je očekivano preživljenje bolesnika veće od 5 godina ili imaju klinički manifestne simptome inicijalno se primjenjuje jedan od idućih terapijskih modaliteta: EBRT + ADT (tijekom 1,5 do 3 godine), EBRT + brahiterapija + ADT (tijekom 1 do 3 godine), te samo za skupinu vrlo visokog rizika EBRT + ADT (tijekom 2 godine) + 6 ciklusa kemoterapije docetakselom ili EBRT + ADT (tijekom 2 godine) + abirateron. U ovom slučaju u obzir dolazi i radikalna prostatektomija s disekcijom zdjeličnih limfnih čvorova. Ukoliko je očekivano preživljenje ovakvih bolesnika 5 godina ili manje, a uz to su asimptomatski u kliničkom smislu, preporučuju se, uz opservaciju, ADT ili EBRT (11).

#### 1.1.9.2. Liječenje regionalnog raka prostate (bilo koji T, N1, M0)

Kod bolesnika čije je očekivano preživljenje veće od 5 godina ili pokazuju simptome bolesti preferira se inicijalni terapijski pristup: EBRT + ADT ili EBRT + ADT + abirateron. Opcija je primjeniti ADT sam ili ADT u kombinaciji sa abirateronom. Također je opcija liječenja u ovome slučaju i radikalna prostatektomija s disekcijom zdjeličnih limfnih čvorova. Ako je očekivano preživljenje 5 godina ili manje, a uz to je bolesnik asimptomatski opcija liječenja je uz praćenje i ADT. Kod bolesnika koji su radikalno operirani, a patohistološki nalaz ukaže na zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova ili postoji postoperativno povišena vrijednost PSA indicirano je adjuvantno liječenje EBRT uz ADT (kod N1). Također, kod bolesnika kod kojih nakon radikalne operacije postoji stalni porast vrijednosti PSA indicirana je tzv. 'salvage' (spasonosna radioterapija) EBRT s ili bez ADT (ovisno o vrijednosti PSA) (11).

### 1.1.9.3. Liječenje metastatskog raka prostate

Razlikujemo dva oblika metastatskog raka prostate: mHSPC i mCRPC. Pretpostavljeni mehanizam progresije iz jednog oblika u drugi je objašnjen u poglavlju 1.1.8. Kao i u bilo kojem drugom slučaju terapija metastatske bolesti je u prvom redu sustavna, ali pristup se razlikuje kod ova dva stadija uznapredovale bolesti (11).

#### 1.1.9.3.1. Liječenje mHSPC

Klinička ispitivanja istražuju najučinkovitije strategije liječenja mHSPC za intervenciju prije transformacije u CRPC kada su terapijske mogućnosti ograničene (18).

**Tablica 5.** Stratifikacija metastatskog hormon osjetljivog raka prostate

Stratifikacija	Kriteriji
Veliki volumen vs mali volumen (CHAARTED)	Bolest velikog volumena uključuje najmanje jedno od slijedećeg: <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 4</math> lezije kostiju sa <math>\geq 1</math> izvan tijela kralježaka/zdjelice</li><li>• Visceralne presadnice</li></ul>
Visoki rizik vs niski rizik (LATITUDE)	Bolest visokog rizika uključuje najmanje dvije karakteristike od navedenih: <ul style="list-style-type: none"><li>• <math>\geq 3</math> lezije kostiju</li><li>• Visceralne presadnice</li><li>• Gleason zbroj <math>\geq 8</math></li></ul>

Liječenje mHSPC ovisi o brojnim čimbenicima. Potrebno je poznavati volumen ili rizik bolesti (Tablica 5), a odluka se temelji i na podatku je li bolest inicijalno metastatska (*'de novo'* ili sinkrona) ili je nastala nakon prethodno liječenog lokaliziranog raka prostate (metakrona bolest). Kombinacija ova dva čimbenika (veliki ili mali volumen i sinkrona ili metakrona bolest) definira pristup liječenju. Sama ADT ne bi trebala biti opcija liječenja. Liječenje mora uključiti ADT s jedanim od slijedećih lijekova: abirateron (studije STAMPEDE i LATITUDE), apalutamid (studija TITAN), enzalutamid (studije ARCHES i ENZAMET) ili docetaksel (studije CHAARTED i STAMPEDE). Sve navedene studije tzv. dualnog liječenja (ADT s docetakselom ili

jednim od inhibitora signalnog puta AR, ARTA) pokazale su da dodatak kemoterapije ili ARTA ADT-u rezultira poboljšanjem ukupnog preživljenja – OS (od eng. *overall survival*) u odnosu na samu ADT (19-24). Abirateron je inhibitor sinteze androgena u tumoru, testisima i nadbubrežnoj žlijezdi, a učinak ostvaruje inhibicijom enzima CYP17. Daje se u kombinaciji s prednizonom kako bi se spriječio hipokortikoidizam uzrokovan inhibicijom navedenog enzima. Primjenjuje se u dozi od 1000 mg dnevno u kombinaciji s 5 mg prednizona. Uobičajene nuspojave uključuju umor, mučninu, povraćanje, proljev i nelagodu u trbuhu. Inhibicija CYP17 također može dovesti do simptoma viška mineralokortikoida kao što su hipertenzija, hipokalijemija i retencija tekućine (1, 25). Apalutamid i enzalutamid su inhibitori ligand-vezne domene androgenom receptora, odnosno antagonisti AR-a. Oba lijeka se se vežu na navedeni unutarstanični receptor i sprječavaju njegovu translokaciju u jezgru te naknadno vezanje DNA, čime se blokira njegova aktivnost. Uobičajene nuspojave uključuju umor, proljev, anoreksiju, gubitak težine, zatvor, bolove u zglobovima i mišićima, navale vrućine, glavobolje, vrtoglavicu i osip (kod apalutamida). Rijetke, ali potencijalno ozbiljne nuspojave uključuju epileptične napadaje (češće kod enzalutamida) i reverzibilnu encefalopatiju (22, 26). Bolesnici sa sinkronom bolešću velikog volumena kandidati su za kombinaciju ADT-a i docetaksela ili ARTA. Bolesnici sa sinkronom bolešću malog volumena ili metakronom bolešću bez obzira na volumen prvenstveno su kandidati za kombinaciju ADT-a i jednoga od ARTA. Bolesnici sa sinkronom bolešću malog volumena mogu biti kandidati i za kombinaciju ADT i EBRT primarnog tumora (27). Tri su najznačajnije studije primjene docetaksela uz ADT u liječenju mHSPC. GETUG-AFU-15 studija čiji su rezultati objavljeni 2013. godine je bila negativna studija primjene ranog docetaksela u liječenju mHSPC. Ona je detaljno ispitala korist ranog docetaksela u dodatku ADT-u u prvolinijskoj terapiji mHSPC naspram samog ADT-a. Ova studija nije dokazala razlike u OS-u između 2 skupine bolesnika (28). Rezultati studije CHAARTED objavljeni 2015. godine su pokazali da je primjenom 6 ciklusa docetaksela uz ADT za mHSPC došlo do značajno duljeg OS-a od onog postignutog sa samim ADT-om u skupini bolesnika sa sinkronom metastatskom bolešću velikog volumena. U ažuriranoj verziji STAMPEDE studije, čiji su rezultati objavljeni 2019. godine, relativna korist u OS-u pri dodatku docetaksela ADT-u u mHSPC potvrđuje prethodne nalaze. Dokazano je statistički i klinički značajno poboljšanje u OS te odgođeno vrijeme do progresije bolesti primjenom kombiniranog liječenja docetakselom i ADT-om u usporedbi sa samim ADT-om, bez

obzira na volumen bolesti. Dobiveni rezultati studije potvrđuju načelo da se ADT i docetaksel mogu smatrati učinkovitom opcijom prvolinijskog liječenja za muškarce s mHSPC bez obzira na metastatsko opterećenje bolešću (19, 24). Tijekom 2022. godine objavljeni su rezultati dvije novije studije koje su ispitivale korist u OS-u i FFS-u kod bolesnika s mHSPC-om kod kojih je primjenjivana jedna od 2 varijante tzv. triplet terapije u odnosu na one koji su primali samo ADT u kombinaciji s docetakselom. Rezultati ARASENS kliničkog ispitivanja su pokazali da je OS bio značajno dulji u skupini bolesnika koji su primali triplet terapiju (ADT + docetaksel + darolutamid) nego kod onih koji su primali standardnu terapiju (ADT + docetaksel + placebo). Darolutamid je ARTA čija je primjena povezana s povećanim OS kod bolesnika s nemetastatskim CRPC-om (29). PEACE-1 studija je ispitala prednosti učinka druge vrste triplet terapije (ADT + docetaksel + abirateron) u odnosu na ADT sa ili bez docetaksela. Rezultati su pokazali da je kombinacija ADT-a, docetaksela i abiraterona kod sinkronog mHSPC velikog volumena značajno poboljšava OS te preživljenje bez radiološke progresije bolesti (30). Završno u ovom odjeljku, opisana su detaljna svojstva docetaksela, koji je i predmet ovoga istraživanja. Navedene su karakteristike poput mehanizma djelovanja, načina primjene te doziranja kod mHSPC-a te najčešće ali i najopasnije nuspojave. Docetaksel je antineoplastični lijek koji se koristi u liječenju više metastatskih i neresektabilnih tipova tumora. On je citostatik druge generacije iz obitelji taksana. Derivat je paklitaksela, prvog taksana koji se pojavio na tržištu. Primarni mehanizam djelovanja docetaksela je vezanje beta-tubulina. Pospješujući njegovu proliferaciju i stabilizirajući njegovu konformaciju inhibira pravilno sastavljanje mikrotubula u mitotičko vreteno, zaustavljajući stanični ciklus tijekom G2/M faza. Docetaksel također smanjuje ekspresiju gena BCL2, anti-apoptotskog gena kojeg stanice raka često prekomjerno ekspimiraju, čime se poboljšava preživljavanje. Smanjenom ekspresijom ovog gena, tumorske stanice mogu lakše proći kroz proces apoptoze. Režim doziranja ovisi o vrsti raka i stupnju agresivnosti liječenja. Tjedna primjena općenito je uglavnom ograničena na palijativno liječenje bolesnika s metastatskom bolešću. Mehanizam primjene docetaksela igra ulogu u smanjenju potencijalne toksičnosti. Primjena lijeka nanošenjem na liposome ili micele poboljšava selektivni unos od strane stanica raka koje izražavaju specifične stanične markere, optimizirajući unutarstaničnu koncentraciju lijeka. Bazični režim doziranja kod mHSPC je 75 mg/m<sup>2</sup> iv. za jednu dozu 1. dana trodnevnog ciklusa; daje se u 6 ciklusa. Prilagodba doze za bubrege nije definirana. Prilagodbe doze za jetru uključuju izbjegavanje

uporabe docetaksela kada je bilirubin iznad gornje granice referentnih vrijednosti. Primjenu docetaksela također treba izbjegavati ako su vrijednosti AST i/ili ALT 1,5 puta više od gornjih granica referentnih vrijednosti kao i kada je vrijednost alkalne fosfataze 2,5 puta više od normalne. Uobičajene nuspojave uočene u bolesnika liječenih docetakselom uključuju infuzijske reakcije, mijelosupresiju, febrilnu neutropeniju, umor, proljev i retenciju tekućine. Infuzijske reakcije mogu varirati od uobičajenog crvenila, svrbeža, dispneje i groznice do potencijalno po život opasnog anafilaktičkog šoka i kardiorespiratornog aresta. Mijelosupresija je česta kod uporabe citotoksičnih lijekova. Uz docetaksel, prijavljene su anemija, neutropenija, leukopenija i trombocitopenija. Febrilna neutropenija također je među ozbiljnijim nuspojavama, budući da je povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom ako se ne liječi pravilno. Bolesnici često doživljavaju kožnu toksičnost pri primjeni docetaksela. Naime, najčešće se viđaju akralni eritem, karakteriziran trncima u dlanovima i tabanima praćenim edemom i osjetljivošću, te eritrodisestezija, gdje se na koži u blizini mjesta infuzije razvijaju fiksni solitarni plakovi. Periferna neuropatija, senzorna i motorna, vjerojatno je najčešća dugotrajna nuspojava docetaksela. Ova neuropatija, zajedno s umorom i neutropenijom, često je faktor koji ograničava dozu zbog kojeg bolesnici odgađaju daljnje liječenje. I konačno, mialgije i artralije su poznati štetni učinci docetaksela i drugih lijekova iz obitelji taksana; postoje izvješća o slučajevima miozitisa povezanih s docetakselom, iako je to rijetko. Poznato je da docetaksel dovodi do rezistencije kod više vrsta solidnih tumora. Promjenama krvnih žila koje ometaju distribuciju lijeka, efluksnim pumpama koje smanjuju unutarstaničnu koncentraciju lijeka, promjenama u strukturi ili funkciji mikrotubula koji izbjegavaju stabilizaciju lijekom ili pojačanjem regulacije anti-apoptotskih puteva, tumori se naposljetku prilagođavaju kako bi preživjeli nekoć smrtonosno okruženje stvoreno docetakselom. Te su prilagodbe još jedan ograničavajući čimbenik liječenja kojeg vidamo kod dugotrajne primjene kemoterapije (31).

#### 1.1.9.3.2. Liječenje CRPC-a

Prije nego se osvrnemo na mCRPC treba spomenuti da postoji još jedan entitet raka prostate koji spada u CRPC. To je tzv. nemetastatski CRPC (nmCRPC ili CRPCM0). Radi se o fazi bolesti u koju dođu bolesnici koji su primarno liječili lokalizirani rak prostate, potom su doživjeli biokemijski relaps i liječe se ADT-om. U jednom trenutku pod djelovanjem ADT-a, PSA počinje rasti, a dijagnostička obrada

(bilo konvencionalna ili dijagnostika nove generacije) ne može dokazati metastatsku bolest. Dakle, bolesnici imaju kastracijsku razinu testosterona ( $< 50$  ng/dl), PSA kontinuirano raste, ali nema radiološkog ili scintigrafskog dokaza metastatske bolesti. Ovi bolesnici se dijele u 2 podskupine: niskog rizika gdje je vrijeme udvostručenja PSA (PSADT od eng. *PSA doubling time*)  $>10$  mjeseci i visokog rizika gdje je PSADT  $\leq 10$  mjeseci. Aktivno liječenje se preporuča bolesnicima visokog rizika koji nastavljaju s ADT-om uz dodatak jednog od ARTA (apalutamid, darolutamid ili enzalutamid) na temelju studija SPARTAN, ARAMIS i PROSPER koje su pokazale da dodatak jednog od navedenog ARTA ADT-u rezultira odgodom razvoja metastatske bolesti i produljenjem OS u odnosu na sami nastavak liječenja ADT-om (11, 32, 33, 34). Bolesnici s nmCRPC malog rizika nastavljaju s ADT-om uz redovito radiološko/scintigrafsko praćenje. U fazi mCRPC, unatoč kastracijskoj razini testosterona, dolazi do progresije bolesti koja se očituje uzastopnim porastom vrijednosti PSA (biokemijska progresija) ili radiološkom progresijom (pojava novih presadnica u kostima na scintigrafiji ili progresija bolesti u limfnim čvorovima, jetri ili plućima na MSCT-u), kako je i prethodno navedeno. Nakon progresije pod prvom linijom liječenja mHSPC i razvoja mCRPC put liječenja ovisi o tome koja vrsta terapije se primjenjivala kod bolesnika u fazi mHSPC. Ako je inicijalno bolesnik uz ADT primao docetaksel tada se u prvoj liniji liječenja mCRPC treba ordinirati jedan od ARTA (enzalutamid ili abirateron). Ukoliko se u prvoj liniji liječenja mHSPC uz ADT primjenjivao jedan od ARTA tada se pri progresiji u mCRPC nastavlja s kemoterapijom docetakselom. Nakon progresije pod prvom linijom liječenja mCRPC (ARTA ili docetaksel) nastavlja se s liječenjem kabazitakselom, još jednim lijekom iz skupine taksana (1, 35). Kabazitaksel spada u skupinu taksana i antineoplastični je lijek koji se trenutno koristi u terapiji mCRPC-a nakon neuspjeha docetaksela. Kabazitaksel je razvijen kada je otkriveno da posjeduje nizak afinitet za P-glikoprotein, uobičajeni medijator rezistencije na docetaksel. Stoga je kabazitaksel prvo procijenjen u bolesnika s tumorima otpornim na docetaksel. Utvrđeno je da produljuje preživljenje u muškaraca s mCRPC-om koji ne reagira na terapiju docetakselom. Odobren je za ovu upotrebu u kombinaciji s oralnim prednizolonom u Sjedinjenim Državama 2010. godine. Nuspojave su česte i zahtijevaju pažljivo praćenje te stručno upravljanje; one uključuju mijelosupresiju i proljev koji može biti ozbiljan, kao i mučninu, povraćanje, mukozitis, umor, bolove u kostima, mišićima i leđima, osip na koži, alopeciju, promjene na noktima, neuropatiju, retenciju tekućine, flebitis, kardiomiopatiju, infuzijske reakcije te

reakcije preosjetljivosti. Teške nuspojave uključuju po život opasne reakcije preosjetljivosti na infuziju praćene neutropenijom te rizikom od sepse i višestrukog organskog zatajenja (36). Odluka o liječenju ove faze bolesti ovisi i o drugim brojnim čimbenicima poput značajki same bolesti (trajanje liječenja mHSPC, sijelo presadnica), osobitosti bolesnika (opće stanje, preference, komorbiditeti, komedikacija) te samoga lijeka (cijena, način primjene, potreba za kortikosteroidima). Važno je naglasiti da postoji tzv. cross-rezistencija između različitih lijekova iz skupine ARTA te se ne preporučuje primjena drugog ARTA nakon progresije na prethodni ARTA. To su potvrdili rezultati studije CARD (37). Pretpostavlja se da je razlog tome taj što inhibitori signalnog puta androgena ciljajući isti put i dijele i zajedničke mehanizme rezistencije. Suprotno tome, taksani, zahvaljujući svom različitom mehanizmu djelovanja, mogu prevladati nekoliko mehanizama rezistencije koje su tumorske stanice vremenom razvile na ciljane inhibitore signalizacije androgena tj. ARTA, kao što su to primjerice pojačana signalizacija putem AR-a i gubitak PTEN-a (homologa fosfataze i tenzina). K tome, iako neke studije sugeriraju da docetaksel gubi dio aktivnosti u tumorima koji su otporni na ARTA, prospektivni i retrospektivni podaci pokazuju da kabazitaksel zadržava svoju aktivnost takvim slučajevima (37). Ostale terapijske opcije za mCRPC su: sipuleucel-T, radij-223, lutecij-177, PARP inhibitori. Sipuleucel-T je imunološki proizvod mononuklearnih stanica periferne krvi sakupljenih leukoforezom. Dendritičke stanice se uzgajaju zajedno s PA2024, rekombinantnim fuzijskim proteinom prostatične kisele fosfataze (PacP) i faktorom stimulacije kolonija granulocita-makrofaga (GM-CSF) prije nego što se daju bolesniku. PacP je diferencijacijski antigen specifičan za epitel prostate izražen u oko 95% karcinoma prostate, dok GM-CSF stimulira zrelost i aktivaciju dendritičnih stanica. Infuzija ovih autolognih dendritičnih stanica stimulira imunološki sustav bolesnika, posebno antitumorske T-stanice, da ciljaju stanice raka. Pokazalo se da ova imunoterapija omogućuje preživljenje od 4,5 mjeseci u bolesnika s CRPC i da je oni dobro podnose. Kao terapijska opcija u ovoj fazi bolesti primjenjuje se i Radij-223. Ra-223 izotop je radija koji se primjenjuje u liječenju koštanih presadnica. Mehanizam djelovanja temelji se na sličnosti izotopa radija s kalcijem, zbog čega se dominantno nakuplja u kostima. Radij-223 se primarno raspada alfa-raspadom, pritom emitirajući alfa-česticu, kratkog dometa, od otprilike 2-10 stanica. Kratki domet i nakupljanje u kostima osnova su njegove djelotvornosti, a zbog kratkog dometa čestice koja nastaje relativno je niska stopa nuspojava. Indiciran je kod kastracijski rezistentnog raka prostate s izoliranim koštanim, a izrazito bolnim presadnicama. Među

moгуće nuspojave radija-223 ubrajaju se mučnina, proljev, povraćanje, edemi te mijelosupresija. (1, 17). Lutecij-177 (<sup>177</sup>Lu)–PSMA-617 je radioligandna terapija kojom se isporučuje zračenje beta čestica stanicama koje ekspimiraju tzv. PSMA kao i njihovom mikrookruženju. Prostata-specifični membranski antigen (PSMA) je transmembranska glutamat karboksipeptidaza koja je visoko ekspimirana na membranama stanica raka prostate. Visoka ekspresija PSMA neovisni je biomarker loše prognoze bolesti. Metastatske nakupine su PSMA-pozitivne kod većine bolesnika s mCRPC, a ta pojava je povezana sa smanjenom stopom preživljenja. Ova radioligandna terapija potiče povoljne biokemijske i radiološke odgovore, smanjuje bolnost, a uz to je karakterizira i niska toksičnost, što su potvrdile višestruke studije rane faze koje su uključivale bolesnike s progresijom mCRPC nakon primjene standardne terapije (38). Dok signaliziranje AR i dalje igra središnju ulogu u razvoju raka prostate, bolje razumijevanje genoma pokazalo je da signalni putevi odgovora na oštećenje DNK (DDR) mogu doprinijeti progresiji velikog broja uznapredovalih oblika raka prostate koji su često povezani s lošijom prognozom. Mutacija DDR gena izaziva ovisnost o poli(adenozin difosfat-riboza) polimerazi (PARP)-1, enzimu uključenom u popravak oštećene DNK, što dovodi do smrti stanica raka kada je PARP-1 inhibiran. Dok je nekoliko PARP inhibitora još uvijek fazi ispitivanja za primjenu u liječenju raka prostate, olaparib je nedavno pokazao učinak poboljšanja ukupnog preživljenja u bolesnika s mCRPC-om čije stanice pokazuju nemogućnost popravka homologne rekombinacije na DNK molekulama (39). Vrlo važan segment liječenja koštanih presadnica je primjena bisfosfonata, u prvom redu zoledronične kiseline, kojom se sprječava razgradnja kosti i smanjuje učestalost koštanih događaja (patološki prijelomi, hiperkalcemija, kompresija kralježnične moždine, potreba za kirurškim zahvatom ili zračenjem). Izvršne rezultate u prevenciji koštanih događaja pokazao je lijek denosumab. To je humano monoklonalno protutijelo koje se primjenjuje i u liječenju osteoporoze, reumatoidnog artritisa te multiplog mijeloma. Denosumab cilja RANK-ligand, bjelančevinu odgovornu za prijenos signala, što dovodi do gubitka koštane mase. Oba lijeka mogu izazvati neželjene posljedice kao što su hipokalcemija i nekroza donje čeljusti. Nešto rjeđe se upotrebljava palijativna radioterapija (1).

#### **1.1.10. Prognoza**

Američko društvo za rak oslanja se na informacije iz baze podataka SEER (Nadzor, epidemiologija i krajnji rezultati), koju održava Nacionalni institut za rak



(NCI), kako bi pružilo statistiku preživljavanja za različite vrste raka. U nastavku je prikazana Tablica 6 sa petogodišnjim relativnim stopama preživljenja raka prostate. Ove brojke temelje se na muškarcima kojima je dijagnosticiran rak prostate između 2011. i 2017. godine (40).

**Tablica 6.** Petogodišnje relativne stope preživljenja raka prostate

<b>SEER stadij</b>	<b>Petogodišnje relativne stope preživljenja</b>
Lokalizirana bolest	>99%
Regionalna bolest	>99%
Uznapredovala bolest	31%
Kombinacija svih SEER stadija	98%

SEER=Nadzor, epidemiologija i krajnji rezultati

Ovi brojevi se odnose na stadij kada je rak primarno dijagnosticiran. Muškarci kojima se danas dijagnosticira rak prostate mogu imati bolje ishode nego što ove brojke pokazuju. Modaliteti liječenja se s vremenom razvijaju te napreduju, a ove brojke su zasnovane na bolesnicima kojima je bolest dijagnosticirana i liječena barem unatrag 5 godina (40).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja bio je prikazati rezultate liječenja docetakselom u kombinaciji s ADT u bolesnika s mHSPC u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split, te ih usporediti sa rezultatima studije CHAARTED, pivotalne studije primjene docetaksela u kombinaciji s ADT u navednoj indikaciji. Primarni ciljevi diplomskog rada su ukupno preživljenje (OS) i vrijeme progresije do mCRPC.

**Hipoteza:**

1. Terapija docetakselom kao dodatak ADT produljuje OS kao i vrijeme progresije u mCRPC kod bolesnika s mHSPC.

### **3. ISPITANICI I POSTUPCI**

### **3.1. Etička načela**

Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo KBC Split rješenjem broj 2181-147/01/06/M.S.-22-02 i objavljeno je u skladu sa svim potrebnim smjernicama, s ciljem osiguravanja pravilnog provođenja i sigurnosti osoba koje sudjeluju u istom. Plan ovog istraživanja usklađen je 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 (NN 42/18), 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 sudjelovala su 73 bolesnika s mHSPC koji su liječeni ADT u kombinaciji s docetakselom. Riječ je o redovnim bolesnicima Klinike za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split, koji su na Klinici liječeni u periodu od travnja 2015. do veljače 2022. godine. Važno je napomenuti da je novačenje bolesnika zaustavljeno oko 2 godine prije kraja provođenja istraživanja, točnije u rujnu 2019. godine. 'Cutt-off' datum je bio 1. veljače 2022. godine.

### **3.3. Postupci**

Bolesnici su uz ADT (LHRH agonist leuprolin, subkutano, u 3-mjesečnim intervalima) primali docetaksel u dozi od  $75\text{mg}/\text{m}^2$  intravenski otopljen u  $250\text{ cm}^3$  0.9% NaCl u infuziji u trajanju od 1h. Razmak između dva ciklusa docetaksela je 21 dan, a standardno je primjenjivan tijekom 6 ciklusa. Premedikacija je uključivala 8 mg deksametazona oralno navečer prije infuzije docetaksela, na sam dan primanja terapije kao i dan poslije uz antiemetike.

OS je definiran kao vrijeme od početka liječenja docetakselom do smrti bolesnika bez obzira na uzrok i izražen je kao medijan OS u mjesecima. Vrijeme progresije do mCRPC je definirano kao vrijeme od početka primjene kombinirane terapije do dokazanog razvoja CR fenotipa raka prostate. Definicija kastracijsko rezistentnog raka prostate prema PSWG3 (Prostate Cancer Working Group 3) je: postojanje kastracijske razine testosterona u krvi (do  $1.7\text{ nmol}/\text{L}$ ) i 2 uzastopna porasta PSA iznad nadira uz minimalnu vrijednost PSA od  $2\text{ ng}/\text{ml}$  (41).

### **3.3.1. Mjesto istraživanja**

Mjesto provedenog istraživanja bila je Klinika za onkologiju i radioterapiju KBC Split.

### **3.4. Metode prikupljanja i obrade podataka**

Podatci koji su podvrgnuti analizi u ispitivanju prikupljeni su iz dostupne medicinske dokumentacije (povijest bolesti) bolesnika liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split. Statistički je obrađena dokumentacija bolesnika s mHSPC koji su liječeni kombiniranom terapijom ADT i docetakselom. Iz medicinske dokumentacije bolesnika preuzeti su opći podatci, rezultati laboratorijskih testova, podatci o progresiji bolesti te evidencija o primjenjenim terapijskim postupcima.

### **3.5. Statistička obrada podataka**

Medijan praćenja (i njegov interval pouzdanosti od 95%) procijenjen je iz Kaplan Meir krivulje obrnutim cenzuriranjem smrti, u kojoj se preživljavanje smatra događajem od interesa, a smrt je cenzurirana. Analizirani ishodi istraživanja bili su pojava bolesti otporne na kastraciju (CRPC) i ukupno preživljenje (OS). Bolesnici su grupirani prema opterećenju bolesti na temelju radiološko-scintigrafske obrade u 2 skupine: bolesnici malog volumena bolesti i bolesnici velikog volumena bolesti prema kriterijima iz CHAARTED studije (24). Bolest velikog volumena podrazumijeva prisutnost najmanje četiri koštane presadnice, s barem jednom izvan zdjelice i kralježnice, ili prisutnost najmanje jedne visceralne presadnice (ili oboje). Ukoliko nisu zadovoljeni ovi kriteriji onda se radi o bolesti malog volumena. Raspodjele kumulativnih vjerojatnosti ishoda od vremena do događaja procijenjene su Kaplan-Meir metodom i uspoređene među podskupinama pomoću log-rank testa. 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. Korištena razina statističke značajnosti je  $p < 0,05$ .

## **4. REZULTATI**

Medijan praćenja bio je 54 (50-73) mjeseca. Dob bolesnika i ECOG status bili su tipični za bolesnike s mHSPC. Mjesta presadnica bile su i kosti i limfni čvorovi u 42 (57,5%) bolesnika, samo kosti u 18 (24,7%) bolesnika, limfni čvorovi samo u 7 (9,6%) bolesnika, a preostalih 6 (8,2%) bolesnika imalo je visceralne presadnice pored presadnica na kostima (N=1) ili presadnice na kostima i limfnim čvorovima (N=5). Većina bolesnika (N=49) imala je bolest velikog volumena, kao što je prikazano u Tablici 7. Volumen bolesti nije diferencirao bolesnike prema dobi, bazičnim serumskim razinama LDH i Gleasonovom zbroju, dok su razlike u omjeru neutrofil/limfocit i koncentraciji hemoglobina u serumu bile vidljive, ali statistički neznačajne. S druge strane, bolesnici s bolesti velikog volumena imali su oko 2 puta više serumske vrijednosti PSA i alkalne fosfataze (ALP) i bili su slabije tjelesne kondicije od bolesnika s bolesti malog volumena.

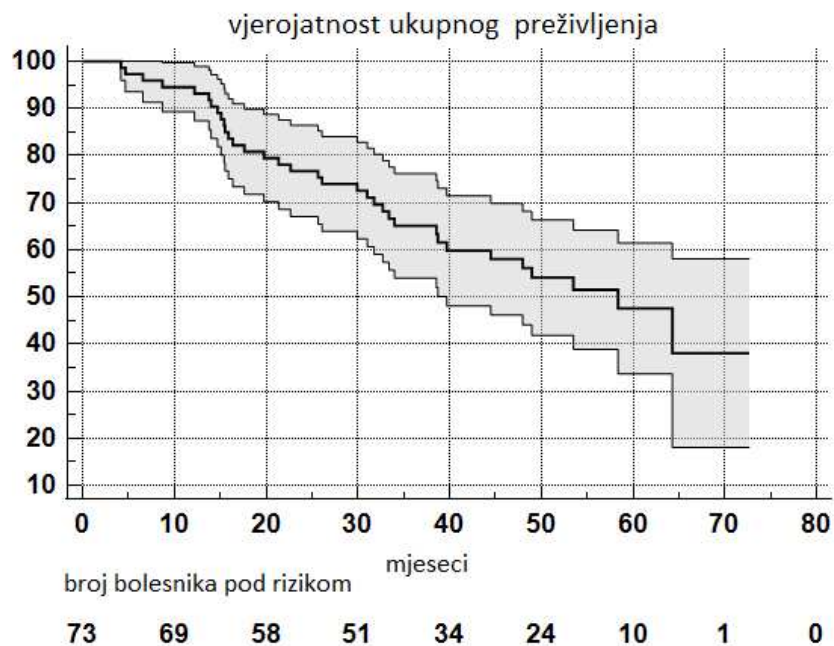
**Tablica 7.** Osnovne karakteristike i usporedbe s obzirom na volumen bolesti

	Svi bolesnici N=73	Bolest velikog volumena da (N=49)	ne (N=24)	p
<i>Kvantitativno; medijan (raspon)</i>				
dob pri postavljanju dijagnoze (godine)	66 (44-80)	66 (44-80)	66 (51-77)	0,87
prostata specifični antigen (ng/mL)	151 (3-5000)	185 (3-5000)	97 (4-1200)	0,013
laktat dehidrogenaza (U/L); N=46	179 (102-761)	180 (102-761)	177 (134-273)	0,38
alkalna fosfataza (U/L); N=70	126 (52-5231)	238 (52-5231)	90 (55-189)	<0,0001
neutrofil/limfocit omjer	2.03 (0,75-7,5)	2.13 (0,75-7,5)	1.85 (0.84-3.8)	0,34
hemoglobin (g/dL)	138 (79-168)	137 (79-168)	142 (100-167)	0,20
<i>Kvalitativno; N (%)</i>				
Gleasonov zbroj >7	59 (81)	38 (78)	21 (88)	0,31
ECOG procjena stanja >0	33 (45)	28 (57)	5 (21)	0,004

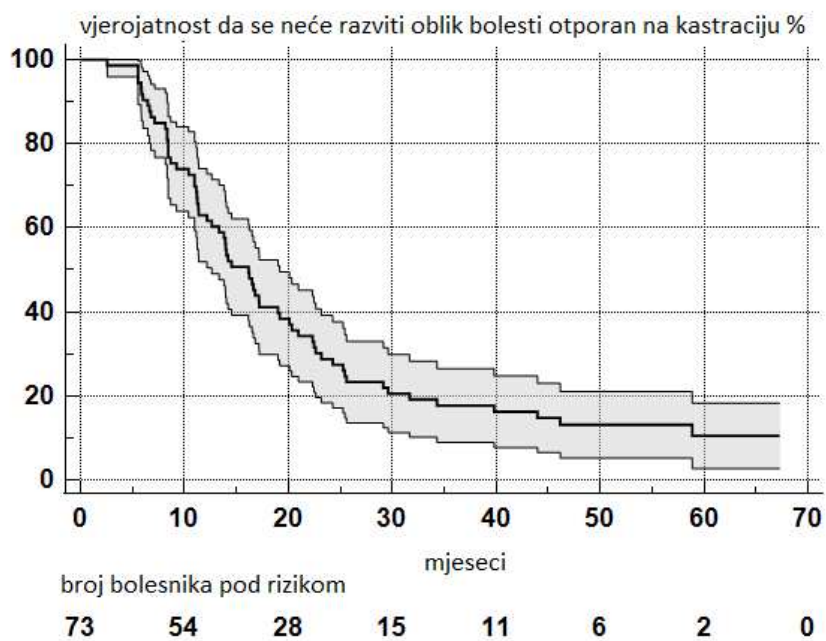
ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. Bolest velikog volumena se definira kao prisutnost  $\geq 4$  koštanih presadnica, od kojih je barem jedna izvan kostiju zdjelice i kralješnice, ili prisutstvo barem jedne visceralne presadnice.

46 (63%) ispitanika razvilo je kastracijski rezistentnu bolest i 34 (47%) ispitanika su umrli tijekom praćenja. Medijan OS bio je 58,4 mjeseca, a medijan vremena do razvoja kastracijski rezistentne bolesti i smrti bio je 16,2 mjeseca. (Slike 1 i 2).





**Slika 1.** Kaplan-Meirova krivulja vjerojatnosti OS



**Slika 2.** Kaplan-Meirova krivulja negativne vjerojatnosti razvoja CRPC

U Tablici 8 prikazani su ishodi prema osnovnim značajkama ispitanika.

**Tablica 8.** Ishodi prema osnovnim značajkama ispitanika: medijan u mjesecima (95% CI)

	<b>vrijeme do progresije</b>	<b>p</b>	<b>preživljenje</b>	<b>p</b>
svi bolesnici (N=73)	16,2 (12-19)	/	58,4 (39-64)	/
dob pri postavljanju dijagnoze		0,61		0,11
>66 godina	16,6 (13-59)		64,3 (45-64)	
<66 godina	13,9 (11-20)		39,7 (21-49)	
prostata specifični antigen				
>151 ng/mL	11,4 (8,7-17)	0,02	49 (32-58)	0,60
<151 ng/mL	20,3 (14-26)		64,3 (33-64)	
laktat dehidrogenaza				
>178 U/L	11,2 (8,4-16)	0,036	38,7 (16-40)	0,017
<178 U/L	20,1 (15-25)		nije dosegnuto	
alkalna fosfataza				
>126 U/L	11,1 (8,4-13)	0,001	38,6 (26-49)	0,021
<126 U/L	19,2 (15-25)		64,3 (26-49)	
neutrofil/limfocit omjer				
>2.03	12,2 (9-23)	0,70	49 (33-49)	0,60
<2.03	16,6 (14-20)		58,4 (34-64)	
volumen bolesti				
veliki	13,8 (11-17)	0,014	44,5 (33-64)	0,355
mali	20,3 (14-44)		58,4 (49-58)	
hemoglobin				
<138 g/dL	14 (11-19)	0,79	49 (33-53)	0,41
>138 g/dL	16,2 (12-22)		64,3 (33-64)	
Gleasonov zbroj				
>7	11,2 (8-24)	0,35	53,5 (39-64)	0,61
<7	16,5 (14-20)		nije dosegnuto	
ECOG procjena stanja				
>0	11,2 (9-17)	0,012	32,7 (16-40)	0,0016
=0	19 (14-25)		64,3 (54-64)	

CRPC=kastracijski rezistentni rak prostate

## **5. RASPRAVA**

Tri su velike randomizirane kliničke studije provedene u indikaciji ispitivanja dobiti u OS primjenom kombinirane terapije u bolesnika s mHSPC u odnosu na sam ADT. CHAARTED i STAMPEDE studije su dokazale dobit docetaksela, dok je GETUG-AFU 15 bila negativna studija primjene kombinirane terapije u navedenoj indikaciji. Rezultate naše retrospektivne analize smo usporedili sa rezultatima CHAARTED studije jer je randomizacija bolesnika provedena uzimajući u obzir volumen bolesti, što smo i mi promatrali. Studija STAMPEDE je također dala pozitivne rezultate, ali bez randomizacije bolesnika na temelju volumena bolesti.

Rezultati naše analize pokazali su da kombinirano liječenje ADT i docetakselom u indikaciji mHSPC na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split ima sličnu učinkovitost po pitanju OS kao i CHAARTED studija, s medijanom OS od 58,4 mjeseca. U analizi prema podskupinama, medijan OS kod bolesnika velikog volumena u našoj analizi iznosio je 44,5 mjeseci što je usporedivo s medijanom OS bolesnika s velikim volumenom u CHAARTED studiji (49 mjeseci). Glede medijana vremena do progresije, rezultat u našoj analizi je nešto lošiji s medijanom od 16,2 mjeseci. Kao negativne prediktivne čimbenike učinka docetaksela u našoj analizi (u odnosu na medijan vremena do razvoja kastracijske rezistencije i medijan OS) izdvajamo povišene vrijednosti PSA u odnosu na medijan, veliki volumen bolesti (samo za vrijeme do razvoja kastracijske rezistencije), povišene bazične vrijednosti alkalne fosfataze i LDH kao i lošiji ECOG status bolesnika (>0). Zbog neadekvatnog praćenja u medicinskoj dokumentaciji bolesnika nismo pratili toksičnost docetaksela u tijeku liječenja.

Studija CHAARTED je dokazala da kombinacija standardnog ADT sa šest ciklusa kemoterapije docetakselom rezultira značajno dužim OS od onoga postignutoga samim ADT u muškaraca s mHSPC. Rezultati navedene studije su pokazali da je medijan OS bio 13,6 mjeseci duži kod skupine bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju u odnosu na one liječene sa samim ADT (57,6 vs. 44,0 mj.) s redukcijom rizika od smrti za 39% (HR 0.61, 95% CI, 0.47-0.80; P<0.001). Korist od primjene ranog docetaksela je bila signifikantno statistički značajnija u skupini bolesnika sa bolešću velikog volumena gdje je medijan OS za bolesnike liječene docetakselom iznosio 49,2 mjeseci naspram 32,2 mjeseca sa samim ADT (HR 0.60 (95% CI, 0.45–0.81) P<0.001). Kod bolesnika malog volumena nije nađeno statistički značajne razlike u medijanu OS između bolesnika koji jesu ili nisu primali docetaksel. Upravo na temelju

ovih rezultata docetaksel je postao standard u liječenju bolesnika s *'de novo'* mHSPC velikog volumena. Medijan vremena do progresije iznosio je 20,2 mjeseca kod bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju naspram 11,7 mjeseci kod onih liječenih samim ADT (HR, 0.61; 95% CI, 0.51-0.72;  $P < 0.001$ ) (24).

Ograničenja naše studije su mala kohorta ispitanika, heterogenost skupine s obzirom na volumen bolesti, na osnovne značajke i broj ispitanika, izostanak podataka o toksičnosti liječenja te retrospektivni karakter analize.

Za znanstvenu zajednicu neizmjerljivo je važno imati rezultate ishoda liječenja određenim modalitetom liječenja iz svakodnevne kliničke prakse. Ti rezultati i ishodi su često drugačiji i lošiji u odnosu na rezultate randomiziranih kliničkih studija u kojoj su odabir bolesnika i ciljevi točno definirani za razliku od svakodnevne kliničke prakse u kojoj selekcija bolesnika za određeni modalitet liječenja nije tako precizna. Stoga je glavna vrijednost našeg rada što upravo pokazuje rezultate liječenja iz svakodnevne kliničke prakse. Dodatna vrijednost naše analize je što smo uspjeli definirati i određene prediktivne čimbenike učinka docetaksela što bi moglo utjecati na stratifikaciju ispitanika u nekoj budućoj studiji liječenja bolesnika s mHSPC.

Zaključno, korist primjene ranog docetaksela u OS i odgodi vremena do progresije bolesti u CRPC u našoj kohorti bolesnika u velikoj mjeri se podudara sa rezultatima studije CHAARTED i primjena ranog docetaksela treba biti standard liječenja naših bolesnika s mHSPC.

## **6. ZAKLJUČCI**

1. Naše istraživanje je pokazalo vrlo usporedive rezultate liječenja mHSPC s ADT u kombinaciji s docetakselom u bolesnika liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split u usporedbi s rezultatima pivotalne studije CHAARTED.
2. Rezultati našeg ispitivanja su značajni jer po prvi put opisuju učinkovitost kombinirane terapije u bolesnika s mHSPC uzimajući u obzir vrijednosti opisanih biokemijskih parametara na početku liječenja, za koje smo dokazali da imaju statistički značajan prediktivni utjecaj na promatrane ishode studije, a to su ukupno preživljenje i vrijeme do progresije bolesti u CRPC.
3. Kombinirana terapija ADT i docetakselom ostaje terapija izbora u bolesnika sa primarnim mHSPC.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Vrdoljak E, Lovasić IB, Kusić Z, Gugić D, Juretić A. Klinička onkologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 189 -93, 195-96.
2. Mazurakova A, Samec M, Koklesova L, Biringer K, Kudela E, Al-Ishaq RK i sur. Anti-prostate cancer protection and therapy in the framework of predictive, preventive and personalised medicine — comprehensive effects of phytochemicals in primary, secondary and tertiary care. EPMA Journal. 2022;13:461-86.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: HZJZ; 2001-2022. 2021 [citirano 6. rujna 2022.]. Dostupno na: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44_2019.pdf)
4. Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. Cold Spring Harb Perspect Med. 2018;8:a030361.
5. Ballon-Landa E, Parsons JK. Nutrition, physical activity, and lifestyle factors in prostate cancer prevention. Curr Opin Urol. 2018;28:55-61.
6. Schmitz-Dräger BJ, Lümmer G, Bismarck E, Fischer C. Prevention strategies for prostate cancer. Minerva Urol Nefrol. 2012;64:225-31.
7. Wilt TJ, Thompson IM. Clinically localised prostate cancer. BMJ. 2006;333:1102-6.
8. Whiting D, Bott SRJ. Current diagnostics for prostate cancer. U: Bott SRJ, Ng KL, urednici. Prostate Cancer [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. doi:10.36255. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571327/>
9. Chen X, Ding B, Zhang P, Geng S, Xu J, Han B. Intraductal carcinoma of the prostate: what we know and what we do not know. Pathol Res Pract. 2018;214:612-8.
10. Munjal A, Leslie SW. Gleason Score. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553178/>

11. Prostate Cancer version 3.2022, NCCN Guidelines [Internet]. Plymouth Meeting: National Comprehensive Cancer Network; 2022 [citirano 6. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1459>
12. Rosen RD, Sapra A. TNM Classification. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553187/>
13. Posielski NM. Prostate cancer staging. [Internet]. Medscape; 2020 [citirano 12. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://emedicine.medscape.com/article/2007051-overview>
14. 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.
15. Schally AV, Comaru-Schally AM. Mode of action of LHRH analogs. U: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR i sur., urednici. *Holland-Frei Cancer Medicine.* 6.izdanje. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12517/>
16. Mori K, Mostafaei H, Motlagh RS, Pradere B, Quhal F, Laukhtina E i sur. Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis. *BJU Int.* 2022;129:423-33.
17. Miller DR, Ingersoll MA, Teply BA, Lin MF. Combination treatment options for castration-resistant prostate cancer. U: Bott SRJ, Ng KL, urednici. *Prostate Cancer* [Internet]. Brisbane (AU): Exon Publications; 2021. doi:10.36255. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571328/>
18. Rane JK, Chowdhury A, Kinnaird W, Marks G, Davda R. Treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Trends in Urology & Men's Health.* 2021;12:7-10.
19. Clarke NW, Ali A, Ingleby FC, Hoyle A, Amos CL, Attard G i sur. Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol.* 2019;30:1992-2003.

20. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY i sur. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Abiraterone [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017 [citirano 6. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548136/>
26. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Enzalutamide [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2017 [citirano 6. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548070/>
27. James ND, De Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP i sur. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med*. 2017;377:338-51.

28. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B i sur. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:149-58.
29. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED i sur. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2022;386:1132-42.
30. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon 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.
31. Farha NG, Kasi A. Docetaxel. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citirano 6. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537242/>
32. 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.
33. 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.
34. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF i sur. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med.* 2020;382:2197-206.
35. Oudard S. TROPIC: Phase III trial of cabazitaxel for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Future Oncol.* 2011;7:497-506.

36. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. Cabazitaxel [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2020 [citirano 6. rujna 2022.]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548533/>
37. De Wit R, De Bono J, Sternberg CN, Fizazi K, Tombal B, Wülfing C i sur. Cabazitaxel versus abiraterone or enzalutamide in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2019;381:2506-18.
38. 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.
39. Teyssonneau D, Margot H, Cabart M, Anonnay M, Sargos P, Vuong NS i sur. Prostate cancer and PARP inhibitors: progress and challenges. *J Hematol Oncol.* 2021;14:51.
40. American Cancer Society. [Internet]. Kennesaw: ACS; 2022. Survival rates for prostate cancer [citirano 26. rujna 2022.]. Dostupno na; <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
41. 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.

## **8. SAŽETAK**

**Ciljevi:** Primarni cilj diplomskog rada bio je utvrditi postoji li poboljšanje u ukupnom preživljenju (OS) i vremenu do progresije u mCRPC kod bolesnika s primarnim mHSPC liječenih kombiniranom terapijom ADT i docetakselom.

**Ispitanici i postupci:** Retrospektivno su obuhvaćena 73 bolesnika s primarnim mHSPC koji su liječeni kombiniranom terapijom na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC-a Split u razdoblju od travnja 2015. do veljače 2022. godine. Bolesnici su primali ADT (LHRH agonist leuprolin, subkutano, u 3-mjesečnim intervalima) i docetaksel u dozi od  $75\text{mg}/\text{m}^2$  intravenski otopljen u  $250\text{ cm}^3$  0.9% NaCl u infuziji u trajanju od 1h. Razmak između dva ciklusa docetaksela je bio 21 dan, a primjenjivan je tijekom 6 ciklusa. Premedikacija je uključivala 8 mg deksametazona oralno navečer prije infuzije docetaksela, na sam dan primanja terapije kao i dan poslije uz antiemetike. Naše smo rezultate, odnosno medijan OS i medijan progresije u mCRPC, usporedili s rezultatima pivotalne studije za primjenu docetaksela u ovoj indikaciji, CHAARTED studije.

**Rezultati:** Istraživanjem je pokazano kako je medijan OS bolesnika s mHSPC liječenih kombiniranom terapijom iznosio 58,4 mjeseca (raspon 39-64 mjeseci). Medijan vremena progresije do mCRPC iznosio je 16,2 mjeseca (raspon 12-19 mjeseci).

**Zaključci:** Rezultati naše studije potvrđuju da je kombinacija ADT i docetaksela terapija izbora u bolesnika s primarnim mHSPC.

## **9. SUMMARY**



**Diploma thesis title:** Docetaxel in the treatment of metastatic hormone-sensitive prostate cancer - retrospective analysis of the treatment at the Department of Oncology and Radiotherapy University Hospital of Split from 2015 to 2019.

**Objectives:** The primary objective of this thesis was to determine whether there is an improvement in overall survival (OS) and time to progression to mCRPC in patients with primary mHSPC treated with combination therapy of ADT and docetaxel.

**Patients and Methods:** 73 patients with primary mHSPC who were treated with combined therapy at the Clinic for Oncology and Radiotherapy of KBC Split in the period from April 2015 to February 2022 participated in this study. Patients received ADT (LHRH agonist leuprolin, subcutaneously, at 3-month intervals) and docetaxel in a dose of 75mg/m<sup>2</sup> intravenously diluted in 250 cm<sup>3</sup> of 0.9% NaCl in an infusion lasting 1h. The interval between two cycles of docetaxel was 21 days, and it was administered for 6 cycles. Premedication included 8 mg of dexamethasone orally in the evening before the docetaxel infusion, on the same day of therapy as well as the day after with antiemetics. We compared our results, median OS and median progression to mCRPC, with the results of the pivotal study for the use of docetaxel in this indication, the CHAARTED study.

**Results:** The research showed that the median OS of patients with mHSPC treated with combined therapy was 58,4 months (range 39-64 months). Median time to progression to mCRPC was 16,2 months (range 12-19 months).

**Conclusion:** Results of our study confirmed that the combination of ADT and docetaxel is the therapy of choice in patients with primary mHSPC.

## **10. ŽIVOTOPIS**

## **OSOBNI PODATCI**

**Ime i prezime:** Tea Jozić

**Datum i mjesto rođenja:** 11. studenog 1995., Split, Republika Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa stanovanja:** Žižić dr. Martina 15, 21210 Solin, Republika Hrvatska

**Telefon:** +385976379867

**E – adresa:** [tea.jozic95@gmail.com](mailto:tea.jozic95@gmail.com)

## **OBRAZOVANJE**

2002. – 2010. Osnovna škola fra Lovro Karaula, Livno

2004. – 2010. Osnovna glazbena škola Franjo Serafin Vilhar, Livno

2010. – 2014. Opća gimnazija Livno

2014. – 2022. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, smjer Medicina

## **MATERINSKI JEZIK**

Hrvatski jezik

## **OSTALI JEZICI**

Engleski jezik (aktivno)

## **AKTIVNOSTI**

Demonstratorica na katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Splitu, akademske godine:

2016./2017., 2017./2018. i 2021./2022.