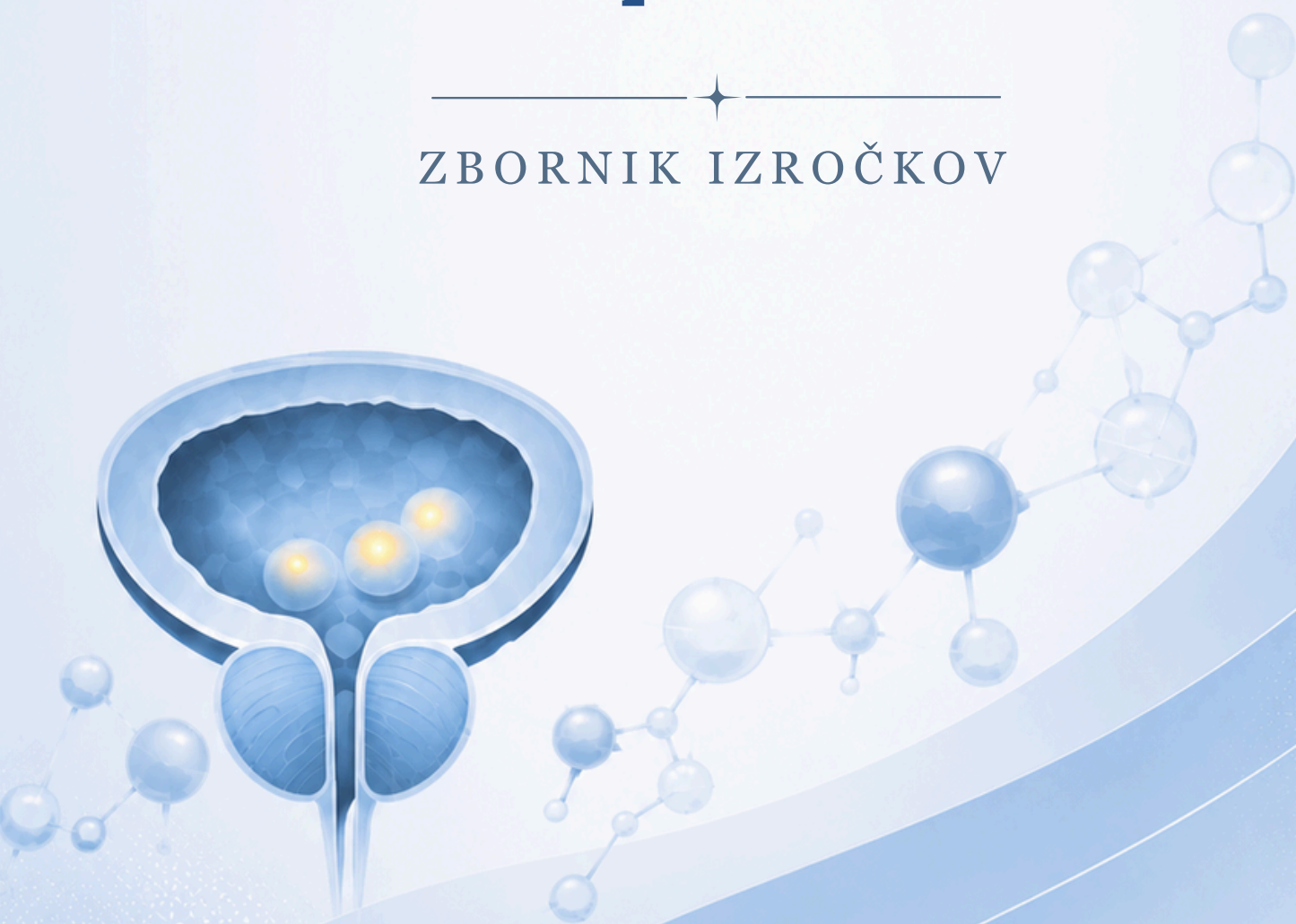


*Interdisciplinarni simpozij*

# **Napredovali hormonsko občutljivi rak prostate**

————— ✦ —————  
ZBORNİK IZROČKOV



Ljubljana, 28.5.2026

**Strokovni odbor:**

Boštjan Šeruga  
Tomaž Milanez  
Janka Čarman  
Blaž Grošelj  
Tomaž Smrkolj

**Organizacijski odbor:**

Boštjan Šeruga  
Tomaž Milanez  
Janka Čarman  
Blaž Grošelj  
Zvezdana Vukmirović

**Tehnična in administrativna podpora:**

Zvezdana Vukmirović  
Matej Ribić

*Interdisciplinarni simpozij***Napredovali hormonsko občutljivi rak prostate****ZBORNİK IZROČKOV****Urednik zbornika:**

Boštjan Šeruga

**Tehnična urednica in oblikovanje:**

Zvezdana Vukmirović

**Izdajatelj in založnik:**

Onkološki inštitut Ljubljana  
Sekcija za internistično onkologijo pri SZD

Ljubljana, maj 2026

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana <https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>



# PROGRAM

08:30–09:15  
Prihod in otvoritev

- 08:30–09:00 **Registracija in jutranja kava**
- 09:00–09:15 **Uvodni nagovor in cilji simpozija**  
Boštjan Šeruga, Janka Čarman

SKLOP 1  
Uvod: področje in sodobna diagnostika

- 09:15–09:25 **Različni obrazi napredovalega hormonsko občutljivega raka prostate – klinična stratifikacija in prognoza**  
Boštjan Šeruga
- 09:25–09:35 **Vloga PSMA PET/CT v sodobnem odločanju o zdravljenju – kdaj in zakaj PSMA PET/CT**  
Anja Androjna
- 09:35–09:45 **Razprava**

SKLOP 2  
Visokorizični in lokalno napredovali rak prostate  
Moderator: Miha Oražem, Miha Pukl

- 09:45–09:55 **Kirurško zdravljenje – kdaj in s kakšnim ciljem**  
Tomaž Smrkolj
- 09:55–10:05 **Radioterapevtsko zdravljenje – kako izbrati obseg in intenzivnost zdravljenja?**  
Janka Čarman
- 10:05–10:15 **Sistemsko zdravljenje – kdaj intenzifikacija?**  
Yury Gordeev
- 10:15–10:30 **Razprava**
- 10:30–11:00 Odmor za kavo

SKLOP 3  
Biokemična ponovitev po lokalnem zdravljenju  
Moderator: Manja Kobav, Tomaž Smrkolj

- 11:00–11:20 **Biokemična ponovitev – opazovanje ali lokalno zdravljenje?**  
Luka Stanisavljević
- 11:20–11:30 **Sistemsko zdravljenje biokemičnega recidiva – kdaj intenzifikacija?**  
Andrej Žist
- 11:30–11:45 **Razprava**
- 11:45–13:00 Kosilo

SKLOP 4  
Metastatski hormonsko občutljivi rak prostate  
Moderator: Dushan Mangaroski, Luka Stanisavljević

- 13:00–13:10 **Sodobno sistemsko zdravljenje – kdaj dvojna in kdaj trojna terapija?**  
Dijana Babić

PRO–KONTRA RAZPRAVA I: Obsevanje primarnega tumorja

- 13:10–13:20 **PRO: Obsevanje primarnega tumorja JE standardno zdravljenje pri vseh bolnikih**  
Tomaž Milanez
- 13:20–13:30 **KONTRA: Obsevanje primarnega tumorja NI standardno zdravljenje pri vseh bolnikih**  
Helena Barbara Zobec Logar
- 13:30–13:40 **Panelna razprava**
- 13:40–13:50 **Deeskalacija sistemskega zdravljenja – od raziskav do rutinske uporabe**  
Boštjan Šeruga
- 13:50–14:00 **Razprava**

SKLOP 5  
Oligometastatski rak prostate  
Moderator: Janka Čarman, Tomaž Milanez

14:10–14:20 **Oligometastatska bolezen – definicija, biologija in klinični pomen**  
Miha Oražem

PRO–KONTRA RAZPRAVA II: Kdaj SBRT in kdaj hormonsko zdravljenje?

14:20–14:30 **PRO: SBRT z ali brez sočasne hormonske terapije za večino bolnikov – možnost odložitve dolgotrajne sistemske terapije**  
Blaž Grošelj

14:30–14:40 **KONTRA: Hormonsko zdravljenje z ali brez sočasne SBRT za večino bolnikov – zgodnja sistemska kontrola bolezni**  
Andrej Žist

14:40–15:05 **Panelna razprava**

15:05–15:25 Odmor za kavo

SKLOP 6  
Nova zdravljenja in biomarkerji  
Moderator: Yury Gordeev, Blaž Grošelj

15:25–15:35 **Obetajoče nove oblike sistemskega zdravljenja – nove oblike hormonske terapije, imunoterapije in drugo**  
Dushan Mangaroski

15:35–15:50 **Biomarkerji za personalizirano zdravljenje raka prostate – pogled radioterapevta (Ana Perpar)  
pogled internista (Tomaž Milanez)  
pogled kirurga (Miha Pukl)**

15:50–16:05 **Razprava**

SKLOP 7  
Zaključek

16:05–16:30 **Kako zdraviti bolnika z napredovalim hormonsko občutljivim rakom prostate jutri? – konsenz in odprta vprašanja**  
Boštjan Šeruga, Janka Čarman

# KAZALO

|                                                                                                                                              |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Različni obrazi napredovalega hormonsko občutljivega raka prostate – klinična stratifikacija in prognoza</b><br>Boštjan Šeruga.....       | 1  |
| <b>Vloga PSMA PET/CT v sodobnem odločanju o zdravljenju – kdaj in zakaj PSMA PET/CT</b><br>Anja Androjna.....                                | 7  |
| <b>Kirurško zdravljenje – kdaj in s kakšnim ciljem</b><br>Tomaž Smrkolj.....                                                                 | 14 |
| <b>Radioterapevtsko zdravljenje – kako izbrati obseg in intenzivnost zdravljenja?</b><br>Janka Čarman.....                                   | 20 |
| <b>Sistemske zdravljenje – kdaj intenzifikacija?</b><br>Yury Gordeev.....                                                                    | 28 |
| <b>Biokemična ponovitev – opazovanje ali lokalno zdravljenje?</b><br>Luka Stanisavljević.....                                                | 36 |
| <b>Sistemske zdravljenje biokemičnega recidiva – kdaj intenzifikacija?</b><br>Andrej Žist.....                                               | 44 |
| <b>Sodobno sistemske zdravljenje – kdaj dvojna in kdaj trojna terapija?</b><br>Dijana Babić.....                                             | 50 |
| <b>Obsevanje primarnega tumorja JE standardno zdravljenje pri vseh bolnikih</b><br>Tomaž Milanež.....                                        | 60 |
| <b>Obsevanje primarnega tumorja NI standardno zdravljenje pri vseh bolnikih</b><br>Helena Barbara Zobec Logar.....                           | 65 |
| <b>Deeskalacija sistemskega zdravljenja – od raziskav do rutinske uporabe</b><br>Boštjan Šeruga.....                                         | 70 |
| <b>Oligometastatska bolezen – definicija, biologija in klinični pomen</b><br>Miha Oražem.....                                                | 78 |
| <b>SBRT z ali brez sočasne hormonske terapije za večino bolnikov – možnost odložitve dolgotrajne sistemske terapije</b><br>Blaž Grošelj..... | 89 |
| <b>Hormonske zdravljenje z ali brez sočasne SBRT za večino bolnikov – zgodnja sistemska kontrola bolezni</b><br>Andrej Žist.....             | 99 |



**Obetajoče nove oblike sistemskega zdravljenja – nove oblike hormonske terapije, imunoterapije in drugo**

Dushan Mangaroski .....105

**Biomarkerji za personalizirano zdravljenje raka prostate – pogled radioterapevta**

Ana Perpar.....114

**Pogled kirurga**

Miha Pukl.....118

# **Različni obrazi napredujelega hormonsko občutljivega raka prostate – klinična stratifikacija in prognoza**

**Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.**  
**OIL**

Interdisciplinarni simpozij  
Napredujelega hormonsko občutljivi rak prostate  
Maj, 2026

**1.**

- **Visokorizičen in lokalno-napredujelega rak prostate**

**2.**

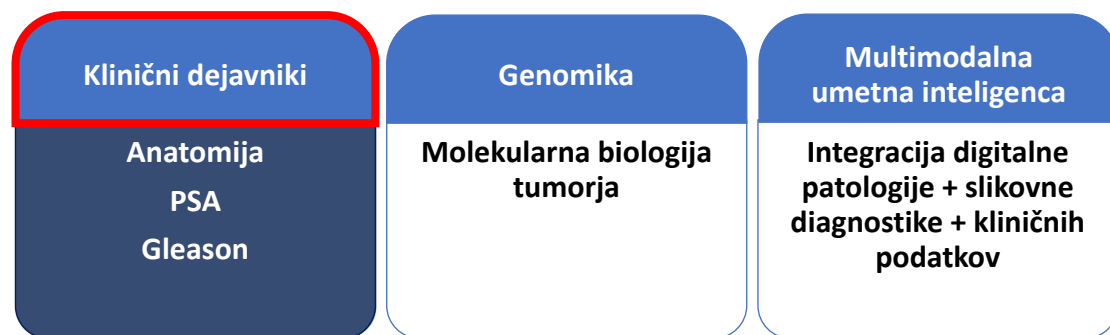
- **Biokemična ponovitev**

**3.**

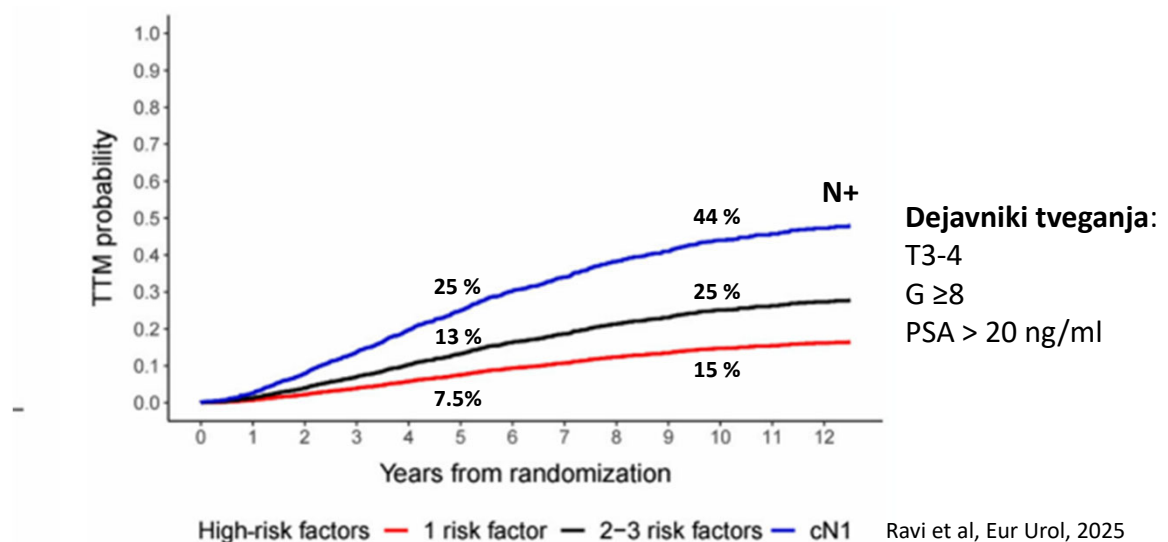
- **Razsejan na kastracijo občutljiv rak prostate (APMS)**

APMS: Androgen Pathway Modulation Sensitive

## Stratifikacija visokorizične in lokalno-napredovale bolezni



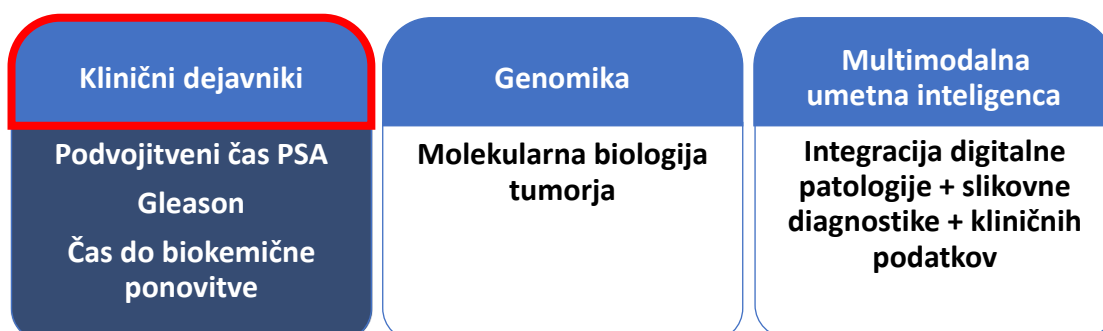
## Tveganje za razvoj oddaljenih zasevkov glede na število dejavnikov tveganja



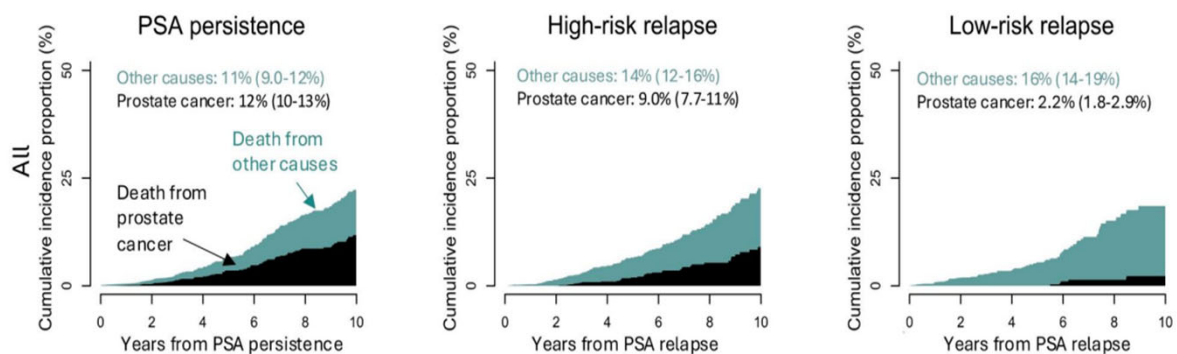
## Izzivi

- Kakšno je optimalno lokalno zdravljenje?
- Kdo potrebuje intenzivno sistemsko zdravljenje?
- Kdo je kandidat za manj intenzivno sistemsko zdravljenje?
- Kakšna je vloga integracije genomike in AI v odločanje?

## Biokemična ponovitev



## Vzroki za smrt po biokemični ponovitvi

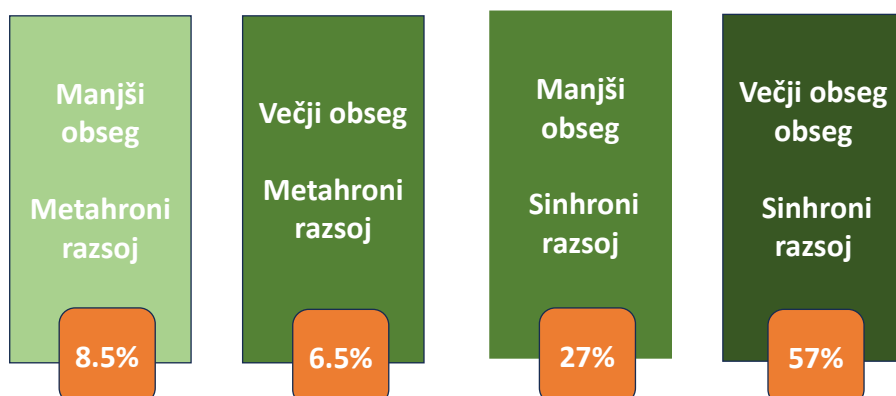
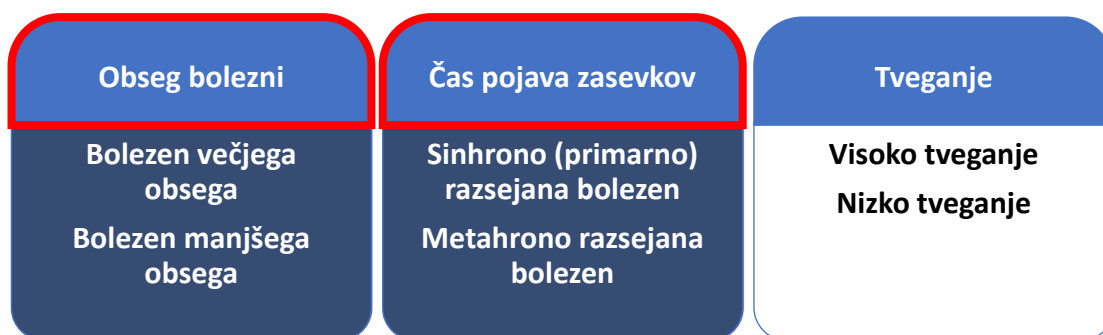


Scilipoti et al, JNCI 2025

## Izzivi

- Kdo potrebuje zgodnje zdravljenje?
- Koga lahko samo spremljamo?
- Kdaj je primerno intermitentno zdravljenje?
- Kako vključiti PSMA PET v odločanje?

## Razsejan na kastracijo občutljiv rak prostate (APMS)



Riaz et al, Eur Urol, 2026



## **Izzivi**

- **Kdo potrebuje trojno sistemsko zdravljenje?**
- **Kdaj lokalno zdravljenje primarnega tumorja?**
- **Kakšna je obravnava oligometastatske bolezni?**
- **Kdaj deeskalirati sistemsko zdravljenje?**

# Napredovali hormonsko občutljivi rak prostate

*Vloga PSMA PET/CT v sodobnem odločanju o zdravljenju – kdaj in zakaj?*

**Anja Androjna**

*spec. nuklearne medicine*

## Uvod

**PSMA PET/CT je danes osrednja slikovna metoda pri sodobni obravnavi raka prostate:**

- izboljša stadiranje
- zaznava bolezen pri nizkem PSA
- vpliva na terapevtske odločitve
- omogoča selekcijo pacientov za tarčno radionuklidno zdravljenje (RLT)

**Zakaj je pomemben?**

- zdravljenje postaja personalizirano
- temelji na natančni stratifikaciji
- odvisno od natančne opredelitve razširjenosti bolezni



## Kaj je PSMA?

Prostatični specifični membranski antigen (FOLH1) – transmembranski glikoprotein



### Lastnosti tarče

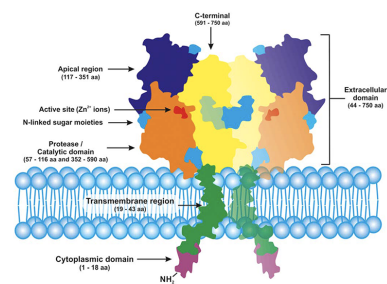
Do 1000-krat močnejše izražen pri adenokarcinomu prostate kot v normalnem tkivu

Ekspresija narašča z agresivnostjo bolezni (GS, višja pri metastatski/mCRPC)

SUVmax = standardized uptake value v leziji, normaliziran na bolnikovo težo in injicirano aktivnost, višji SUVmax → višja PSMA ekspresija

Klinično pomembne omejitve:

- heterogenost ekspresije PSMA
- neuroendokrina komponenta
- dediferenciacija tumorja



O'Driscoll et al Br. J. Pharmacol. 2016, 173, 3041.



## Kdaj PSMA PET/CT?

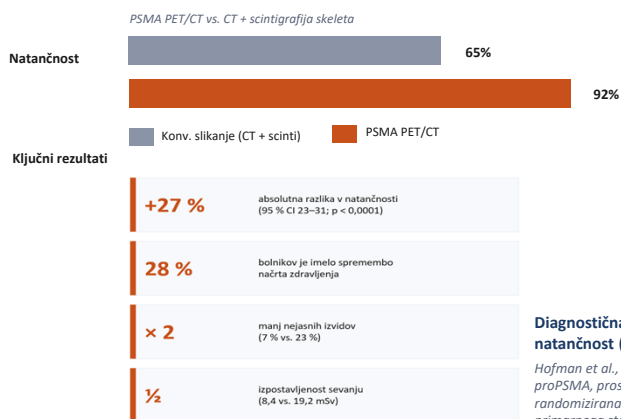
### 1. primarno stadiranje raka prostate

| Skupina tveganja                             | Kriteriji                                                           | PSMA PET/CT           | Komentar                                      |
|----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|
| Nizko tveganje                               | PSA < 10 in ISUP GG 1 in cT1–T2a                                    | ✗ ni rutinsko         | verjetnost M+ < 1 %                           |
| Srednje tveganje – ugodno                    | ISUP GG 2 + ostali kriteriji ugodni                                 | ✗ ni rutinsko         | konvencionalno slikanje običajno zadošča      |
| Srednje tveganje – neugodno                  | ISUP GG 3 ali ≥ 50 % poz. biopsij ali ≥ 2 srednje-rizična dejavnika | ✓ priporočljiv        | NCCN, EAU                                     |
| Visoko tveganje                              | PSA > 20 ali ISUP GG 4–5 ali cT2c+                                  | ✓✓ močno priporočljiv | EAU, NCCN, AUA/ASTRO 2026 – močno priporočilo |
| Zelo visoko tveganje / cN+ / lokalno napred. | cT3b–T4 ali cN+ ali ISUP 5 ali PSA > 50                             | ✓✓ obvezno            | izključitev oddaljenih metastaz               |

## 1. primarno stadiranje raka prostate

### PSMA PET/CT odkrije:

- manjše nodalne metastaze (pelvične in retroperitonealne),
- oddaljene metastaze (zelo zgodnje kostne lezije)
- oligometastatsko bolezen



### Klinični vpliv?

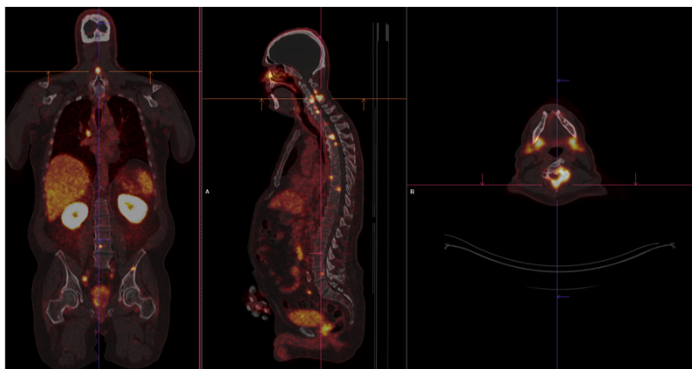
- na krg odločanje – preoblikuje načrtovano RP ali jo prekine ob nepričakovano razširjeni bolezni
- pri RT vpliva na spremembo obsevalnih polj
- uvedba sistemske terapije ob razširjeni bolezni

### IZOGIBANJE NEUČINKOVITIM TERAPIJAM

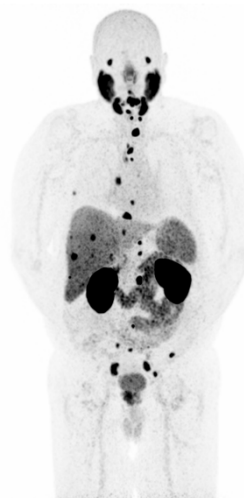
**PSMA PET/CT ni več le boljše slika – spreminja terapevtske odločitve**

### 62 – letni gospod

- z na novo odkritim adenoCaP, GS 8 (4+4), GG 4 (12/2025)
- iPSA 14 (7/2025)
- MR (9/2025): PIRADS 5 v desnem režnju prostate, preraščanje v periprostatično maščevje, desni rektoprostatični kot, desno semensko vezikulo, sumljive bezgavke ob iliakalnem žilju, T3bN+Mx
- CT toraksa, abdomna (1/2026): patološke bezgavke ob iliakalnem žilju obojestransko, drugih znakov za metastaze ni.
- PSMA PET/CT (3/2026): metastatska bolezen (v skeletu, jetrih brez patomorfološkega substrata), patol. povečane bezgavke iliakalno in v mediastinumu, grozeča fraktura C4? (litična sprememba, 0,7 cm)



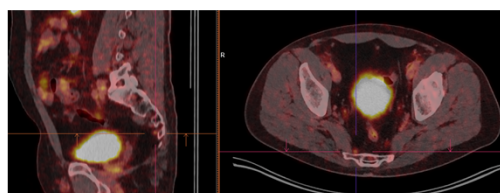
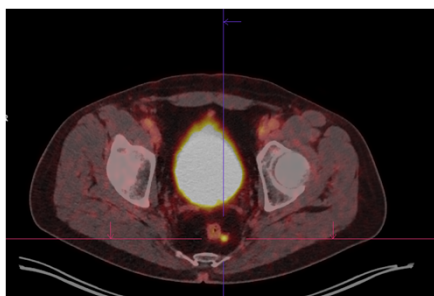
- Konzilij (3/2026):
  - uvedba relugolixa (Orgovyx) (3/2026)
  - po MR grozeča fraktura C4 – paliativna RT zasevka v C4 (3/2023)
  - uvedba darolutamida in docetaxela (4/2026)



### 57 – letni gospod

- z na novo odkritim adenoCaP, GS 9 (5+4), GG 5, prisoten kribriformni vzorec (3/2026)
- iPSA 5,5
- MR (1/2026): PIRADS 5 v levem režnju prostate, blago obliteriran je rektoprostatični kot levo, 2 sumljivi bezgavki mezorektalna (0,5 in 0,7 cm), ct3aN+Mx
- PSMA PET/CT (3/2026):

- **Urolog** (3/2026): - radikalna operacija neizvedljiva, verjetnost za poškodbo rektuma in mišice zapiralke, v poštev pride zdravljenje z obsevanjem.  
- uvedba relugolixa (Orgovyx)
- **Konzilij** (3/2026): - uvedba hormonskega zdravljenja z LH-RH antagonistom, v kombinaciji z abirateron acetatom + RT
- **Radioterapevt** (5/2026): - za poskus radikalnega obsevanja (prostate, semenski mešički, medenične bezgavne lože, dodatek doze na patološke bezgavke presakralno in pararektalno).



## Kdaj PSMA PET/CT?

### 2. Biokemični recidiv (BCR)

#### PO RADIKALNI PROSTATEKTOMIJI (EAU 2025)

**PSA  $\geq 0,2$  ng/ml**

v dveh zaporednih meritvah po prej nezaznavnih vrednostih

**Visoko-rizični BCR (EAU):**

PSA-DT  $\leq 12$  mes. in/ali patološki Gleason 8–10 (GG 4–5)

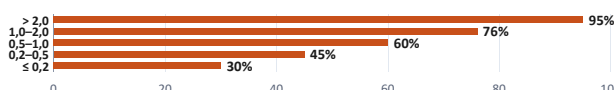
#### PO RADIOTERAPIJI – PHOENIX KRITERIJI (ASTRO)

**PSA  $\geq$  nadir + 2 ng/ml**

(porast  $> 2$  ng/ml nad najnižjo vrednostjo po RT)

#### Detekcija PSMA PET/CT po PSA (po RP)

po metaanalizah Perera, Calais et al.; 30 % pri  $\leq 0,2$  (Burgard EJNMMI 2025)



**Vsaj 30% pozitivnih izvidov**

že pri PSA  $\leq 0,2$  ng/ml

#### PSMA PET/CT

- pogosto redefinira lokalno v sistemske bolezni
- spreminja terapevtsko odločitev  
reševalno RT vs. pelvična RT vs. MDT (SBRT) vs. zgodnja sistemska terapija

- pri BCR vpliva na spremembo zdravljenja v 30-60% primerov (EMPIRE, Calais et al).

## Kdaj PSMA PET/CT?

### 3. Oligometastatska bolezen

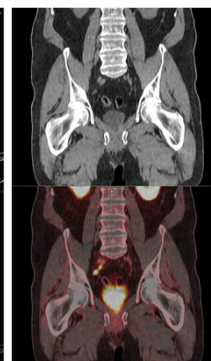
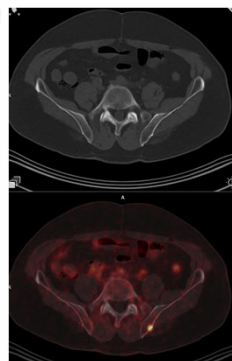


#### Zgodnejša detekcija → tarčno zdravljenje

- PSMA PET/CT zaznava lezije, ki jih konvencionalne metode ne pokažejo → odkrije majhno breme bolezni
- vodilno orodje za prepoznavo oligometastatske bolezni
- širi populacijo primerno za MDT (SBRT, operacija bezgavk)

#### CILJ: odložiti sistemsko terapijo

- večja senzitivnost → "migracija stadija"
- vprašanje biološkega pomena mikrometastaz  
"Ne zdravimo samo slike – zdravimo bolnika."



82 – letni gospod

- st. po RP (2022), GS 7(4+3), pT3a N1, R1.
- PSA 0,28 (2/2026)
- Urolog (3/2026): uveden ADT (LHRH agonist triptorelin in bicalutamid)
- PSMA PET/CT (3/2026)
- Konzilij (4/2026): za predvideno obsevanje, intenzifikacije sistemske terapije zaenkrat ne bi izvajali.

## Kdaj PSMA PET/CT?

### 4. Teranostika

Kar vidimo, to tudi zdravimo



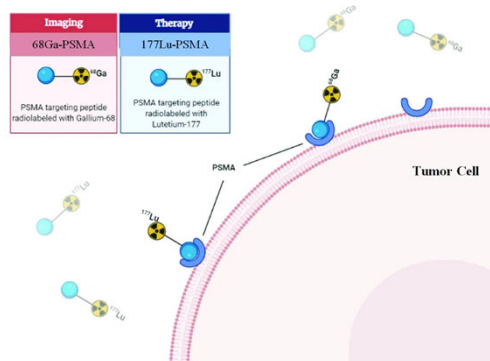
#### TERANOSTIČNI KONCEPT

PSMA PET (diagnostika  $^{68}\text{Ga}$  /  $^{18}\text{F}$ ) → PSMA RLT (zdravljenje,  $^{177}\text{Lu}$  /  $^{225}\text{Ac}$ ). Identičen vezalec, drugačen radioizotop.

#### PSMA PET/CT pri mCRPC:

- ocena razširjenosti
- ocena heterogenosti PSMA ekspresije
- selekcija kandidatov za  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA terapijo

**Klinično:** PSMA PET/CT pove tudi, kdo NI kandidat za Lu-177 terapijo.



## 4. Teranostika

Razvoj indikacij – od mCRPC v višje linije zdravljenja

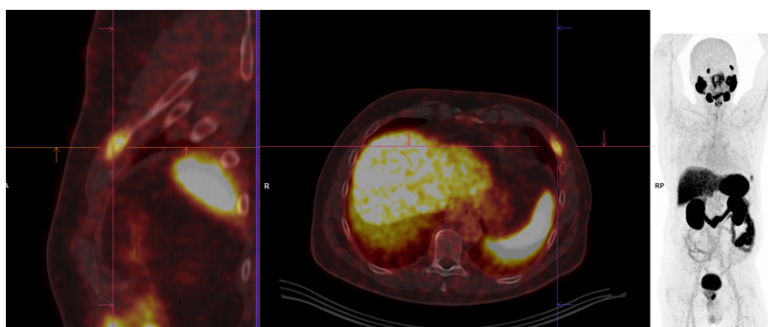
| DANES: mCRPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | PRIHAJA: mHSPC                                                                                                                                                                                                                             | ZGODAJ: nmCRPC / lokalno                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>STANDARD</b></p> <p><b>VISION</b></p> <p>post-ARPI in po taksanih</p> <p><sup>177</sup>Lu-PSMA podaljša rPFS in OS pri mCRPC po napredovanju na ARPI in kemoterapiji.</p> <hr/> <p><b>PSMAfore</b></p> <p>post-ARPI, taksan-naivni</p> <p>Premik <sup>177</sup>Lu-PSMA v zgodnejšo linijo – pred kemoterapijo.</p> | <p><b>PREISKOVALNO</b></p> <p><b>PSMAAddition</b></p> <p>Lu-PSMA + ADT + ARPI</p> <p>Podaljša rPFS.</p> <hr/> <p><b>UpFrontPSMA</b></p> <p>Lu-PSMA + docetaksel</p> <p>Tandem RLT + kemoterapija v 1. liniji mHSPC z visokim volumnom.</p> | <p><b>RAZISKOVALNO</b></p> <p><b>LuTektomija</b></p> <p>neoadjuvantni Lu-PSMA</p> <p><sup>177</sup>Lu-PSMA pred RP pri visoko rizični lokalizirani bolezni.</p> <hr/> <p><b><sup>225</sup>Ac-PSMA</b></p> <p>α-sevalec, Lu-rezistentni</p> <p>α-terapija pri progresu po <sup>177</sup>Lu-PSMA – učinkovita pri majhnih lezijah.</p> |

## Omejitve in pasti pri PSMA PET/CT

Vsaka PSMA-avidna lezija ni metastaza

### Tipične lažno-pozitivne pasti

- Celiakalni gangliji  
*ob trunks celiakusu*
- Frakture rebra/kosti  
*rebra, hrbtenica*
- Pagetova bolezen, fibrozna displazija
- Hemangiomi vretenc  
*telesu vretenc*
- Sarkoidoza, granulomatoza  
*obojestransko hilarno*
- Hipervaskularni malignomi (RCC, HCC, folikularni tiroidni Ca)



## Zaključek

### PSMA PET/CT:

- 1 Omogoča natančno stadiranje raka prostate.
- 2 Največji klinični vpliv ima pri BKR, visokorizični bolezni, oligometastatski bolezni. Ne izboljša le diagnostike – vpliva na terapevtsko odločitev.
- 3 Je temelj teranostike v prihodnosti.
- 4 Možnost lažno pozitivnih in lažno negativnih izvidov, za pravilno interpretacijo in optimalno odločanje o zdravljenju je ključna multidisciplinarna obravnava.

***“ most med diagnostiko in personaliziranim zdravljenjem “***



## Visokorizični in lokalno napredovali rak prostate

### Kirurško zdravljenje – kdaj in s kakšnim ciljem? –

*Tomaž Smrkolj*

## Visoko rizični lokaliziran rak prostate

- ti bolniki imajo povišano tveganje za:
  - biokemični recidiv
  - potrebo po dodatni terapiji
  - razvoj metastatske bolezni
  - smrt zaradi CaP

## Visoko rizični lokaliziran rak prostate - koliko se mudi s terapijo?

- precej izkušenj urologi dobili med COVID epidemijo
- zamik od diagnoze do radikalnega zdravljenja do 3 mesece ne vpliva na onkološki rezultat
- zamik 6 do 9 mesecev => večja možnost za biokemični recidiv in slabši patološki stadij, vendar ni jasno ali se to odrazi v slabšem celokupnem oziroma za rak specifičnem preživetju

Peyolxre0 28x0p28 rgspkmg5 tegp5jhiie}mk5ehnge5vwoxidpsq }ir5 ir5 md5mdvq ihmxd1erh5lkl1mwo5vwoxid5gergiva5w}wdq exq5  
vi.zm{ 28[ svh5N5v5p546527=-584<92  
lxxtw33{ { { 2qgf0m2 2m2kaz3tyfq ih37848;<69

Nguyen, D.D., et al. Systematic Review of Time to Definitive Treatment for Intermediate Risk and High Risk Prostate Cancer: Are Delays Associated with Worse Outcomes? J Urol, 2021. 205: 1263.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33443458>

## Radikalna prostatektomija pri visoko rizičnem raku prostate

- = standardno zdravljenje, če:
  - rak ne prerašča na medenično dno (= prostata ni fiksirana pri **predoperativnem DRE**)
  - rak ne vrašča v mišico zapiralko
- pred radikalno prostatektomijo moramo bolnikom razložiti možnost, da bo potrebno dodatno zdravljenje z adjuvantno RT in ADT
- neoadjuvatna terapija ni indicirana (imamo pa z njo nekaj izkušenj...)
- 50% bolnikov ne bo potrebovalo dodatnega zdravljenja v 5 letih po operaciji

[ ep-0N28x0p28Tedxspkmg5wypw5erh5exdw5j5vixq ir5gergiva5lkl1mwo5vwoxid5gergiva5exirw5jdv5ehnge5vwoxidpsq }2PNY5  
Mx05455254;5:92  
lxxtw33{ { { 2qgf0m2 2m2kaz3tyfq ih364;<94<=

Natural history of surgically treated high-risk prostate cancer. Urol Oncol, 2015. 33: 163 e7.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25665508>

## Visoko rizični lokaliziran rak prostate EAU smernice

### 6.3.3.c. Recommendations for the management of high-risk localised disease\*

| Recommendations                                                                                                  | Strength rating |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Expectant management</b>                                                                                      |                 |
| Offer watchful waiting to asymptomatic patients with life expectancy < 10 years.                                 | Strong          |
| <b>Radical prostatectomy (RP)</b>                                                                                |                 |
| Offer RP to selected patients.                                                                                   | Strong          |
| <b>Extended pelvic lymph node dissection (ePLND)</b>                                                             |                 |
| In patients undergoing a lymph node dissection you should perform an ePLND.                                      | Strong          |
| Do not perform a frozen section of nodes during RP to decide whether to proceed with, or abandon, the procedure. | Strong          |

<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>

## Lokalno napredovali rak prostate

- lokalno zdravljenje + sistemsko zdravljenje (= multimodalno) za optimalen rezultat
- randomizirane raziskave samo za RT
- v teku raziskava SCPG-15 - prva primerjalna raziskava med RP in RT+ADT pri lokalno napredovalem raku prostate
- retrospektivne raziskave RP: 60% za rak specifično preživetje po 15 letih in 75% celokupno po 10 letih
- T3b-T4 cN0 (standardne slikovne preiskave – ne PETCT) 87% za rak specifično preživetje in 65% celokupno preživetje po 10 letih

## Lokalno napredovali rak prostate - RP

- velika možnost zapletov zaradi vraščanja v okolico
  - R1 resekcija
  - poškodba rektuma
  - inkontinenca
  - ED
- če najdemo sumljive bezgavke pri RP, nadaljujemo z operacijo, ker imajo bolniki boljše preživetje kljub pozitivnim bezgavkam
- zato zmrzli rez sumljivih bezgavk nima pomena (ne bo spremenilo terapije)

> Eur Urol. 2010 May;57(5):754-61. doi: 10.1016/j.eururo.2009.12.034. Epub 2010 Jan 20.

### Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer

Jutta Engel <sup>1</sup>, Patrick J Bastian, Helmut Baur, Volker Beer, Christian Chaussy, Juergen E Gschwend, Ralph Oberneder, Karl H Rothenberger, Christian G Stief, Dieter Hölzel

Affiliations + expand

PMID: 20106588 DOI: 10.1016/j.eururo.2009.12.034

**Results:** Median follow-up was 5.6 yr. OS of patients at 5 yr and 10 yr was 84% and 64%, respectively, with RP and was 60% and 28%, respectively, with aborted RP. The RS of patients at 5 yr and 10 yr was 95% and 86%, respectively, with RP and was 70% and 40%, respectively, with abandoned surgery. There was an imbalance, however, in the number of positive LNs: 17.2% with RP had four or more positive nodes versus 28% in the patient group without RP. In the multivariate model, RP was a strong independent predictor of survival (hazard ratio: 2.04 [95% confidence interval, 1.59-2.63;  $p < 0.0001$ ]).

**Conclusion:** LN-positive patients with complete RP had improved survival compared to patients with abandoned RP. These results suggest that RP may have a survival benefit and the abandonment of RP in node-positive cases may not be justified.

## Lokalno napredovali rak prostate – RP cN1

- tako RT kot tudi RP izboljšata celokupno preživetje pri cN1 bolnikih
- ni razlik med RT in RP

Meta-Analysis > Eur Urol Oncol. 2024 Jun;7(3):355-364. doi: 10.1016/j.euo.2023.09.002.  
Epub 2023 Sep 18.

### Local Therapy on Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

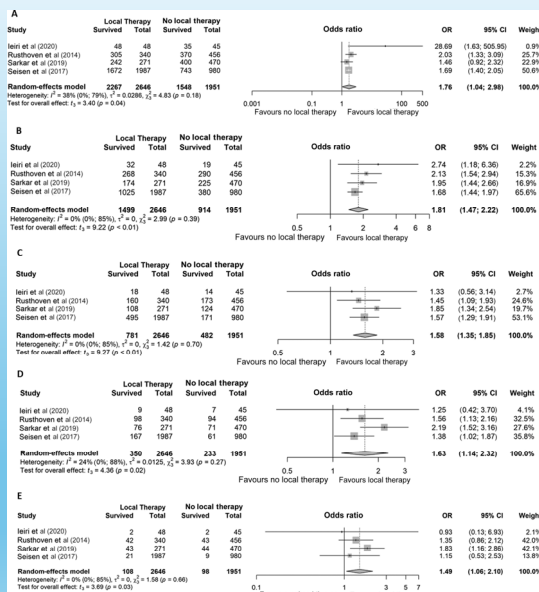
Clyve Yu Leon Yaow<sup>1</sup>, Han Jie Lee<sup>2</sup>, Seth En Teoh<sup>1</sup>, Ryan Ian Houe Chong<sup>1</sup>, Tze Kiat Ng<sup>2</sup>,  
Kae Jack Tay<sup>2</sup>, Henry Ho<sup>2</sup>, Yan Mee Law<sup>3</sup>, Jeffrey Tuan<sup>4</sup>, John Yuen<sup>2</sup>, Kenneth Chen<sup>5</sup>

Affiliations + expand

PMID: 37730526 DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.002

**Evidence synthesis:** A total of 8522 patients across eight studies were included. LT significantly improved overall survival (OS) across all time points from 2 to 10 yr compared with patients without LT, most notably providing a durable benefit in 10-yr OS (odds ratio [OR]: 1.49, 95% confidence interval [CI] 1.06-2.10). Both RT and RP were associated with benefits to both OS and recurrence-free survival, with no significant difference in OS between both modalities in medium-term follow-up (4-yr OR: 0.76, 95% CI 0.41-1.40,  $p = 0.19$ ).

## lokalna terapija vs brez lokalne terapije



Meta-Analysis > Eur Urol Oncol. 2024 Jun;7(3):355-364. doi: 10.1016/j.euo.2023.09.002. Epub 2023 Sep 18.

## Local Therapy on Clinically Lymph Node-positive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis

Clyve Yu Leon Yaow<sup>1</sup>, Han Jie Lee<sup>2</sup>, Seth En Teoh<sup>1</sup>, Ryan Ian Houe Chong<sup>1</sup>, Tze Kiat Ng<sup>2</sup>, Kae Jack Tay<sup>2</sup>, Henry Ho<sup>2</sup>, Yan Mee Law<sup>3</sup>, Jeffrey Tuan<sup>4</sup>, John Yuen<sup>2</sup>, Kenneth Chen<sup>5</sup>

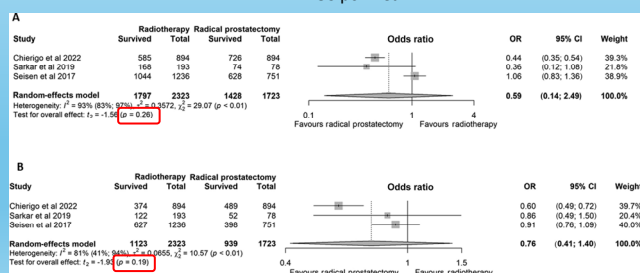
Affiliations + expand

PMID: 37730526 DOI: 10.1016/j.euo.2023.09.002

### RP vs RT

A – OS po 2 letih

B – OS po 4 letih



# Lokalno napredovali rak prostate EAU smernice

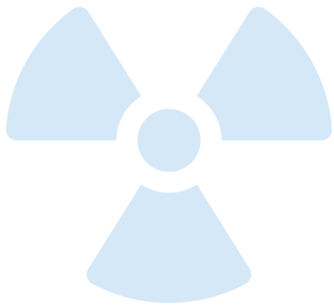
## 6.3.4.d. Recommendations for management of locally advanced disease\*

| Recommendations                                                                | Strength rating |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Radical prostatectomy (RP)</b>                                              |                 |
| Offer RP to selected patients with cN0 disease as part of multi-modal therapy. | Weak            |
| <b>Extended pelvic lymph node dissection (ePLND)</b>                           |                 |
| In patients undergoing a lymph node dissection you should perform an ePLND.    | Strong          |

<https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment>

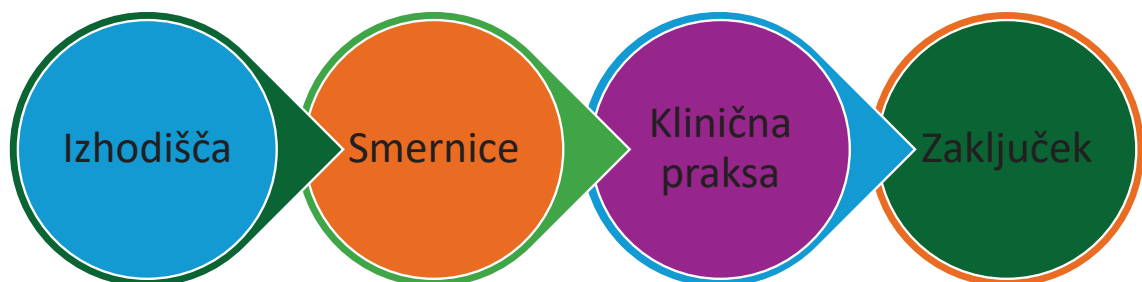
# Visokorizični in lokalno napredovali rak prostate

## Radioterapevtsko zdravljenje – kako izbrati obseg in intenzivnost zdravljenja?



Janka Čarman

Interdisciplinarni simpozij, Napredovali hormonsko občutljiv rak prostate  
Ljubljana, 28.5.2026



**EAU SKUPINE TVEGANJA ZA BIOKEMIČNO PONOVIČEV**  
pri lokaliziranem in lokalno napredovalem raku prostate  
(glede na sistematično biopsijo)

**heterogena skupina**

| NIZKO TVEGAN                          | SREDNJE TVEGAN                                                                         |                                                                      | VISOKO TVEGAN                        |                                                                |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                       | Ugodno                                                                                 | Neugodno                                                             |                                      |                                                                |
| ISUP GG 1 in PSA < 10 ng/mL in cT1–2* | ISUP GG 2 in PSA < 10 ng/mL in cT1–2*<br>ALI<br>ISUP GG 1 in PSA 10–20 ng/mL in cT1–2* | ISUP GG 2 in PSA 10–20 ng/mL in cT1–2*<br>ALI<br>ISUP GG 3 in cT1–2* | ISUP GS 4/5<br>ALI<br>PSA > 20 ng/mL | cT3–4* in/ali cN+**<br>kateri koli ISUP GG*<br>kateri koli PSA |
| Lokaliziran                           |                                                                                        |                                                                      |                                      | Lokalno napredoval                                             |

ISUP = Mednarodno združenje za urološko patologijo (International Society of Urological Pathology);

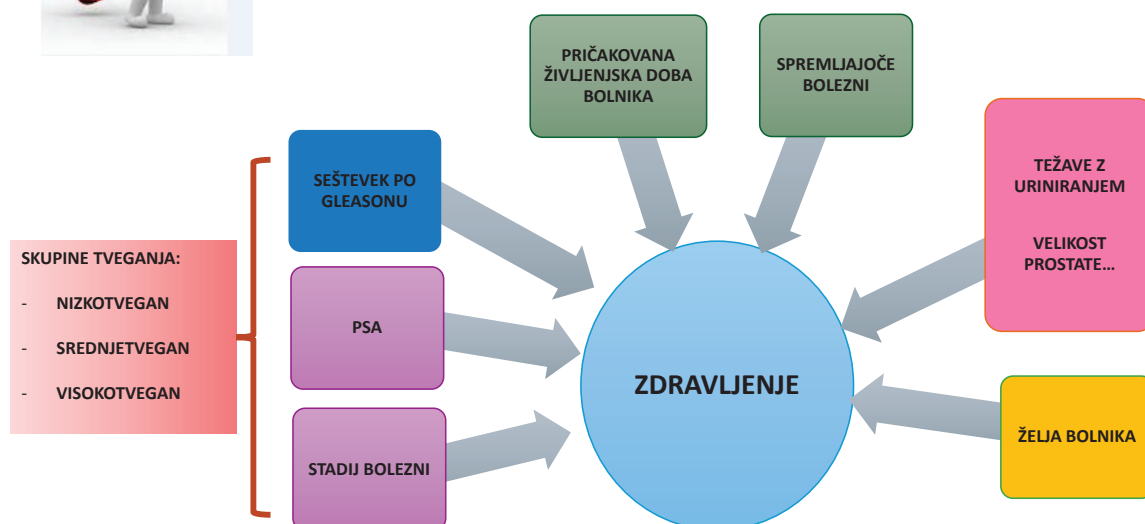
PSA = za prostato-specifični antigen; GG = prognostična skupina (grade group);

\* Temelji na digitorektalnem pregledu (DRP) \*\* Temelji na CT preiskavi/scintigrafiji skeleta

European Association of Urology: Oncology Guidelines. Dosegljivo na <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6> (dostop maj 2026).



## KAKO IZBRATI ZDRAVLJENJE?





## Priporočila Evropske urološke zveze 2026 za zdravljenje lokalizirane bolezni z visokim tveganjem\*

### Radioterapevtsko zdravljenje

#### ZUNANJE OBSEVANJE

sodobne slikovno vodene tehnike obsevanja (IMRT/VMAT in IGRT)  
s skupno dozo 76–78 Gy (konvencionalna frakcionacija) ali  
zmerno hipofrakcionacijo (60 Gy/20 frakcij v 4 tednih ali 70 Gy/28 frakcij v 6 tednih)  
v kombinaciji z dolgoročno ADT (2–3 leta).

#### ZUNANJE OBSEVANJE + BOOST

Pri konvencionalni frakcionaciji (1,8–2,0 Gy na frakcijo) ponudite fokalni boost na dominantno  
intraprostatično lezijo, opredeljeno z MRI, ob upoštevanju omejitev na rizične organe

#### ZUNANJE + NOTRANJE OBSEVANJE

Bolnikom z dobrim delovanjem sečil ponudite IMRT/VMAT in IGRT z brahiterapijskim boostom (HDR  
ali LDR)  
v kombinaciji z dolgoročno ADT (2–3 leta).

IMRT: intenzitetno modilirana radioterapija, angl. Intensity-Modulated Radiation Therapy; VMAT: volumetrična modilirana ločna  
terapija, angl. Volumetric Modulated Arc Therapy; IGRT: slikovno vodena radioterapija. Image-Guided Radiation Therapy ADT:  
androgena deprivacijska terapija

European Association of Urology: Oncology Guidelines. Dosegljivo na <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6> (dostop maj 2026).

## Priporočila Evropske urološke zveze 2026 za zdravljenje lokalno napredovale bolezni\*

### Radioterapevtsko zdravljenje

#### ZUNANJE OBSEVANJE

Bolnikom s cN0 boleznijo ponudite IMRT/VMAT in IGRT v kombinaciji z dolgoročno ADT.

Bolnikom s cN0 boleznijo in dobrim delovanjem sečil ponudite IMRT/VMAT plus IGRT z  
brahiterapijskim boostom (HDR ali LDR) v kombinaciji z dolgoročno ADT.

Dolgoročno ADT ponudite vsaj dve leti.

Bolnikom cN0M0 z  $\geq 2$  dejavniki visokega tveganja (cT3–4, Gleason  $\geq 8$  ali PSA  $\geq 40$  ng/mL) ponudite  
IMRT/VMAT in IGRT na prostato v kombinaciji z dolgoročno ADT in 2 leti abiraterona.

Bolnikom cN1M0 ponudite IMRT/VMAT plus IGRT prostate in medeničnih bezgavk v kombinaciji z  
dolgoročno ADT in 2 leti abiraterona.

IMRT: intenzitetno modilirana radioterapija, angl. Intensity-Modulated Radiation Therapy; VMAT: volumetrična modilirana ločna  
terapija, angl. Volumetric Modulated Arc Therapy; IGRT: slikovno vodena radioterapija. Image-Guided Radiation Therapy ADT: androgena  
deprivacijska terapija; HDR: Brahiterapija z visoko hitrostjo pretoka doze angl. High-Dose-Rate; LDR: Brahiterapija z nizko hitrostjo pretoka  
doze, angl. Low-Dose-Rate.

European Association of Urology: Oncology Guidelines. Dosegljivo na <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6> (dostop maj 2026).

## Kaj pa KAKOVOST ŽIVLJENJA?

Priporočila Evropske urološke zveze 2026

Pacientom, ki so primerni za aktivno sledenje, svetujte, da je **kakovost življenja** do 5 let **enakovredna** v primerjavi z radikalno prostatektomijo ali radioterapijo (zunanjim obsevanjem).

Z bolniki se pogovorite o **negativnem vplivu operacije na urinsko in spolno funkcijo** ter o **negativnem vplivu RT na delovanje črevesja**

Bolnike, ki se zdravijo z **brahiterapijo**, opozorite na **negativen vpliv na dražee uriniranje po 1 letu, vendar ne po 5 letih**.

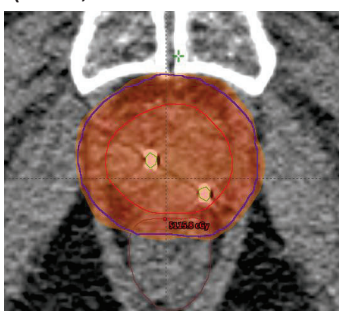
Recommendations due to synthesis of 18 randomised and non-randomised studies in a systematic review involving 13,604 patients

Lardas, M., et al. Quality of Life Outcomes after Primary Treatment for Clinically Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. Eur Urol, 2017. 72: 869. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28757301/>

European Association of Urology: Oncology Guidelines. Dosegljivo na <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/#6> (dostop maj 2026).

## Zunanje obsevanje

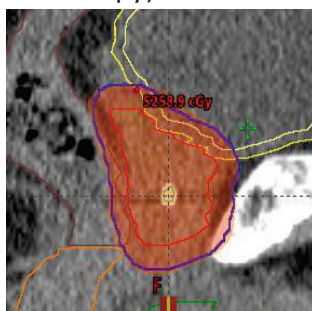
(EBRT, external beam radiation therapy)



Kovencionalno

~~38~~

~~odmerkov~~



Zmerno  
hipofrakcionirano

20 - 28  
odmerkov



Ekstremno hipofrakcionirano SBRT  
(STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY)

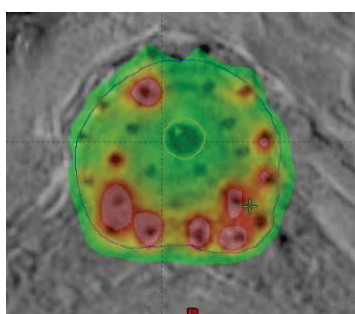
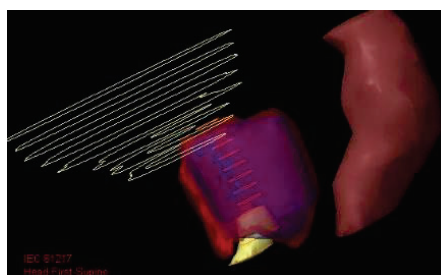
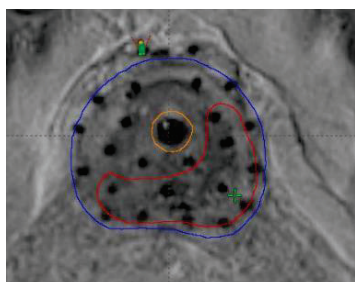
5-7  
odmerkov

IMR  
(INTRAFACTION  
MOTION REVIEW) –  
AUTO BEAM HOLD

Vir: arhiv OI Ljubljana

# Notranje obsevanje

(BRT, brachyradiotherapy, brahiterapija)



V KOMBINACIJI Z ZUNANJIM  
OBSEVANJEM

20 x 2.3 Gy + 14 Gy HDR

25 x 2 Gy + 14 Gy HDR

Vir: arhiv OI Ljubljana

## Obsevanje pri raku prostate z visokim tveganjem na OIL

| Način obsevanja                                     | število odmerkov x doza |                              |                                    |
|-----------------------------------------------------|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|
|                                                     |                         | Visokotvegan<br>rak prosteta | Obsevanje<br>medeničnih<br>bezgavk |
| Zmerno<br>hipofrakcionirano<br>zunanje obsevanje    | 20 x 3 Gy               | +                            | +                                  |
|                                                     | 28 x 2.5 Gy             | +                            | +                                  |
| Ekstremno<br>hipofrakcionirano<br>zunanje obsevanje | 7 x 6.1 Gy              | +                            |                                    |
| zunanje obsevanje +<br>HDR BRT                      | 20 x 2.3 Gy + 14 Gy HDR | +                            | +                                  |
|                                                     | 25 x 2 Gy + 14 Gy HDR   | +                            | +                                  |

Gy: Gray; BRT: brahiterapija

## ZAKAJ HIPOFRAKCINACIJA?

karcinom prostate  
je občutljiv na povečanje doze na frakcijo

RADIOBIOLOGIJA

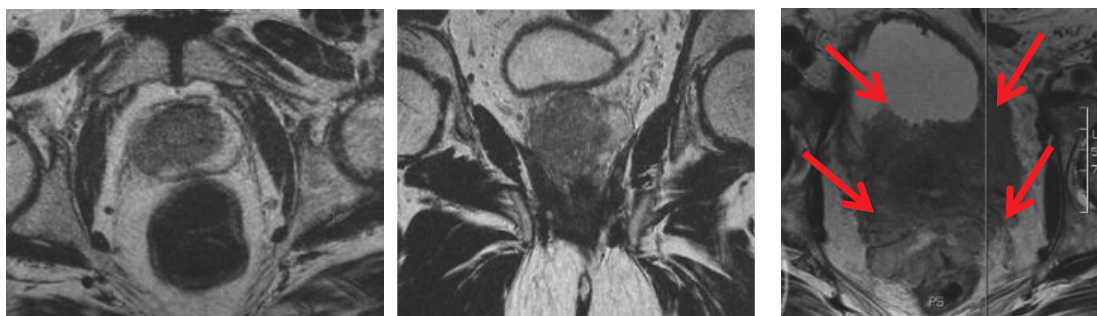
HDR-brahiterapija

Hipofrakcionirano  
zunanje obsevanje → SBRT

[Brenner DJ, Hall EJ.](#) Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Mar 15;43(5):1095-101

## Klinična odločitev

T3/T4

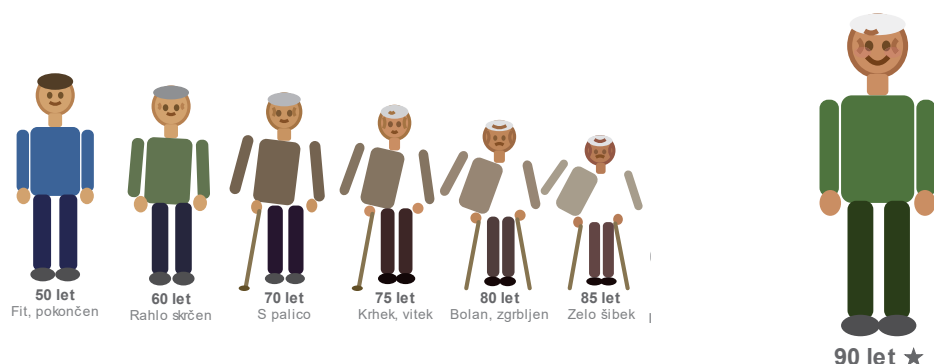


Anatomske  
značilnosti



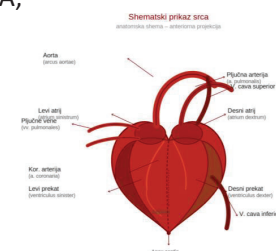
Vir: arhiv OI Ljubljana

# Klinična odločitev



PRIČAKOVANA ŽIVLJENJSKA DOBA BOLNIKA,  
SPREMLJAJOČA STANJA...

ŽELJA BOLNIKA?



## Kaj pa obsevanje medeničnih bezgavk?

cN1: elektivno obsevanje medeničnih bezgavk + dodatni odmerek na patološko/-e bezgavko/-e

cN0: elektivno obsevanje medeničnih bezgavk?

≥ 20 % tveganje N+ (ocenjeno z Roachevo enačbo)?

V dobi PSMA PETCT??

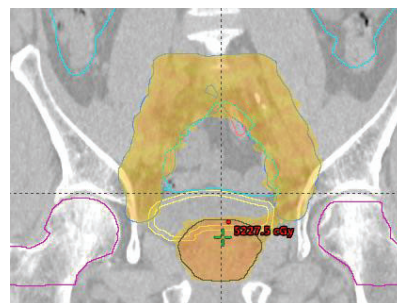
POP-RT, faza 3, randomizirana

RT medeničnih bezgavk izboljša

- preživetje brez biokemične ponovitve
- preživetje brez bolezni
- preživetje brez oddaljenih zasevkov

Vpliv na celokupno preživetje ni bil potrjen.

Pozni genitourinarni zapleti stopnje 2 ali več - več pri RT bezgavk (20 % proti 8,9 %)



Murthy V, Maitre P, Kannan S, et al. Prostate-Only Versus Whole-Pelvic Radiation Therapy in High-Risk and Very High-Risk Prostate Cancer (POP-RT): Outcomes From Phase III Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2021; 39(11):1234–1242.

## Presejanje za raka prostate

- zmanjša umrljivost zaradi raka prostate
- zmanjša stopnjo metastatske bolezni
- zmanjša stopnjo napredovale bolezni (T3–4, N1)



<https://www.onko-i.si/o-raku/presejanje-za-raka/raziskava-pro-peter>

## ZAKLJUČEK

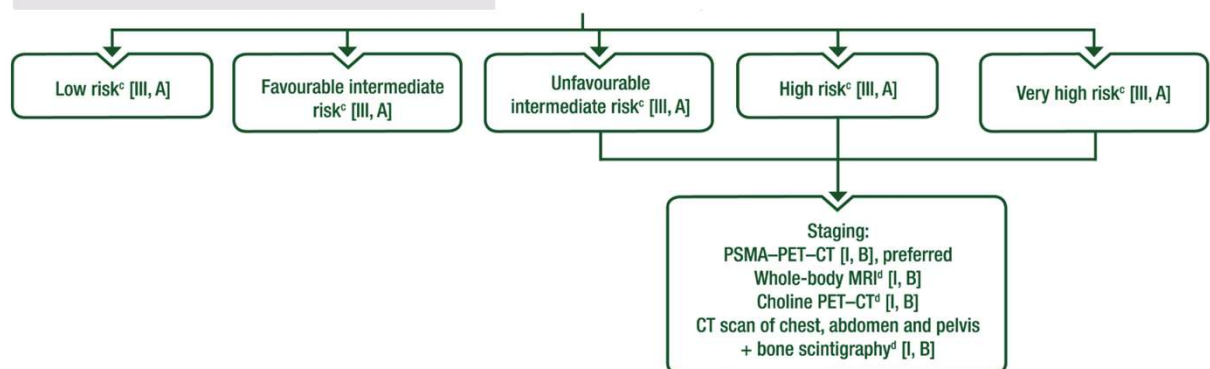
1. Odločitev o zdravljenju multidisciplinarna & bolnik seznanjen z vsemi možnostmi
2. Sodobne tehnike obsevanja (VMAT), slikovno vodene tudi med obsevanjem
3. Izbor bolnikov, vrsta RT, obseg, kako dolgo ADT, abirateron?
4. Presejanje za raka prostate – zmanjša delež napredovalih stadijev
5. Obravnava prilagojena posamezniku



# INTENZIFIKACIJA PRIMARNEGA ZDRAVLJENJA LOKALIZIRANEGA RAKA PROSTATE

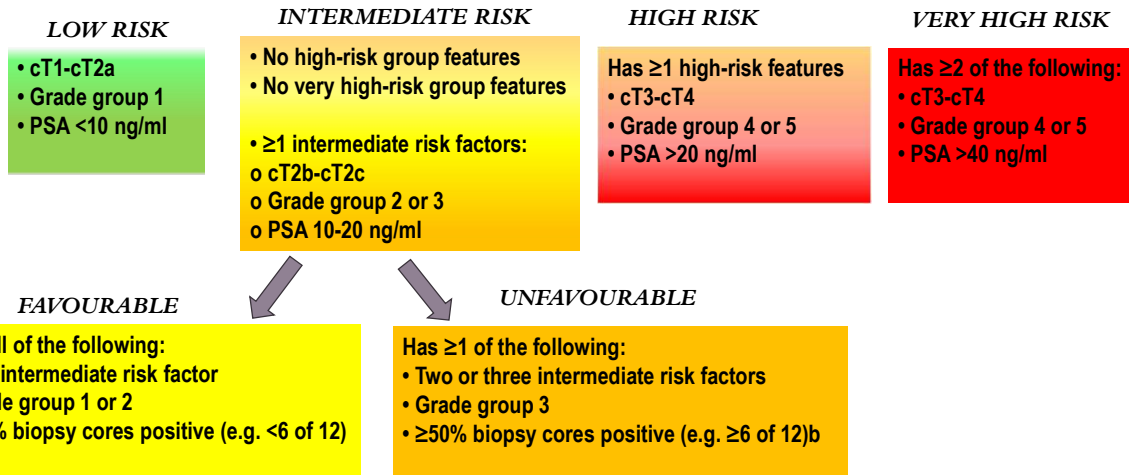
Yury Gordeev, dr. med.

## DELITEV GLEDE NA TVEGANJE

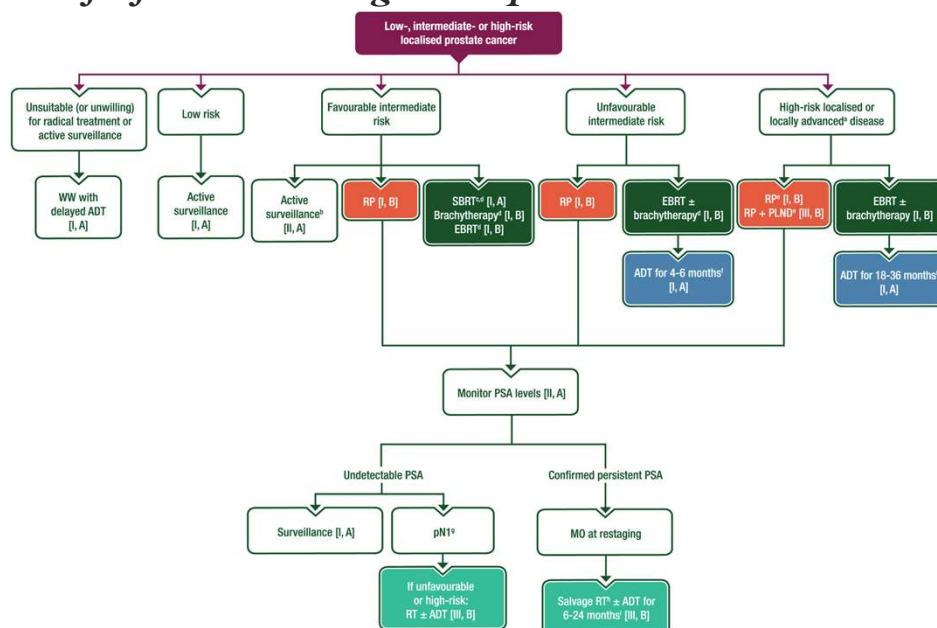


Wals J et al. ESMO Clinical Practice Guideline for prostate cancer. Ann Oncol 2025.

## Delitev glede na tveganje



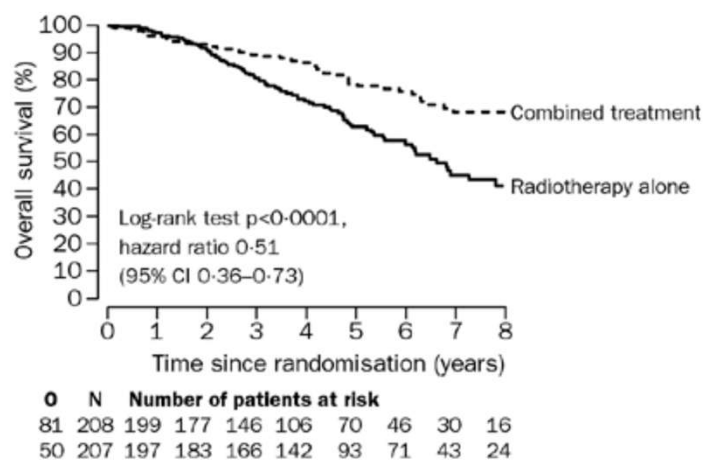
## Zdravljenje lokaliziranega raka prostate



Walz J et al. ESMO Clinical Practice Guideline for prostate cancer. Ann Oncol 2025.

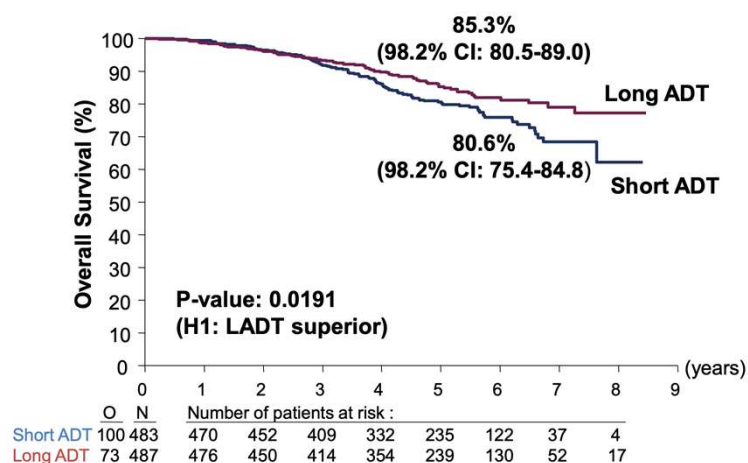


PRI  
VISOKORIZIČNEM  
LOKALIZIRANEM  
RAKU PROSTATE  
JE INDICIRANA  
KOMBINACIJA  
RADIOTERAPIJE  
IN DOLGOTRAJNE  
ANDROGEN-  
DEPRIVACIJSKE  
TERAPIJE (ADT).



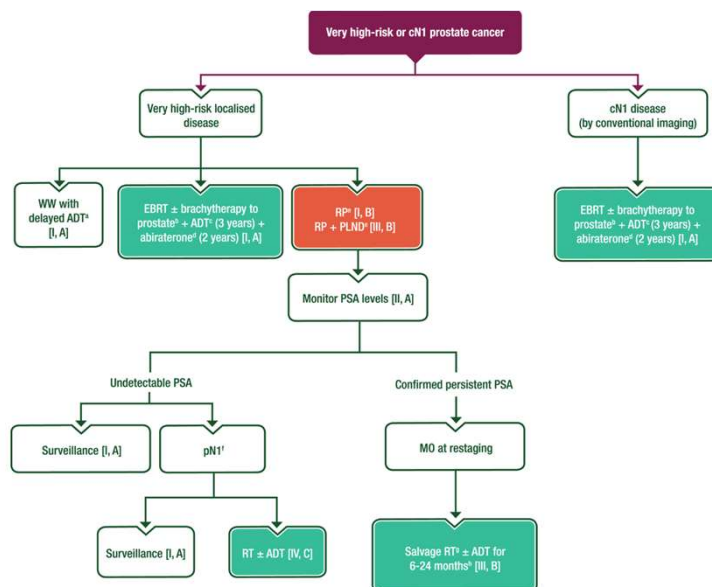
Bolla M et al. *Lancet*. 2002;360:103-108.

PRIMERJAVA:  
RT + ADT  
3 LETA VS  
6 MESECEV –  
PODALJŠANJE  
CELOKUPNEGA  
PREŽIVETJA



Bolla, *NEJM*. 2009;360:2516-27.

ZDRAVLJENJE  
LOKALNO  
NAPREDOVALEGA  
RAKA PROSTATE  
VERY HIGH RISK



Walz J et al. ESMO Clinical Practice Guideline for prostate cancer. Ann Oncol 2025.

**Zelo visokorizični lokalno napredovali rak prostate (very high-risk / cN+)**

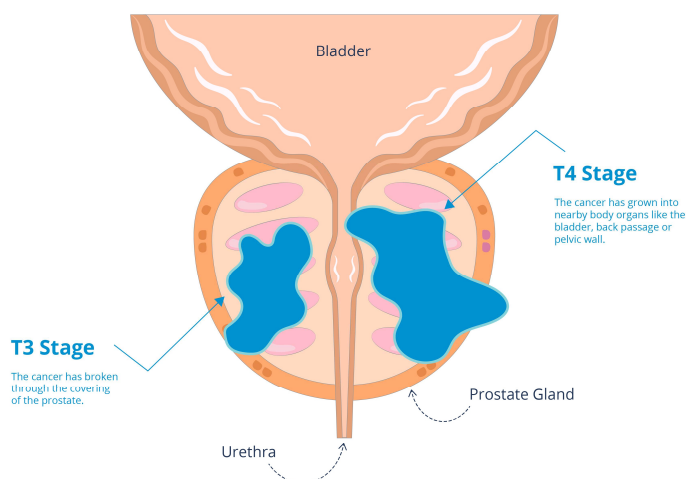
- ekstraprostatična rast tumorja in/ali
- metastaze v medeničnih bezgavkah

**Zelo visokorizična bolezen:**  
**cN+ bolezen**

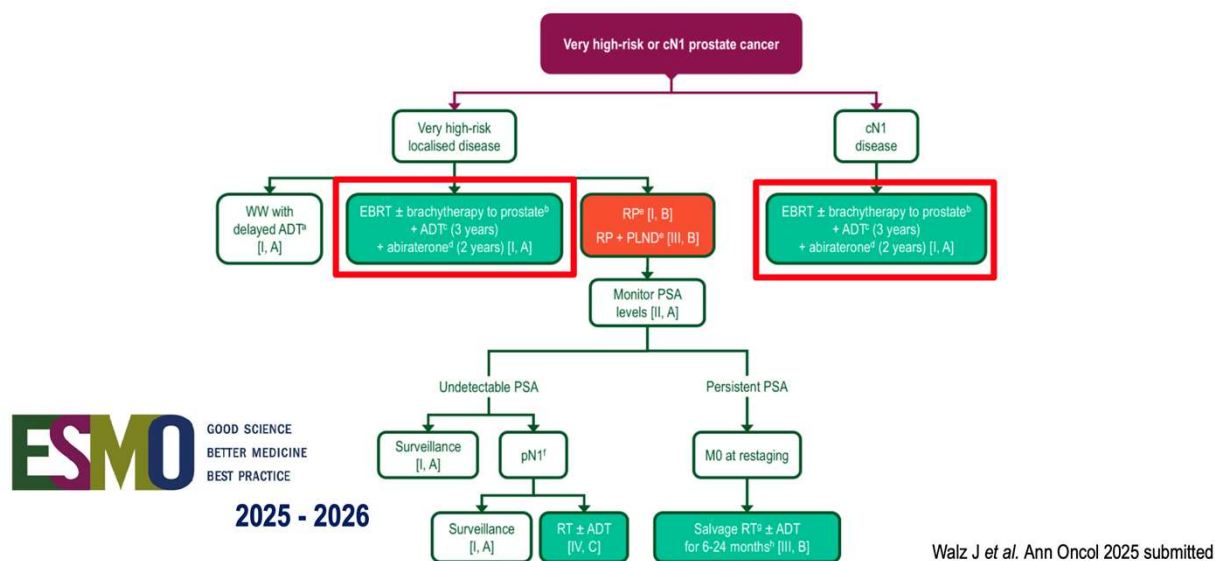
ALI

cN0 + ≥2 kriterija:

**T3–T4**  
**Gleason 8–10**  
**PSA ≥40 ng/ml**



## Zelo visokorizični lokalno napredovali rak prostate (very high-risk / cN+)



## Bolniki z pN1 boleznijo po operaciji

Pozitivne bezgavke po RP so **neugoden prognostični dejavnik**

Možnosti zdravljenja:

- **opazovanje**, če je PSA nedetekten
- **adjuvantna ADT + abirateron**
- **adjuvantna radioterapija**

Odločitev temelji na:

- patološkem stadiju
- **ISUP gradusu**
- **število pozitivnih bezgavk**
- preferenci bolnika

## Intenzifikacija zdravljenja: študija STAMPEDE

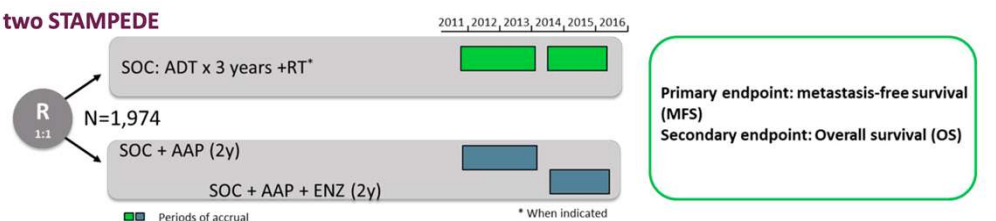
randomizirana študija, več rok,

vključeni bolniki z:

- *metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate*
- *visokorizičnim lokalno napredovalim rakom prostate*
- *relapsom predhodno radikalno zdravljenega raka prostate*

|                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>M0</b><br>No evidence of metastases on bone and CT scan of pelvis, abdo, chest (pre-defined stratification criterion)                                | <b>Newly-diagnosed</b><br>Any of:<br>• Node-Positive<br>• $\geq 2$ of: Stage T3 or T4<br>PSA $\geq 40$ ng/ml<br>Gleason 8, 9 or 10                                                           |
| <b>Relapsing after previous RP or RT</b><br>Any of:<br>• Node-positive<br>• PSA $\geq 4$ ng/ml, rising & doubling time $< 6$ m<br>• PSA $\geq 20$ ng/ml | <b>All patients</b><br>Written informed consent<br>Fit for all protocol treatment<br>Fit for follow-up<br><b>Full criteria: <a href="http://www.stampetrial.org">www.stampetrial.org</a></b> |

### Meta-analysis from two STAMPEDE phase III RCT



AAP, abiraterone and prednisone; ADT, androgen deprivation therapy; APA, apalutamide; ENZ, enzalutamide; M0, non-metastatic; M1, metastatic; MFS, metastasis-free survival; OS, overall survival; PCa, prostate cancer; RT, radiotherapy; SOC, standard of care  
 Attard G, et al. Abstract #LBA4\_PR. ESMO 2021. Oral presentation

RT : btw 81% and 89% of the pts (74 Gy +/- WPRT)  
 RT : 99% cN0 ; 71% cN1

### Primerjani strategiji:

#### Standardno zdravljenje

- radioterapija prostate  $\pm$  obsevanje bezgavk
- ADT 3 leta

#### Intenzificirano zdravljenje

- radioterapija prostate  $\pm$  bezgavke
- ADT 3 leta
- abirateron 2 leti

#### Rezultati:

- MFS HR 0.54
- OS HR 0.63

## Študija *STAMPEDE trial*

dodatek Abiraterone acetate k ADT:

↓ tveganje smrti ~ 37 %

pomembno izboljšanje *failure-free survival*

➤ *abirateron je učinkovit ne glede na tumor burden*

Intenzifikacija zdravljenja z dodatkom *abiraterona* k androgen-deprivacijski terapiji pomembno **izboljša celokupno preživetje** pri bolnikih z na novo diagnosticiranim metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate.

\*\*\* abirateron *v tej indikaciji ni EMA/FDA registriran*

## NCCN Guidelines 2026 – lokaliziran rak prostate

### Low risk

- **aktivno spremljanje (preferred)**
- radikalna prostatektomija
- radioterapija

pri bolnikih z **pričakovano življenjsko dobo <10 let** je možna tudi **opazovalna strategija**.

### Favorable intermediate risk

Možnosti zdravljenja:

- **aktivno spremljanje (pri izbranih bolnikih)**
- radikalna prostatektomija
- radioterapija

ADT **običajno ni potrebna**.

### Unfavorable intermediate risk

Priporočeno:

**radioterapija + kratkotrajna ADT (4–6 mesecev)**

ALI

**radikalna prostatektomija**.

### High risk

- **radioterapija + ADT (12–36 mesecev)**

ALI

- **radikalna prostatektomija + disekcija bezgavk.**

### Very high risk

**radioterapija + ADT (24 mesecev) + možnost abiraterona**

ALI

**kirurško zdravljenje pri izbranih bolnikih**  
kot del multimodalnega pristopa.

### NCCN:

- večji poudarek na **kirurgiji tudi pri high-risk boleznih**
- zelo natančni **algoritmi glede življenjske dobe**

### ESMO:

večji poudarek na **RT + sistemski terapiji pri high/very high risk**  
→ klinično so priporočila **zelo podobna**

PRI LOKALIZIRANEM  
RAKU PROSTATE JE  
KLJUČNA PRAVILNA  
STRATIFIKACIJA  
TVEGANJA, SAJ  
DOLOČA IZBIRO MED  
AKTIVNIM  
SPREMLJANJEM,  
KURATIVNIM  
ZDRAVLJENJEM ALI  
MULTIMODALNIM  
PRISTOPOM.



#### 1. Individualiziran pristop glede na tveganje

Zdravljenje lokaliziranega raka prostate temelji na:

- skupini tveganja
- pričakovani življenjski dobi
- preferencah bolnika

#### 2. Aktivno spremljanje je standard pri nizkem tveganju

Pri bolnikih z *low-risk* boleznijo je: ➡ aktivno spremljanje  
s ciljem zmanjšati *overtreatment*.

#### 3. Multimodalno zdravljenje pri visokorizični bolezni

Pri *high/very-high-risk* bolezni je pogosto potreben: kombiniran pristop

- radioterapija
- androgen-deprivacijska terapija
- izbrano kirurško zdravljenje

#### 4. Intenzifikacija zdravljenja izboljša izide (STAMPEDE trial)

➡ dodatek abiraterona k RT + ADT

izboljša *metastasis-free survival* in *overall survival*

➡ pri *very high-risk* in cN+ bolezni.



# Biokemična ponovitev raka prostate.

Asist. Dr. Luka Stanisavljevič, dr.med.,  
specialist onkologije z radioterapijo

01

## — Definicije

|                    | Po radikalni prostatektomiji (RP)                                                                      | Po primarni radioterapiji (RT)                                                    |
|--------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Definicija BCR     | PSA $\geq$ 0,2 ng/mL z naslednjim potrjenim porastom (AUA); EAU: dve zaporedni vrednosti $\geq$ 0,2.   | <b>Phoenix kriterij:</b> PSA $\geq$ nadir + 2,0 ng/mL (Roach, IJROBP 2006).       |
| PSA perzistenca    | PSA ne pade pod 0,1 ng/mL po RP — slabša prognoza.                                                     | —                                                                                 |
| PSA bounce         | —                                                                                                      | SBRT 28% · LDR-BT 34% · HDR-BT 36% · CIRT 56% (Artusi, Cancers 2020).             |
| uPSA               | 0,03–0,05 ng/mL z naraščanjem še ni uradna BCR — je pa signal za PSADT izračun in pozornejše sledenje. | —                                                                                 |
| EAU stratifikacija | Nizko: pGS < 8 in PSADT > 1 leto. Visoko: pGS 8–10 ali PSADT $\leq$ 1 leto.                            | Nizko: čas do BCR > 18 mes in PSADT > 12 mes. Visoko: < 18 mes ali $\leq$ 12 mes. |

EAU klasifikacija je zunanje validirana — *neodvisno napoveduje* metastatsko bolezen in PCSM (Tilki, Eur Urol 2019). EAU 2026: dodatek MRI značilnosti reklasificira ~tretjino intermediarno tveganih bolnikov.

## Trend napotitev gre v pravo smer

~ 29 %

10-letna kumulativna incidenca BCR po radikalni prostatektomiji.

Nickell et al., J Urol 2024 (VA kohorta, n = 21.992)

25–30 %

BCR v 10 letih po primarni lokalni terapiji — RP ali RT.

Heidegger, EAU 2026 London (high-risk nmHSPC)



Časi napotitev za salvage RT se v zadnjih letih postopoma krajšajo — rezultat kolegialnega sodelovanja.

Lokalni vtis iz prakse Onkološkega inštituta Ljubljana

Občasne pozne napotitve niso vprašanje klinične presoje posameznikov — odražajo predvsem sistemske izzive (čakalne dobe, distribucija med centri). Cilj predavanja: skupen algoritem, ki olajša odločitve.

03

## PSMA-PET/CT: stratifikacija pred odločitvijo o salvage zdravljenju.

### DETEKCIJSKA STOPNJA PO PSA

|                   |                        |         |
|-------------------|------------------------|---------|
| PSA < 0,2 ng/mL   | <div><div></div></div> | ~ 33 %  |
| PSA 0,2–0,5 ng/mL | <div><div></div></div> | 45–60 % |
| PSA 0,5–1,0 ng/mL | <div><div></div></div> | 59–75 % |
| PSA > 1,0 ng/mL   | <div><div></div></div> | > 85 %  |

Perera, Eur Urol 2020 — meta-analiza.

### KLINIČNA UPORABA (EAU 2026)

- PSMA-PET/CT pri PSA > 0,2 ng/mL, če bo izvid spremenil odločitev.
- **Negativen PSMA-PET NE odlaga salvage RT** — EAU strong rec.
- **PSMAiSRT** (Belliveau, JAMA Oncol 2025): prvi RCT — PSMA-vodena intenzifikacija izboljša FFS in TFS.

**EAU 2026 — Co-PSMA** (Emmett, NCT06907641; n = 50; PSA 0,2–0,75): <sup>64</sup>Cu-SAR-bis-PSMA detektira **2,6× več lezij** kot <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 (1,26 vs. 0,48 lezij/bolnika).

04



## »Tumor« — sestavljanka osmih dejavnikov.

### 01 Pre-salvage RT PSA

Najmočnejši napovednik. Kritičen < 0,5; optimalno < 0,2 ng/mL.

### 03 ISUP grade / Gleason

GG 4–5 — ↑ tveganje za oddaljene metastaze.

### 05 pT stadij

pT3b (SVI) = bistveno povečano tveganje.

### 07 Čas RP → BCR

< 2 leti = agresiven biološki fenotip.

### 02 PSA podvojitveni čas

< 9 mes = visoko tveganje (EMBARC kohorta).

### 04 Resekcijski robovi (R1)

Kažejo na lokalno bolezen — koristen znak za odgovor na RT.

### 06 pN+

Indikacija za pelvic RT + ADT.

### 08 Decipher score

Neodvisni napovednik DM in PCSM (v Sloveniji ni rutinski).

EAU 2026 — Brancaccio (San Raffaele): dodatek MRI značilnosti reklasificira ~33 % intermediarno tveganih bolnikov. **Pomembno:** to je samo polovica slike — druga polovica je bolnik.

Tendulkar, JCO 2016 (n = 2.460) · Van den Broeck, Eur Urol Focus 2020 · Tilki, Eur Urol 2019 · Brancaccio, EAU 2026.

05

## Ocena pričakovane življenjska doba in komorbiditete

### Trije ključni elementi

Stratifikacija po bolniku, ne le po tumorju

**Pričakovana življenjska doba (NCCN/EAU).** Kurativna terapija (vključno s salvage RT + ADT) je smiselna pri pričakovani dobi ≥ 10 let. Pri < 10 let — opazovanje ali samostojen ADT brez RT.

**G8 screening** (Bellera, Ann Oncol 2012). 8 vprašanj, ~ 5 min. Pri **G8 ≤ 14** napotitev na celovito geriatrično oceno (CGA) pred odločitvijo o zdravljenju.

**ICOPE** (WHO Integrated Care for Older People). Šest domen: kognicija, vid, sluh, mobilnost, prehrana, psihično stanje. Prepozna reverzibilne dejavnike, ki vplivajo na toleranco zdravljenja.

Starostnik z indolentno BCR — pogosto vseeno dobi salvage RT + ADT

**ADT-povezane posledice:** kardiovaskularna obolenost, sarkopenija, kognitiven upad, izguba mišične mase, padci.

**RT-povezane posledice:** urinarna in fekalna inkontinenca, sevalni proktitis, vplivi na seksualno funkcijo.

»Watch and wait« je legitimna opcija pri nizko tveganem BCR + omejena življenjska doba (EAU 2026 — weak recommendation).

#### — KDAJ NE ZDRAVITI

Pričakovana življenjska doba < 5–10 let in nizko tvegan BCR.

ECOG ≥ 3 / krhek bolnik (CGA-confirmed frailty).

Bolnikova preferenca po informiranem pogovoru.

Bellera, Ann Oncol 2012 (G8) · Mohile, JCO 2018 (ASCO geriatric onc.) · ISIOG consensus · WHO ICOPE Handbook 2019 · NCCN v2.2025 (life expectancy tables) · EAU 2026.

06

— Razprava večinoma končana

## Adjuvantna vs. zgodnja salvage RT

| Študija                                                                | n     | Rezultati                                    | Sklep                                    |
|------------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------------------------|------------------------------------------|
| <b>RADICALS-RT</b><br><i>Parker, Lancet 2020; final Ann Oncol 2024</i> | 1.396 | 10-l FFDM 93 % vs. 90 % · HR 0,68; P = 0,095 | Brez razlike.                            |
| <b>RAVES</b><br><i>Kneebone, Lancet Oncol 2020</i>                     | 333   | 5-l FFBP 86 % vs. 87 % · HR 1,12 (0,65–1,90) | Brez razlike.                            |
| <b>GETUG-AFU 17</b><br><i>Sargos, Lancet Oncol 2020</i>                | 424   | 5-l EFS 92 % vs. 90 % · HR 0,81; P = 0,42    | Brez razlike.                            |
| <b>ARTISTIC meta</b><br><i>Vale, Lancet 2020</i>                       | 2.153 | HR 0,95 (0,75–1,21)                          | Skupna analiza — brez koristi adjuvanta. |

Omejitev: populacija predvsem srednje tvegani (pT3 / R1); ekstremno visoko tveganih (pT3b + R1 + ISUP 4–5 + persist. PSA) malo.

Parker, Lancet 2020; Ann Oncol 2024 · Kneebone, Lancet Oncol 2020 · Sargos, Lancet Oncol 2020 · Vale, Lancet 2020 (ARTISTIC).

07

— Klinični algoritem za sodelovanje

## Kdaj moramo sodelovati

— IDEALEN TRENUTEK

B

### Posvetovanje za zgodnjo salvage RT

**PSA 0,1–0,2 ng/mL z naraščanjem** (dve meritvi, 4–6 tednov narazen).

Ali prvi PSA > 0,2 — **ne čakati**, da preseže 0,5.

Z napotnico: PSADT, ISUP, pT, robovi, čas RP → BCR.

### Kandidat za takojšnjo adjuvantno RT

A

Perzistentni PSA (> 0,1 ng/mL po 6 tednih).

≥ 2 zelo neugodni patološki znaki: pT3b · obsežen R1 · ISUP 4–5 · pN+.

Decipher visoko tvegan (> 0,6) — če dosegljiv.

— PRED KONZILIJEM

C

### PSMA-PET/CT

PSA ≥ 0,2 ng/mL če bo izvid spremenil odločitev (EAU 2026).

Negativen PET **ne** odlaga salvage RT.

— MOŽNA OPCIJA

D

### Nizko tvegan BCR + omejena življenjska doba

PSADT > 12 mes in ISUP ≤ 3 in življenjska doba < 10 let.

Aktivno spremljanje s PSA (NCCN / EAU 2026 weak rec).

EAU 2026 strong rec: »Do not wait for a PSA threshold before initiating salvage radiotherapy.« · NCCN v2.2025 · AUA/ASTRO/SUO 2024 · Tendulkar, JCO 2016.

08

## Kako jo izvedemo — IMRT/VMAT, doza, polja.

### Standardna doza

**64–66 Gy** v 32–33 frakcijah na ležišče prostate (ESTRO ACROP / RTOG kontur).  
Lokalni protokol OI: **63 Gy / 28 fr** ; možnost SIB na PSMA-pozitivno lezijo (do ~70 Gy).

### Dose escalation — ne velja

**SAKK 09/10** (Ghadjar, Eur Urol 2021): 64 vs. 70 Gy — brez razlike v FFBF, več GI toksičnosti pri 70 Gy (G2 GI 20 % vs. 7,3 %).

### Hipofrakcioniranje

**52,5 Gy / 20 fr** — sprejemljiva alternativa (RADICALS hipofrakcijska kohorta).

### Whole-pelvic RT (WPRT) & IGRT

**SPPORT** (Pollack 2022): RT + medenične bezgavke + 4–6 mes ADT izboljša 5-letni FFP za ~7 % nad samo ležišče. Pri PSMA-pozitivnih lezijah razmislite o SIB.

Ghadjar, Eur Urol 2021 (SAKK 09/10) · Pollack, Lancet 2022 (SPPORT/RTOG 0534) · Bell, Radiat Oncol 2021 · Feng, IJROBP 2012.

09

## CTV ležišča in organi v tveganju — ESTRO ACROP standard.

### CTV ležišča prostate — štiri smernice

| SMERNICA           | LETO | POSEBNOST                                 |
|--------------------|------|-------------------------------------------|
| <b>EORTC</b>       | 2007 | Konzervativna; obsežno periretrov. tkivo. |
| <b>RTOG</b>        | 2010 | Fokusirana; iz vzorcev recidivov.         |
| <b>FROGG</b>       | 2008 | Razlikuje pT2 vs. pT3.                    |
| <b>ESTRO ACROP</b> | 2018 | Najnovejši konsenz; priporočena EAU 2026. |

ESTRO ACROP razlikuje **pT3a**, **pT3b** **SVI**, **R1** — prilagaja kranioakvdalno razširitev na ležišče veziklov. PSMA-PET pozitivna lezija → dodatna delineacija + SIB.

| ORGAN                  | OMEJITEV                                                |
|------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Rektum</b>          | $V_{70} < 15\% \cdot V_{60} < 25\% \cdot V_{50} < 40\%$ |
| <b>Sečni mehur</b>     | $V_{70} < 25\% \cdot V_{60} < 50\%$                     |
| <b>Femoralne glave</b> | $V_{50} < 5\% \cdot D_{\max} < 55\text{ Gy}$            |
| <b>Tanko črevo</b>     | $V_{45} < 195\text{ cc} \cdot D_{\max} < 52\text{ Gy}$  |
| <b>Bulbus penis</b>    | $D_{\text{mean}} < 50\text{ Gy}$ (erektilna funkcija)   |
| <b>Sigmoidni kolon</b> | $V_{50} < 15\text{ cc}$ (zlasti pri WPRT)               |

Salembier, Radiother Oncol 2018 (ESTRO ACROP) · Poortmans, Radiother Oncol 2007 (EORTC) · Michalski, IJROBP 2010 (RTOG) · Sidhom, Radiother Oncol 2008 (FROGG) · RTOG OAR atlas.

10

## POSEIDON 2026 spreminja prakso.

ADT pri salvage RT po RP koristi le pri pre-RT PSA > 0,5 ng/mL.

Kishan AU et al., *Lancet* 2026 — sočasna objava z ASCO GU 2026 Plenary, 26. 2. 2026. IPD meta-analiza, 6 randomiziranih študij, **n** ≈ 5.000, mediana FU **9,02** leta.

### PRAKTIČNO 2026 — NOV STANDARD

|                        |                                                     |
|------------------------|-----------------------------------------------------|
| PSA ≤ 0,5 ng/mL        | <b>brez ADT</b> — ne OS ne MFS koristi.             |
| PSA > 0,5 ng/mL        | <b>4–6 mesecev ADT</b> . Daljše ne izboljša izhoda. |
| Decipher visoko tvegan | razmislek o ADT (Feng, <i>JAMA Oncol</i> 2021).     |

### POSEIDON — CELOTNA KOHORTA

|                                                  |             |
|--------------------------------------------------|-------------|
| Overall survival · HR 0,87 (0,76–1,01); P = 0,06 |             |
| ADT vs. brez                                     | <b>0,87</b> |
| Metastasis-free survival · HR 0,79 (0,70–0,89)   |             |
| ADT vs. brez                                     | <b>0,79</b> |

### PODANALIZA PO PRE-RT PSA

|                                        |             |
|----------------------------------------|-------------|
| OS — pre-RT PSA ≤ 0,5 ng/mL ni koristi |             |
| ADT vs. brez                           | ≈ 1,0       |
| OS — pre-RT PSA > 0,5 ng/mL koristi    |             |
| ADT vs. brez                           | <b>0,73</b> |

Točka = HR; vodoravna črta = 95 % CI. Polna pika = stat. značilen. Schematic — povzeto iz Kishan et al., *Lancet* 2026.

Kishan, *Lancet* 2026 (POSEIDON IPD meta, DOI 10.1016/S0140-6736(26)00137-6) · Shipley, *NEJM* 2017 (RTOG 9601) · Carrie, *Lancet Oncol* 2019 · Pollack, *Lancet* 2022 · Parker, *Lancet* 2024 (RADICALS-HD) · Burdett, *Eur Urol* 2025 · Nguyen, *Eur Urol* 2026 (FORMULA-509).

11

## Decipher 22-genski klasifikator — orodje za personalizacijo.

### Validacijske študije

#### SAKK 09/10 ancillary

Dal Pra, *Ann Oncol* 2022

Visok GC = 2× tveganje za biokemično/klinično progresijo (HR 2,1; 1,3–3,3).

#### RTOG 9601 ancillary

Feng, *JAMA Oncol* 2021

GC neodvisno povezan z DM (HR 1,17), PCSM (HR 1,39), OS (HR 1,17).

**Napoveduje korist od ADT:** visok GC ima večjo korist; nizki GC praktično brez koristi.

### Klinična uporaba in nove študije

Odločitev: (1) adjuvant vs. salvage; (2) salvage RT alone vs. RT + ADT.

#### ASCO GU 2026 — Tward et al.

PAM50 + Decipher v post-RP BCR

PAM50 ločuje na **Luminal B** vs. Non-Luminal B. Hipoteza: odgovor na ADT s salvage RT je drugačen pri Luminal B — ADT priporočilo na osnovi molekularne podtipizacije, ne le PSA praga.

#### NRG-GU006 (BALANCE)

ASTRO 2025

Apalutamid + salvage RT, post-RP, biomarker-stratificirano (Decipher × PAM50).

## PSA bounce ≠ recidiv. Phoenix kriterij in lokalne salvage opcije.

### PHOENIX KRITERIJ (2006)

PSA ≥ **nadir + 2,0 ng/mL**

PSA bounce po modalitetah (Artusi, Cancers 2020)

|        |                        |      |
|--------|------------------------|------|
| SBRT   | <div><div></div></div> | 28 % |
| LDR-BT | <div><div></div></div> | 34 % |
| HDR-BT | <div><div></div></div> | 36 % |

Na prvi vrednost čez nadir+2 ne reagirati — potrebnih je 2–3 zaporednih meritev in kinetika; nato PSMA-PET. Pred lokalno salvage **obvezna biopsija** (transperinealno, MRI/PSMA-vodeno).

### LOKALNE SALVAGE OPCIJE

| TEHNIKA               | 2-L RFS | HUDA GI | HUDA GU |
|-----------------------|---------|---------|---------|
| Salvage brahiterapija | 84 %    | 3 %     | 23 %    |
| Re-EBRT / SBRT        | 69 %    | 4 %     | 7 %     |
| Salvage RP            | 75–78 % | 11 %    | 23 %    |
| Krioterapija          | 58 %    | 2 %     | 17 %    |
| HIFU                  | 45 %    | 3 %     | 21 %    |

Pittaluga, PCPD 2024 — meta-analiza, n = 1.544 · mediana FU 18–35 mes.

Slovenska realnost: salvage RP v izbranih centrih; salvage HDR brahiterapija na OI; krioterapije in HIFU rutinsko ne delamo. *Fokalni salvage* lahko zniža toksičnost ob primerljivi učinkovitosti.

Roach, IJROBP 2006 (Phoenix) · Artusi, Cancers 2020 · Pittaluga, PCPD 2024 · AUA/ASTRO/SUO Salvage Guideline Part III 2024 · Crook, NRG GU-002.

13

## EMBARC — prvič OS korist v nemetastatskem BCR settingu.

### EMBARC · EAU 2026 STRONG REC

Freedland, NEJM 2023 · OS update: Shore, NEJM 2025 (DOI 10.1056/NEJMoa2510310)

n = 1.068, 3-ročna randomizacija: enzalutamid + leuprolid vs. leuprolid sam vs. enzalutamid monoterapija. Visoko tvegan nmHSPC (PSADT ≤ 9 mes), brez konv. metastaz.

5-l MFS 87 % vs. 71 % · 8-l OS 78,9 % vs. 69,5 % · HR 0,60 (0,44–0,80); P < 0,001.

FDA 16. 11. 2023 · EMA 23. 4. 2024.

### PRESTO · ARASTEP

Aggarwal, JCO 2024 · NCT05794906

**PRESTO:** apalutamid + ADT vs. ADT pri PSADT ≤ 9 mes po RP — izboljššan PSA-PFS.

**ARASTEP:** darolutamid + ADT vs. placebo + ADT pri PSMA-pozitivnem visoko tveganem BCR; rezultati 2026/27.

### — KRITERIJI EMBARK

PSADT ≤ 9 mes

PSA ≥ 1 ng/mL po RP ali ≥ 2 ng/mL nad nadirjem po RT

Eugonadalen testosteron

**Brez konvencionalnih metastaz** (CT / scintigrafija negativni)

### — PRAKTIČNO

Bolnik s PSADT ≤ 9 mes po lokalni terapiji, Mo → **kandidat za enzalutamid + LHRH**.

**Intermittent ADT** v EMBARK protokolu: pri PSA < 0,2 ng/mL ob 36 tednih — prekinitev terapije.

Kakovost življenja: prekinitev znatno izboljša simptome ADT.

Freedland, NEJM 2023 (PMID 37851874) · Shore, NEJM 2025 (EMBARC OS update) · Aggarwal, JCO 2024 (PRESTO) · ARASTEP NCT05794906 · FDA 16. 11. 2023; EC 23. 4. 2024 · EAU 2026.

14

# Novi OAR in adaptivna radioterapija.

## Emerging OAR

| ORGAN                    | KLINIČNA RELEVANCA                               | OMEJITEV                               |
|--------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Internal anal sphincter  | Fekalna inkontinenca (RADICALS 10-1, $P=0,017$ ) | $D_{\text{mean}} < 40 \text{ Gy}$      |
| Penilni bulbus + corpora | Eretilna funkcija                                | $D_{\text{mean}} < 50 / 40 \text{ Gy}$ |
| Mehurski vrat            | Urinarna inkontinenca                            | $V60 < 30 \%$                          |
| Sigmoid + colon          | Pri WPRT, kronični GI simptomi                   | $V50 < 15 \text{ cc}$                  |
| Sakralni plexus          | Pri WPRT, redko nevropatija                      | $D_{\text{max}} < 60 \text{ Gy}$       |
| Aktivni kostni mozeg     | Hematološka toks. pri WPRT (Mell)                | $V40 < 40 \%$                          |
| Lumbosakralna kost       | Insuficienčni zlomi pri starostnikih             | $D_{\text{mean}} < 35 \text{ Gy}$      |

Mell, IJROBP 2008 (pelvic bone marrow OAR) · Hall, IJROBP 2022 · Kerkmeijer, MR-Linac consortium · Tree, HERMES (NCT04075305) · NRG GU-008 protocol · Otazo, MR-guided ART review 2021.

## Adaptivna radioterapija (ART)

**Online ART** — dnevna prilagoditev plana na trenutno anatomijo.

MR-Linac (Elekta Unity, ViewRay MRIdian)

Odlična mehkovitna ločljivost — vidno ležišče prostate, ki je sicer slabo definirano na CBCT.

CT-Linac z ART (Varian Ethos, Halcyon)

Hitrejši delovni tok.

Klinična korist pri salvage RT

Zoženje PTV margins z 7–10 mm na **3–5 mm**.

Manj toksičnosti za rektum, mehur, IAS.

»Dose painting« na PSMA-pozitivne lezije.

# Sedem sporočil, ki naj ostanejo.

- 01** **Definicija.** Ne pomešati post-RP ( $\text{PSA} \geq 0,2$  + dvig) in post-RT (Phoenix nadir + 2).
- 02** **Stratifikacija — tumor.** EAU low/high + PSADT + (kjer dosegljiv) Decipher; MRI integracija prihaja.
- 03** **Stratifikacija — bolnik.** Pričakovana življenjska doba  $\geq 10$  let za kurativo; G8 + CGA pri starostnikih. *Watch and wait je legitimna opcija.*
- 04** **Sodelovanje.** Posvetovanje pri  $\text{PSA } 0,1\text{--}0,2 \text{ ng/mL}$  z naraščanjem. EAU 2026: »Do not wait for a PSA threshold.«
- 05** **ADT pri salvage RT (POSEIDON 2026).** Ne rutinsko. Korist *samo* pri pre-RT  $\text{PSA} > 0,5$ ; trajanje 4–6 mes.
- 06** **Po RT.** Vedno biopsija pred lokalnim salvage; izbira tehnike po toksičnem profilu in lokalni izvedljivosti.
- 07** **Visoko tvegan nmHSPC (EMBARK).**  $\text{PSADT} \leq 9 \text{ mes} \rightarrow \text{enzalutamid} + \text{LHRH agonist}$  (EAU 2026 strong rec).

## Sistemsko zdravljenje biokemičnega recidiva – kdaj intenzifikacija?

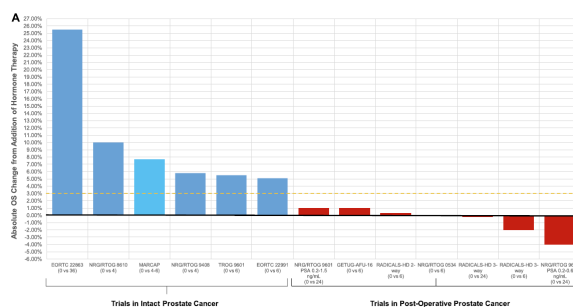
Andrej Žist, dr. med  
Sektor internistične onkologije  
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 28.5.2026

### Biokemični recidiv po KRG

Priporočila EAU

| Recommendations for local salvage treatment                                                                                                                                             | Strength rating |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Biochemical recurrence (BCR) after radical prostatectomy</b>                                                                                                                         |                 |
| Offer early salvage intensity-modulated radiotherapy/volumetric arc radiation therapy plus image-guided radiotherapy to men with two consecutive prostate-specific antigen (PSA) rises. | Strong          |
| Offer monitoring, including PSA, to EAU low-risk BCR patients.                                                                                                                          | Weak            |
| Do not wait for a PSA threshold before starting treatment. Once the decision for salvage radiotherapy (SRT) has been made, SRT (at least 64 Gy) should be given as soon as possible.    | Strong          |
| Offer hormonal therapy in addition to SRT to men with BCR.                                                                                                                              | Weak            |



- Vloga hormonske terapije postoperativno manj zanesljiva
- Vprašanje dolžine zdravljenja in izbire ustrezne bolnika

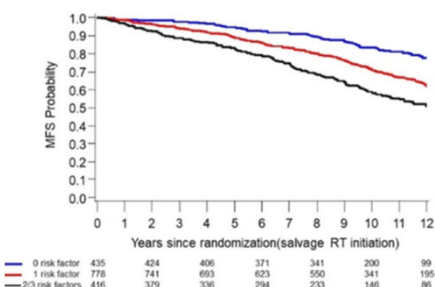
## Izbira bolnikov

ICECaP database meta-analiza (RTOG 9601, GETUG-AFU 16, EORTC 22911)

Table 2

Multivariable regression for clinical progression, metastasis-free survival, and overall survival from randomization (SRT initiation) in whole population.

| Variables               | Levels               | Clinical progression<br>(N = 1577*) |          | Metastasis-free Survival<br>(N = 1621*) |          | Overall Survival<br>(N = 1621*) |          |
|-------------------------|----------------------|-------------------------------------|----------|-----------------------------------------|----------|---------------------------------|----------|
|                         |                      | HR (95 % CI)**                      | P-value  | HR (95 % CI)**                          | P-value  | HR (95 % CI)**                  | P-value  |
| Pathological GS         | ≥8 vs <7             | 1.82(1.41–2.36)                     | 0 < .001 | 1.63(1.32–2.02)                         | 0 < .001 | 1.49(1.15–1.93)                 | 0.002    |
| PSA persistence post-RP | ≥0.1 vs <0.1 ng/mL   | 0.80(0.61–1.05)                     | 0.12     | 0.96(0.77–1.20)                         | 0.7      | 1.26(0.96–1.66)                 | 0.090    |
| PSA at SRT start, ng/mL | ≥0.5 vs <0.5         | 2.10(1.64–2.68)                     | 0 < .001 | 1.69(1.39–2.05)                         | 0 < .001 | 1.68(1.33–2.13)                 | 0 < .001 |
| Margin                  | Negative vs positive | 1.53(1.23–1.92)                     | 0 < .001 | 1.41(1.18–1.69)                         | 0 < .001 | 1.08(0.87–1.35)                 | 0.5      |
| Age at SRT initiation   | Per year increase    | 0.99(0.98–1.01)                     | 0.4      | 1.04(1.03–1.06)                         | 0 < .001 | 1.08(1.06–1.10)                 | 0 < .001 |
| Time from RP to SRT     | <1 vs ≥1 years       | 1.25(0.94–1.67)                     | 0.12     | 1.15(0.90–1.46)                         | 0.3      | 1.30(0.99–1.72)                 | 0.062    |

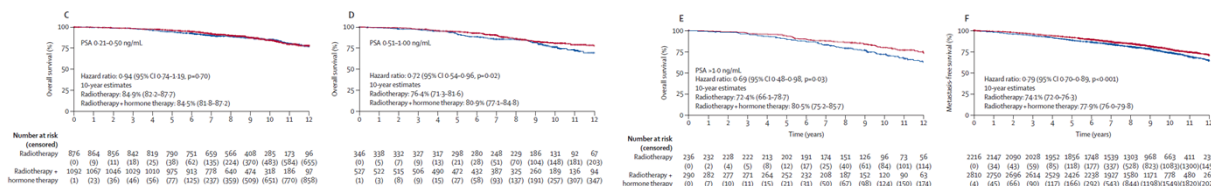


- 3 močni prognostični dejavniki
  - Izhodiščni Gleason score,
  - PSA ob začetku postoperativne RT,
  - Status kirurških robov
- 10-letni MFS: 83% vs 71% vs 59%.

Pommier P et al. Radiat. Oncol. 2024

## Izbira bolnikov

POSEIDON meta analiza (RTOG 9601, GETUG-AFU 16, RTOG 0534, RADICALS-HD, RADICALS-RT, GETUG-AFU 17)



| Podskupina                        | IZ (95 % IZ)     | p    | Absolutna korist pri 10 letih (%) |
|-----------------------------------|------------------|------|-----------------------------------|
| <b>Gleason score</b>              |                  |      |                                   |
| ≤6                                | 0,93 (0,66–1,29) | 0,60 | +1,6 (–3,5 do 6,8)                |
| 7                                 | 0,91 (0,75–1,09) | 0,30 | +0,1 (–2,8 do 3,0)                |
| 8–10                              | 0,76 (0,55–1,04) | 0,09 | +1,0 (–6,8 do 8,8)                |
| <b>PSA pred postoperativno RT</b> |                  |      |                                   |
| ≤0,20 ng/mL                       | 1,14 (0,83–1,57) | 0,42 | –2,5 (–6,4 do 1,4)                |
| 0,21–0,50 ng/mL                   | 0,94 (0,74–1,19) | 0,70 | –0,4 (–4,3 do 3,4)                |
| 0,51–1,00 ng/mL                   | 0,72 (0,54–0,96) | 0,02 | +4,5 (–1,9 do 10,9)               |
| >1,00 ng/mL                       | 0,69 (0,48–0,98) | 0,03 | +8,1 (–0,1 do 16,3)               |
| <b>Kirurški robovi</b>            |                  |      |                                   |
| Negativen                         | 0,89 (0,71–1,13) | 0,38 | –0,4 (–4,3 do 3,5)                |
| Pozitiven                         | 0,85 (0,71–1,02) | 0,08 | +1,6 (–1,5 do 4,8)                |

- Dodaten HT učinkovit pri PSA >0,5 ng/ml
- Brez bistvene razlike v učinkovitosti med kratko- in dolgotrajno HT

Kishan A U et al. Lancet. 2026



## Dolžina zdravljenja

DADSPORT meta analiza (RTOG 9601, GETUG-AFU 16, RTOG 0534, RADICALS-HD, GETUG-AFU 22)

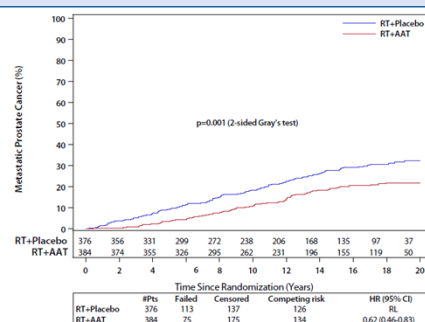
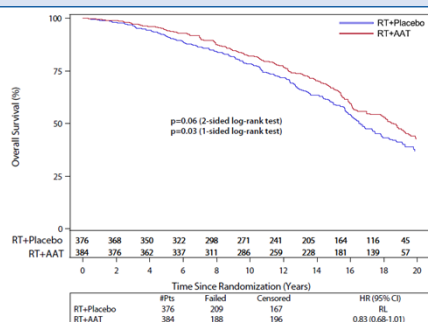
| Primerjava                 | HR (95 % IZ)     | p      | Absolutna korist pri 8 letih (%) | 8-letno OS s HT (%) | NNT |
|----------------------------|------------------|--------|----------------------------------|---------------------|-----|
| <b>OS</b>                  |                  |        |                                  |                     |     |
| Brez HT vs kratkotrajna HT | 0,90 (0,74–1,09) | 0,30   | +1,5 (–1 do +3,5)                | 86,5 (84–88,5)      | 69  |
| Brez HT vs dolgotrajna HT  | 0,83 (0,67–1,04) | 0,11   | +2,5 (–0,5 do +5)                | 87,5 (84,5–90)      | 43  |
| Vse raziskave skupaj       | 0,86 (0,74–1,00) | 0,06   | +2 (0 do +4)                     | 87 (85–89)          | 52  |
| <b>MFS</b>                 |                  |        |                                  |                     |     |
| Brez HT vs kratkotrajna HT | 0,80 (0,68–0,93) | 0,004  | +3,5 (+1 do +5)                  | 83 (81–85)          | 27  |
| Brez HT vs dolgotrajna HT  | 0,76 (0,61–0,93) | 0,009  | +4,5 (+1 do +7)                  | 84,5 (81–87)        | 22  |
| Vse raziskave skupaj       | 0,78 (0,69–0,88) | <0,001 | +4 (+2 do +6)                    | 84 (82–86)          | 25  |

- Absolutno izboljšanje MFS po 8 letih za 4%, mejno izboljšanje OS za 2%
- Vloga HT pri bolnikih z dejavniki negativnimi prognozičnimi dejavniki?

Burdett S et al. Eur Urol 2025

## Dolžina zdravljenja

RTOG 9601



| Izid    | RT + placebo | RT + AAT | Abs. razlika | HR (95 % IZ) | p       |
|---------|--------------|----------|--------------|--------------|---------|
| 12y-OS  | 71,3 %       | 76,3 %   | 5%           | HR 0,77      | p=0,04  |
| 18y-OS  | 43,1 %       | 52,9 %   | 9,8%         | HR 0,82      | p=0,06  |
| 12y-MFS | 23 %         | 14,5 %   | -8,5%        | HR 0,63      | p=0,005 |
| 18y-MFS | 30,6 %       | 21,8 %   | -8,8%        | HR 0,62      | p=0,001 |

Lukka MR et al Int J Radiat Oncol Biol Phys 2025

## Biokemični recidiv po RT

Priporočila EAU

| BCR after radiotherapy                                                                                                                                                                                    |        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Offer monitoring, including PSA, to EAU Low-Risk BCR patients.                                                                                                                                            | Weak   |
| Offer highly selected patients with biopsy-proven local recurrence salvage radical prostatectomy, brachytherapy, stereotactic body radiotherapy in experienced centres.                                   | Strong |
| Offer highly selected patients with biopsy-proven local recurrence high-intensity focused ultrasound, or cryosurgical ablation within a clinical trial setting or well-designed prospective cohort study. | Weak   |
| Systemic salvage treatment                                                                                                                                                                                |        |
| Do not offer androgen deprivation therapy (ADT) to M0 patients with a PSA-doubling time > 12 months.                                                                                                      | Strong |
| Offer enzalutamide with ADT to EMBARK-like patients (M0 patients on conventional imaging and PSA doubling time of ≤ 9 months).                                                                            | Strong |

- Vloga HT pri bolnikih, ki niso kandidati za dodatno lokalno (radio)terapijo.

European Association of Urology: Oncology Guidelines. Dosegljivo na <https://uroweb.org/guidelines/prostate-cancer/chapter/treatment#6-4-management-of-psa-only-recurrence-after-treatment-with-curative-intent> (dostop maj 2026).

## Biokemični recidiv po RT

Vloga ARPI

| Raziskava                         | Populacija                                                                                                                                                 | Zasnova                        | Intervencija                                     | Primarni izid | Ključni rezultat                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EMBARK trial, Freedland NEJM 2023 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Visokorizični BCR,</li> <li>konvencionalna dg;</li> <li>PSADT ≤9 m;</li> <li>neustrezni kandidati za SRT</li> </ul> | Randomizirana raziskava faze 3 | ADT vs enzalutamide + ADT vs enzalutamide mono   | MFS           | <ul style="list-style-type: none"> <li>MFS ob 5 letih: 87,3% proti 71,4% (HR 0,42; p&lt;0,001)</li> <li>Možnosti deeskalacije po 9 mesecih zdravljenja</li> </ul>     |
| PRESTO trial, Aggarwal JCO 2024   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Visokorizični BCR,</li> <li>PSADT ≤9 m</li> </ul>                                                                   |                                | ADT vs ADT + apalutamide vs ADT + apa + abi/pred | PSA-PFS       | <ul style="list-style-type: none"> <li>PSA-PFS 24.9 vs 20.3 mesece (HR 0,52, p=0.00047)</li> <li>Brez signifikantne razlike med dvojno ali trojno terapijo</li> </ul> |
| ARASTEP trial                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Visokorizični BCR,</li> <li>PSMA-PET</li> </ul>                                                                     |                                | Darolutamide + ADT vs ADT                        | MFS           | <ul style="list-style-type: none"> <li>V teku</li> </ul>                                                                                                              |
| *STAMPEDE trial                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Visoko-rizični relaps po lokalni terapiji (3%)</li> </ul>                                                           | Randomizirana raziskava faze 3 | ADT ± abiraterone                                | MFS / OS      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brez ločene analize te populacije</li> </ul>                                                                                   |

Freedland et al N Engl J Med 2023; Aggarwal et al J Clin Oncol 2024; Attard et al Lancet 2022

## Biokemični recidiv po RT

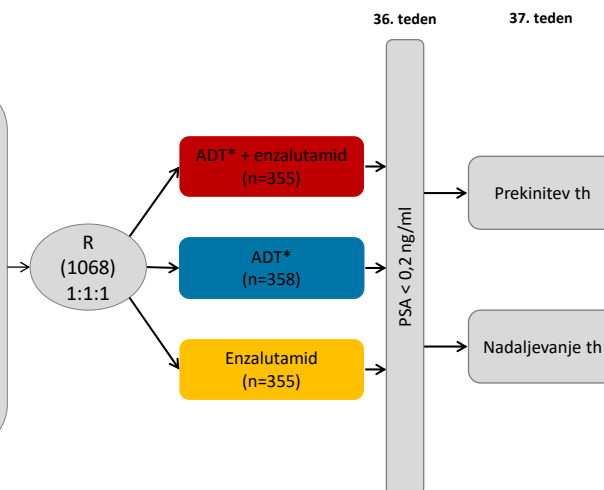
Klinična raziskava EMBARK

### Vključitveni kriteriji

- PSA  $\geq 1$  ng/ml po RP ali  $\geq 2$  ng/ml and nadir po EBRT
- PSADT  $\leq 9$  mesecev
- Brez zasevkov na slikanju kosti ali CT/MR (centralno odčitano)
- Testosteron  $\geq 5,2$  nmol/L
- Predhodna HT  $\geq 9$  mesecev pred R

### Stratifikacija

- PSA:  $\leq 10$  ali  $> 10$  ng/ml
- PSADT:  $\leq 3$  ali  $> 3$  do  $\leq 9$  mesecev
- Predhodna HT: daali ne



Freedland SJ et al, N Engl J Med 2023;389:1453-65

### Primarni opazovani dogodek

- Čas do pojava zasevkov (MFS) ob ADT + enzalutamid proti enzalutamid

### Sekundarni opazovani dogodki

- MFS ob enzalutamid proti ADT
- Čas do napredovanje PSA
- Čas do nove linije th
- Celokupno preživetje (OS)
- Varnost

### Ponovna uvedba th

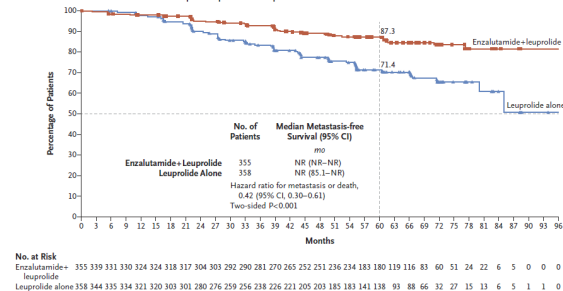
- Porast PSA na  $\geq 2$  ng/ml (po RP) ali  $\geq 5$  (brez predhodne RP)

\*ADT: levoprolid 22,5mg i.m. na 12t

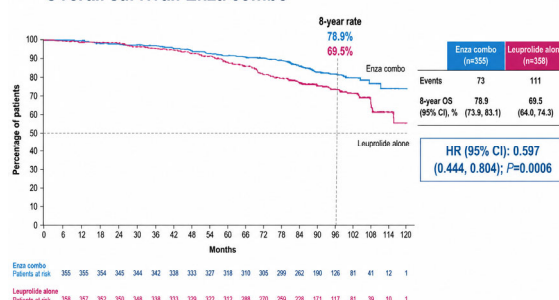
## Biokemični recidiv po RT

Klinična raziskava EMBARK

A Metastasis-free survival with Enzalutamide plus Leuprolide vs. Leuprolide Alone



Overall survival: Enza combo

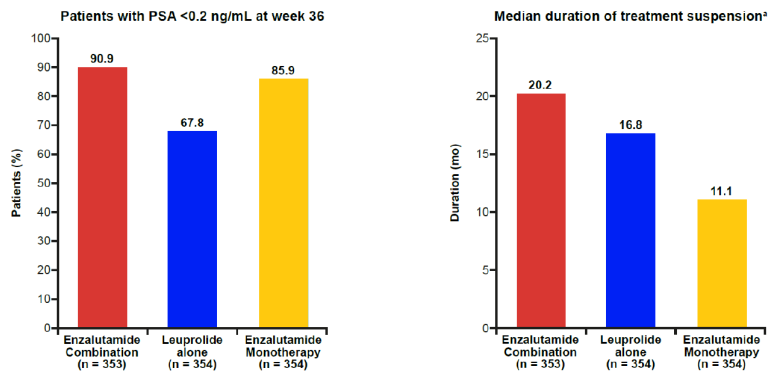


- Čas do pojava zasevkov (MFS) pri 5 letih: 87,3% proti 71,4% (HR 0,42 (0,30 – 0,61; p<0,001))
- Celokupno preživetje (OS) pri 8 letih: 78,9% proti 69,5% (HR 0,59 (0,44 – 0,80; p=0,0006))

Freedland SJ et al, N Engl J Med 2023; Shore ND et al, N Engl J Med 2025

## Biokemični recidiv po RT

Klinična raziskava EMBARK



- Intermitentno zdravljenje pri 90,9% bolnikov na kombinaciji ADT + enzalutamid.
- Srednji čas prekinitve v roki s kombinacijo 20,2 meseca.

Freedland SJ et al, N Engl J Med 2023;389:1453-65

## Zaključek

- Intenzifikacije reševalnega obsevanja s HT koristna pri bolnikih z neugodnimi prognozičnimi dejavniki.
- Brez jasne razlike v učinkovitosti med kratkotrajno in dolgotrajno hormonsko terapijo.
- Kombinacija ADT + ARPI opcija pri visokorizičnem biokemičnem recidivu, če lokalno zdravljenje ni izvedljivo / indicirano.

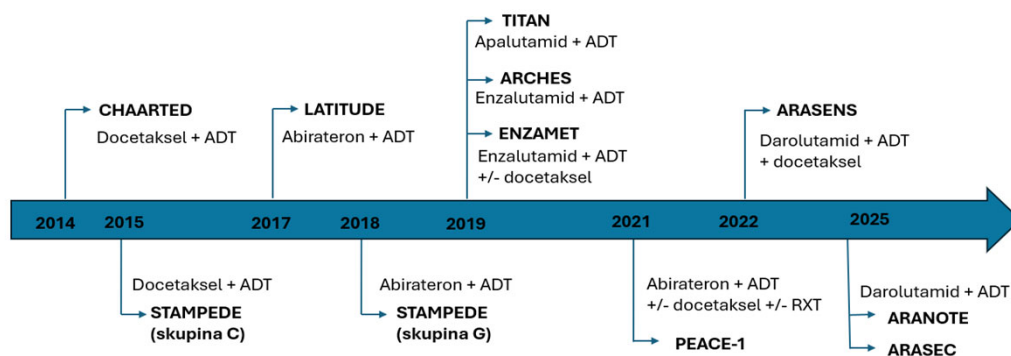
NAPREDOVALI HORMONSKO OBČUTLJIVI RAK PROSTATE

## Sodobno sistemsko zdravljenje- kdaj dvojna in kdaj trojna terapija

Dijana Babić, dr.med., specialistka internistične onkologije

Interdisciplinarni simpozij, Onkološki inštitut Ljubljana, 28.5.2026

Ključne randomizirane raziskave faze III, ki so oblikovale sodobni standard zdravljenja metastatskega hormonsko občutljivega raka prostate (mHORMP)

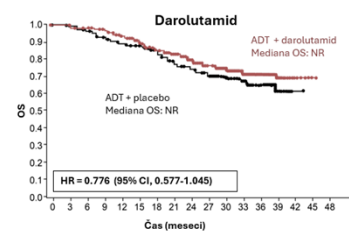
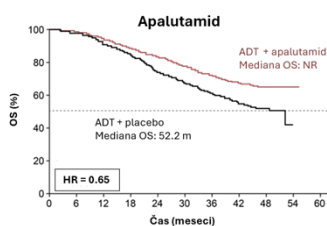
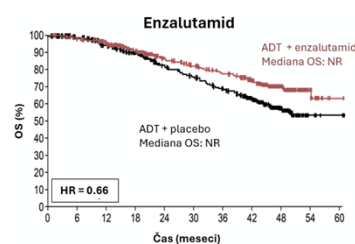
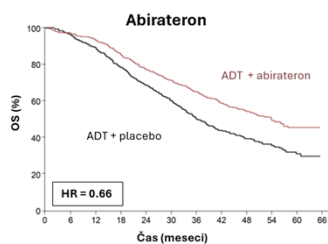
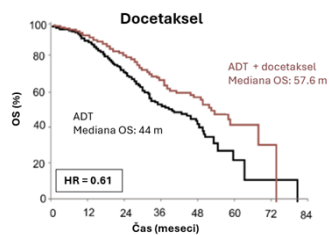


1. Sweeney CJ, et al. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737–746. 2. James ND et al. Lancet. 2016;387:1163–1177. 3. Fizazi K, et al. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352–360. 4. James ND et al. N Engl J Med. 2017;377:338–351. 5. Chi KN, et al. J Clin Oncol. 2021 Jul 10;39(20):2294–2303. 6. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol. 2022;41:1616–1622. 7. Davis ID et al. N Engl J Med. 2019;381:121–131. 8. Fizazi K, et al. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1695–1707. 9. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132–42. 10. Saad F, et al. J Clin Oncol. 2024;42:4271–81. 11. McKay RR et al. Future Oncol. 2025;21.1365–1375.

## DVOJNA TERAPIJA

### ADT + ARPi

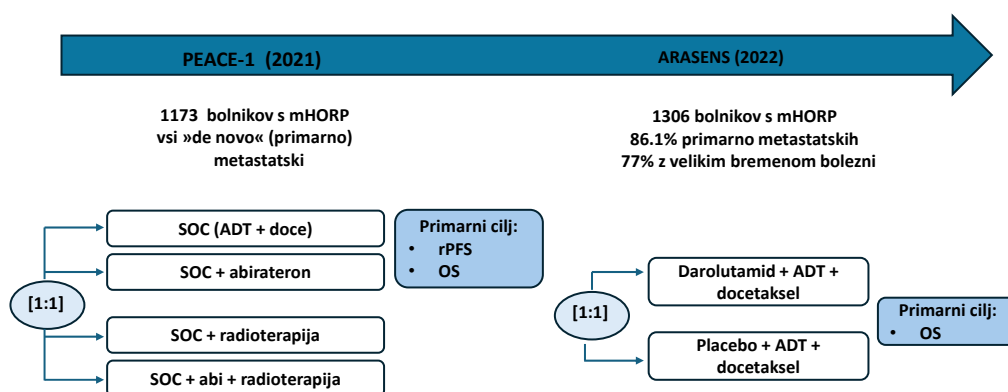
Intenziviranje zdravljenja statistično značilno izboljša izhode bolnikov z mHORP



#### ARPi, zaviralci signalne poti androgenega receptorja

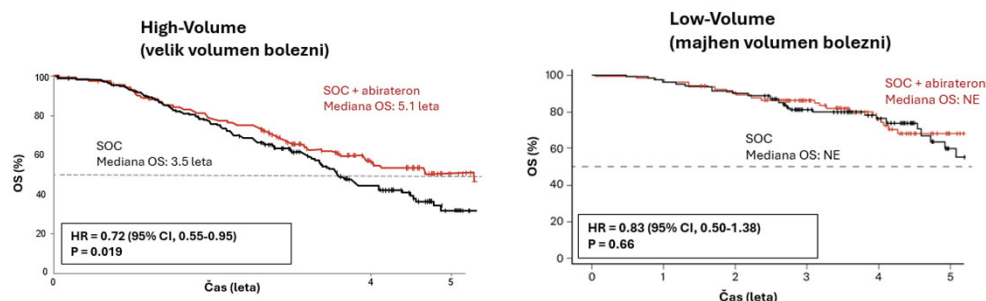
1. Sweeney CJ, et al. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737–46. 2. Fizazi K, et al; LATITUDE Investigators. N Engl J Med. 2017 Jul 27;377(4):352–360. 3. Chi KN, et al. J Clin Oncol. 2021 Jul 10;39(20):2294–2303. 4. Armstrong AJ, et al. J Clin Oncol. 2022;41:1616–1622. 5. Saad F, et al. J Clin Oncol. 2024;42:4271–81.

## TROJNA TERAPIJA



1. Fizazi K, et al. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1695–1707. 2. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132–42.

**PEACE-1:** ADT+ docetaxel+ abiraterone: statistično značilno izboljša preživetje bolnikov z velikim volumnom bolezni



**Ni jasne OS dobrobiti pri majhnem volumnu bolezni**

Fizazi K, et al. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1695–1707.

## PEACE-1: Neželeni učinki zdravljenja

Hipertenzija, utrujenost, kognitivni upad, vročinski oblivi, artralgijska, kostno zdravlje, nevarnost padcev

Hipertenzija, edemi, hipokaliemija, hepatotoksičnost

Nevtropenija, nevropatija, utrujenost, hepatotoksičnost

Aplikacije + interakcije med zdravili

## Varnostni profil + breme intenziviranega zdravljenja

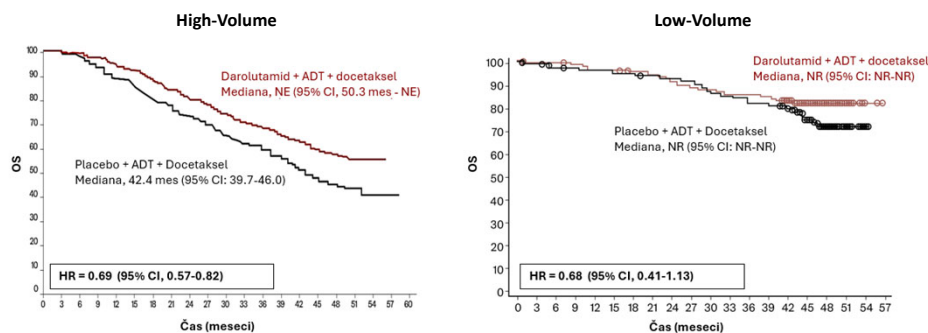
Fizazi K, et al. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1695–1707.

|                                     | ADT with docetaxel population                                     |                                                                      | ADT without docetaxel population                                  |                                                                      |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
|                                     | SOC plus abiraterone groups (with or without radiotherapy; n=347) | SOC without abiraterone groups (with or without radiotherapy; n=350) | SOC plus abiraterone groups (with or without radiotherapy; n=226) | SOC without abiraterone groups (with or without radiotherapy; n=237) |
| Any adverse events                  | 346 (100%)                                                        | 349 (100%)                                                           | 226 (100%)                                                        | 233 (99%)                                                            |
| Severe (grade ≥3) adverse events    | 217 (63%)                                                         | 181 (52%)                                                            | 149 (66%)                                                         | 97 (41%)                                                             |
| Fatal (grade 5) adverse events      | 7 (2%)                                                            | 3 (1%)                                                               | 8 (4%)                                                            | 5 (2%)                                                               |
| Frequent severe adverse events      |                                                                   |                                                                      |                                                                   |                                                                      |
| Hypertension                        | 76 (22%)                                                          | 45 (13%)                                                             | 66 (29%)                                                          | 38 (16%)                                                             |
| Neutropenia                         | 34 (10%)                                                          | 32 (9%)                                                              | 0                                                                 | 0                                                                    |
| Hepatotoxicity                      | 20 (6%)                                                           | 2 (1%)                                                               | 14 (6%)                                                           | 3 (1%)                                                               |
| Febrile neutropenia                 | 18 (5%)                                                           | 19 (5%)                                                              | 2 (1%)                                                            | 1 (<1%)                                                              |
| Gamma-glutamyl transferase increase | 17 (5%)                                                           | 14 (4%)                                                              | 6 (3%)                                                            | 4 (2%)                                                               |
| Erectile dysfunction                | 7 (2%)                                                            | 5 (1%)                                                               | 12 (5%)                                                           | 13 (5%)                                                              |
| Blood alkaline phosphatase increase | 15 (4%)                                                           | 12 (3%)                                                              | 6 (3%)                                                            | 13 (5%)                                                              |
| Other severe adverse events         |                                                                   |                                                                      |                                                                   |                                                                      |
| Fatigue                             | 10 (3%)                                                           | 15 (4%)                                                              | 3 (1%)                                                            | 0                                                                    |
| Peripheral neuropathy               | 4 (1%)                                                            | 6 (2%)                                                               | 1 (<1%)                                                           | 0                                                                    |

Data are n (%). As the patients were not randomly assigned according to docetaxel prescription, toxicities recorded in the ADT without docetaxel and ADT with docetaxel populations are not directly comparable. Percentages are rounded to the nearest integer. The safety population includes patients who actually received the assigned treatment. Severe adverse events (grade ≥3) were considered frequent if they occurred in at least 5% of patients in either group and are reported in decreasing order of occurrence according to the Medical Dictionary for Regulatory Affairs Preferred Term classification. ADT=androgen deprivation therapy; SOC=standard of care.

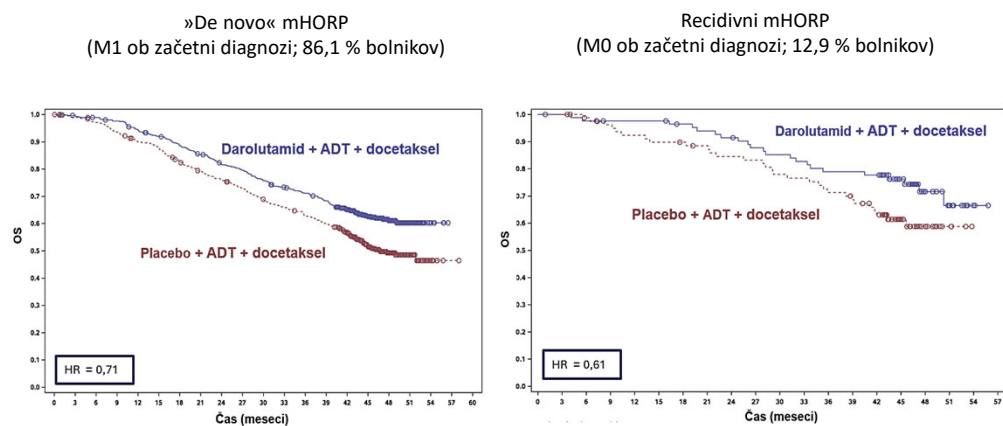
**Table 3: Adverse events in the safety population**

**ARASENS:** ADT+ docetaxsel+ darolutamid: statistično značilno izboljša preživetje bolnikov z velikim volumnom bolezni



Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132-42.

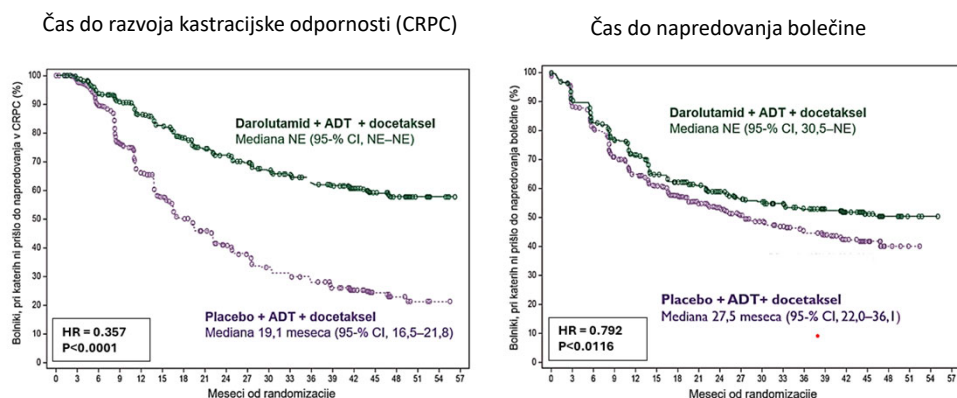
**ARASENS:** Celokupno preživetje pri bolnikih z »de novo« in recidivnim mHORM\*



Ti podskupini nista bili zasnovani z ustrezno statistično močjo za dokazovanje statistične superiornosti.  
Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132-42.



**ARASENS:** Statistično značilno izboljšanje ključnih sekundarnih opazovanih izidov



Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132-42.

**ARASENS:** pomembno izboljšanje klinično pomembnih sekundarnih opazovanih izidov

| OPAZOVANI IZID                                                  | DAROLUTAMID +<br>ADT<br>+ DOCETAKSEL<br>(N = 651) |                  | PLACEBO + ADT<br>+ DOCETAKSEL<br>(N = 654) |                  | RAZMERJE<br>OGROŽENOSTI<br>(95 % CI) | VREDNOST<br>P |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------|--------------------------------------------|------------------|--------------------------------------|---------------|
|                                                                 | Mediana<br>Meseci                                 | Dogodki<br>n (%) | Mediana<br>Meseci                          | Dogodki<br>n (%) |                                      |               |
| Čas do CRPC                                                     | NE                                                | 225 (35)         | 19,1                                       | 391 (60)         | 0,36 (0,30–0,42)                     | 0,01          |
| Čas do napredovanja bolečine                                    | NE                                                | 222 (34)         | 27,5                                       | 248 (38)         | 0,79 (0,66–0,95)                     | < 0,001       |
| Preživetje brez simptomatskih<br>skeletnih dogodkov (SSE)       | 51,2                                              | 257 (40)         | 39,7                                       | 329 (50)         | 0,61 (0,52–0,72)                     | 0,02          |
| Čas do prvega SSE                                               | NE                                                | 95 (15)          | NE                                         | 108 (17)         | 0,71 (0,54–0,94)                     | < 0,001       |
| Čas do uvedbe novega reda<br>sistemskega zdravljenja            | NE                                                | 219 (34)         | 25,3                                       | 395 (60)         | 0,39 (0,33–0,46)                     | < 0,001       |
| Čas do poslabšanja telesnih<br>simptomov, povezanih z boleznijo | 19,3                                              | 351 (54)         | 19,4                                       | 308 (47)         | 1,04 (0,89–1,22)                     | 0,59          |
| Čas do začetka uporabe opioidov za<br>≥ 7 zaporednih dni        | NE                                                | 92 (14)          | NE                                         | 117 (18)         | 0,69 (0,52–0,91)                     | NA            |

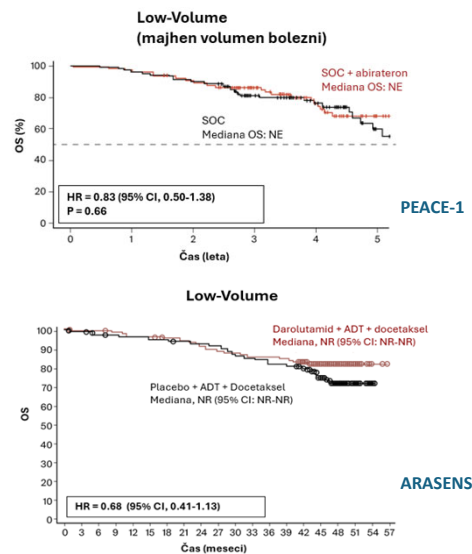
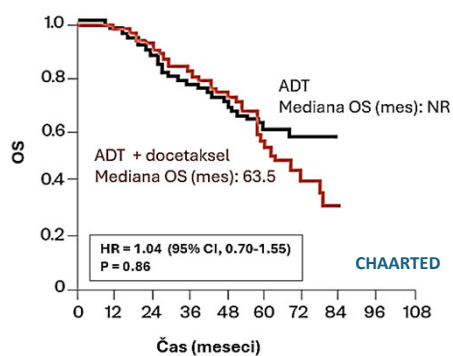
Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132-42.

## ARASENS: Neželeni učinki zdravljenja

| Neželeni učinki, n (%)                                             | Darolutamid + ADT + docetaksel<br>(N = 651) | Placebo + ADT + docetaksel<br>(N = 651) |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------|
| <i>Izbrani neželeni učinki<br/>gradus 3 ali 4</i>                  |                                             |                                         |
| Nevtropenija                                                       | 220 (33.7)                                  | 222 (34.2)                              |
| Febrilna nevtropenija                                              | 51 (7.8)                                    | 48 (7.4)                                |
| Hipertenzija                                                       | 42 (6.4)                                    | 21 (3.2)                                |
| Anemija                                                            | 31 (4.8)                                    | 33 (5.1)                                |
| Pijučnica                                                          | 21 (3.2)                                    | 20 (3.1)                                |
| Hiperglikemija                                                     | 18 (2.8)                                    | 24 (3.7)                                |
| Povišan ALT                                                        | 18 (2.8)                                    | 11 (1.7)                                |
| Povišan AST                                                        | 17 (2.6)                                    | 7 (1.1)                                 |
| Porast telesne teže                                                | 14 (2.1)                                    | 8 (1.2)                                 |
| Okužba sečil                                                       | 13 (2.0)                                    | 12 (1.8)                                |
| <i>Katerikoli neželeni učinki</i>                                  |                                             |                                         |
| Gradus 1                                                           | 28 (4.3)                                    | 35 (5.4)                                |
| Gradus 2                                                           | 162 (22.4)                                  | 169 (26.0)                              |
| Gradus 3                                                           | 248 (38.0)                                  | 232 (35.7)                              |
| Gradus 4                                                           | 183 (28.1)                                  | 181 (27.8)                              |
| Gradus 5                                                           | 27 (4.1)                                    | 26 (4.0)                                |
| <i>Resni neželeni učinki</i>                                       | 292 (44.8)                                  | 275 (42.3)                              |
| <i>Neželeni učinki, ki so vodili<br/>do prekinitve zdravljenja</i> |                                             |                                         |
| Darolutamid ali placebo                                            | 88 (13.5)                                   | 69 (10.6)                               |
| Docetaksel                                                         | 52 (8.0)                                    | 67 (10.3)                               |

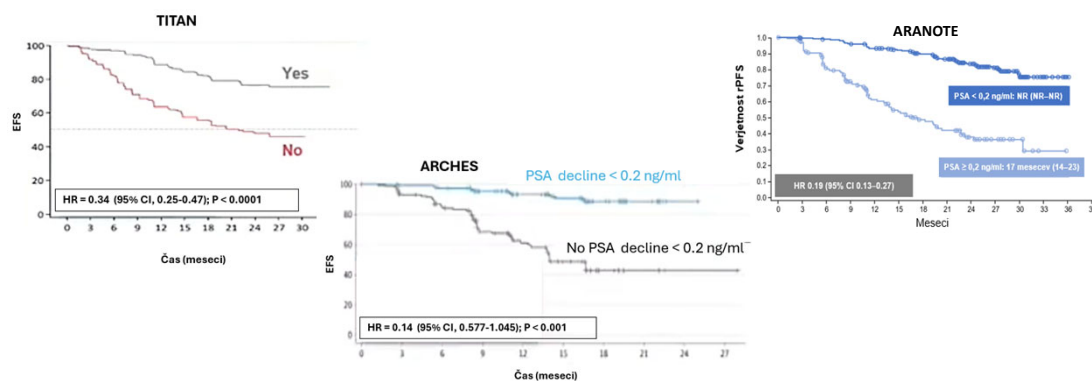
Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132–42.

## Low-Volume disease – ali potrebujemo docetaksel?



1. Sweeney CJ, et al. N Engl J Med. 2015 Aug 20;373(8):737–46. 2. Fizazi K, et al. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1695–1707. 3. Smith MR, et al. N Engl J Med. 2022;386:1132–42.

**Globok PSA odgovor** kadar koli med zdravljenjem je pomemben cilj, povezan z boljšimi kliničnimi izidi

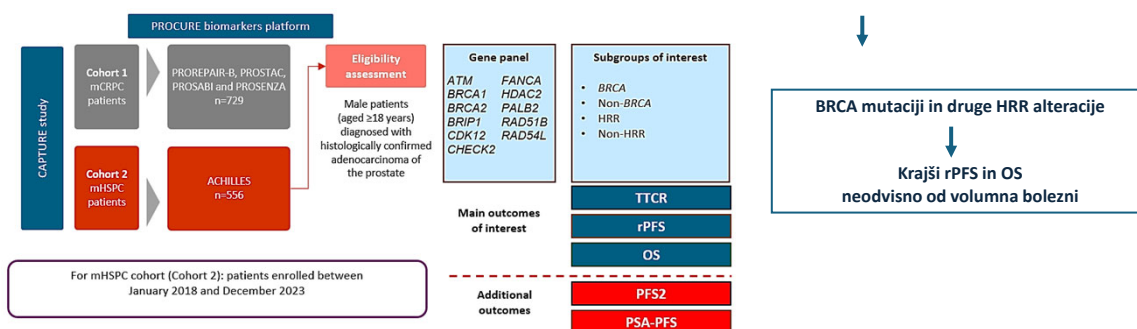


**Pri bolnikih, ki ne dosežejo vrednosti PSA <0.2 je čas do razvoja hormonsko rezistentne bolezni približno 1 leto**

1. Chowdhury S, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:477–85. 2. Azad A et al. *JAMA Network Open.* 2025; 8:e25875. 3. Saad F, et al. *Eur Urol Onol.* 2025;8:1321–1332.

## Prognostični pomen HRR/BRCA mutacije pri mHSPC

↓  
**CAPTURE: opazovalna multi-kohortna raziskava**

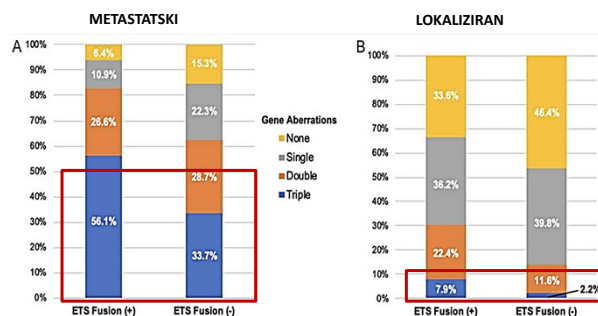


Lorente D et. al. Presented at ESMO 2025, Berlin, Germany, 17-21 October

## Molekularno–genetski podpisi

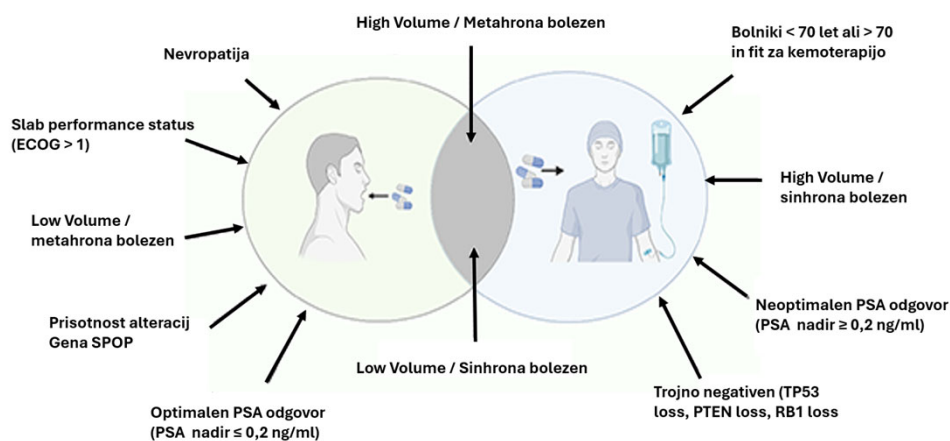
- TP53
  - Slabši odziv na AR usmerjeno zdravljenje
- PTEN
  - Povečano tveganje za metastaze in BCR
- RB1
  - Prekomerna izraženost AR in tveganje za agresiven potek
- SPOP
  - Večja občutljivost na AR usmerjeno zdravljenje

### TP53/RB1/PTEN LOSS: TROJNO NEGATIVNI KARCINOM PROSTATE



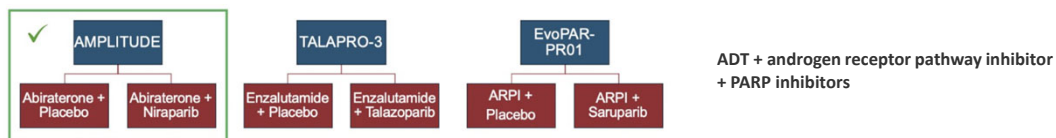
Watson AP, Shabaneh A, Wang J, Dehm SM, Rao A, Ryan CJ. Triple Aberrant Prostate Cancer (TAPC) - Aggregate role of aberrations in *TP53*, *PTEN* and *RB1* on ETS gene fusions and prognosis in metastatic castrate resistant prostate cancer. Am J Clin Exp Urol. 2020 Aug

## DVOJNA TERAPIJA versus TROJNA TERAPIJA

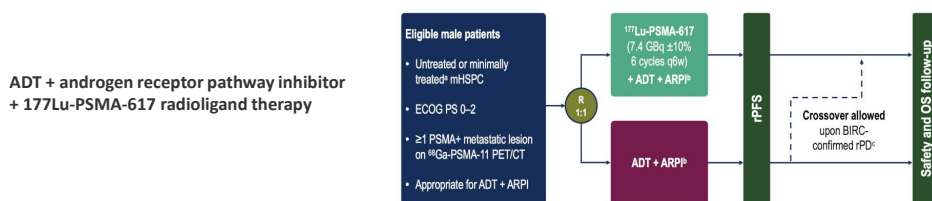


Prirjeno po: Gebrael G, Sayegh N, Swami U. When Would You Use Doublet Therapy and Not Triplet Therapy for a Patient With Newly Diagnosed mHSPC? ASCO News.

## TROJNA TERAPIJA

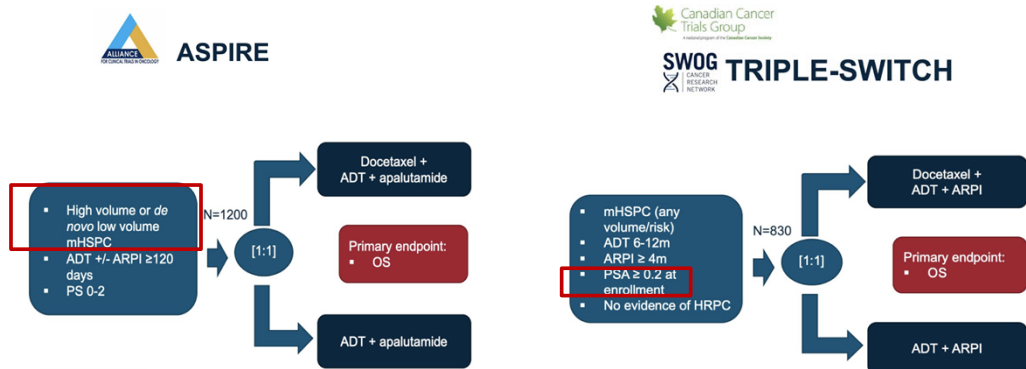


## PSMAddition: randomized phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 in mHSPC



**Prirjeno po:** Brown J. Doublet Versus Triplet: Who Needs Additional Treatment Intensification for mHSPC?. Predavanje na American Urological Association (AUA) Annual Meeting 2026, Washington, DC, 15.–18. maj 2026. Povzel Klaassen Z, Georgia Cancer Center.

## DVOJNA TERAPIJA versus TROJNA TERAPIJA



**Prirjeno po:** Brown J. Doublet Versus Triplet: Who Needs Additional Treatment Intensification for mHSPC?. Predavanje na American Urological Association (AUA) Annual Meeting 2026, Washington, DC, 15.–18. maj 2026. Povzel Klaassen Z, Georgia Cancer Center.

## **ZAKLJUČKI:**

- Intenziviranje zdravljenja statistično značilno izboljša izhode bolnikov z mHORP in predstavlja SOC
- TROJNA TERAPIJA ima prednost pri izbranih bolnikih, predvsem tistih, ki so primarno metastatski z velikim bremenom bolezni
- mHORP je biološko heterogena bolezen, poleg bremena bolezni in biokemičnega odgovora lahko usmerja/personalizira intenziteto zdravljenja tudi genotipizacija.

# Obsevanje primarnega tumorja JE standardno zdravljenje pri vseh bolnikih

Tomaž Milanez  
Sektor za internistično onkologijo

## Izhodišča za obsevanje primarnega tumorja

- Primarni tumor –" vir zasevanja"-teorija oligometastatske bolezni
- Klonska evolucija in odpornost
- "Abskopalni" in imunski učinek
- Zmanjšanje tumorskega bremena

## Izhodišča za obsevanje primarnega tumorja

- Radioterapija (RT) +ADT je povezana s koristjo celokupnega preživetja (ang.overall survival (OS)) v primerjavi s samo ADT pri lokalno napreduvali bolezni
- Dobro opredeljeno sinergistično delovanje ADT in RT
- Princip citoreduktivnega zdravljenja pri drugih vrstah čvrstih rakov
- Radiobiološke značilnosti raka prostate
- Koncept dominantne lezije-primarni tumor kot največji vir klonogenih celic in nadaljnega metastatskega zasevanja

## Prenos koncepta razmišljanja na hormonsko občutljivo metastasko bolezen

- Dokazi pri visoko rizičnem raku prostate: (Raziskavi SPCG-7 in PR.3/MRC PR07)
  - primarni tumor neodvisno prispeva k umrljivosti zaradi raka prostate kljub ADT;
  - radioterapija primarnega tumorja izboljša preživetje tudi ob optimalnem sistemskem zdravljenju.
- Dokazi pri razširjeni N1 bolezni
  - RT primarnega tumorja pri N1 bolezni izboljša OS in preživetje zaradi raka
  - Raziskava STAMPEDE je potrdila korist RT pri bolnikih z N1M0 boleznijo
- **Predpostavka:** Če primarni tumor kljub ADT pomembno prispeva k poteku bolezni pri M0 bolezni, verjetno ohranja klinični pomen tudi pri metastatski (M1) bolezni.



## Ključne raziskave v zvezi z obsevanjem primarnega tumorja pri M1 hormonsko občutljivi bolezni

- **STAMPEDE Arm H (Januar 2013-September 2016)**

- 2061 bolnikov: (ADT ± docetaksel) ± RT
- Statistično značilna korist v vezi z OS v podskupini z majhnim volumnom bolezni (HR: 0.68)
- Izboljšano preživetje brez odpovedi zdravljenja (ang. Failure Free Survival (FFS)) v celotni populaciji
  - PFS vključuje: porast PSA, klinični zanki napredovanja, smrt
- V celotni populaciji M1 brez koristi v vezi z OS V skupini je le majhno število bolnikov prejelo zdravljenje z docetakselom (18%)
- Raziskava ni bila statistično zasnovana za dokazovanje razlike v OS znotraj posameznih podskupin; število bolnikov in dogodkov ni zagotavljalo zadostne statistične moči za takšno primerjavo

- **HORRAD (November 2004-September 2014)**

- 423 bolnikov : ADT±RT
- Namen raziskave: ocena vpliva RT primarnega tumorja pri M1 bolezni
- V celotni M1 populaciji brez dokazane koristi v vezi z OS
- Trend koristi v podskupini M1 z nizkim volumnom bolezni
- Nobena skupina ni prejela docetaksela in/ali dodatnega hormonskega zdravljenja (npr. antiandrogeni druge generacije ali abiraterona)

## Ključne raziskave v zvezi z obsevanjem primarnega tumorja pri M1 hormonsko občutljivi bolezni

- **Meta-analiza STOPCAP IPD meta-analiza (ESMO 2025)**

- Združena analiza podatkov iz raziskav HORRAD, STAMPEDE Arm H in dve skupini iz PEACE-1 (RT ± abirateron)
- Trend dobrobiti RT v vezi s primarnim ciljem OS v celotni skupini M1 bolezni
  - Združen HR za OS 0.92 (95% CI 0.84-1.00; p=0.058)
- Dobrobit RT v zvezi z OS pri bolnikih z ≤5 metastazami in pri bolnikih z majhnim volumnom bolezni
- Dobrobit v zvezi s PFS v celotni M1 populaciji bolnikov
  - PFS določen kot rPFS, znaki kliničnega napredovanja bolezni, smrt
- RT učinek ni vezan na sočasno zdravljenje z docetakselom

## Ključne raziskave v zvezi z obsevanjem primarnega tumorja pri M1 hormonsko občutljivi bolezni

- PEACE-1 ( November 2013-December 2018) (Lancet, November 2024)
  - 1173 bolnikov; 2x2 zasnovana, za neodvisno in kombinirano vrednotenje abiraterona in RT v primerjavi s standardnim zdravljenjem (ADT ± docetaksel), štiri roke
    - Docetaksel je prejelo 60% bolnikov kot del standardnega zdravljenja
  - Primarni cilj: Kombinacija RT z abirateronom in s standardnim zdravljenjem (ADT ± docetaksel) izboljša radiografsko preživetje (ang. Radiographic Free Survival (rPFS) v populaciji z majhnim volumnom bolezni
    - Pomembna korist RT je bila dosežena samo v kombinaciji z abirateronom in standardnim zdravljenjem
    - Študija ni bila načrtovana za celotno M1 populacijo

## Ključne raziskave v zvezi z obsevanjem primarnega tumorja pri M1 hormonsko občutljivi bolezni

- PEACE-1 ( November 2013-December 2018) (Lancet, November 2024)
  - Primarni cilj: RT ne vpliva pomembno na preživetje v skupini z majhnim volumnom bolezni
  - V celotni populaciji M1 bolnikov brez dokazane koristi RT primarnega tumorja v vezi z OS- nakazuje se trend ugodnega vpliva na preživetje
    - Premalo dogodkov
    - Test interakcije statistično neznačilen- združena analiza posameznih rok:
      - RT skupina (standardno zdravljenje+RT)+(standardno zdravljenje+abirateron+RT) vs (standardno zdravljenje)+(standardno zdravljenje+abirateron)
  - Čas do napredovanja v kastracijsko odporno bolezen : RT ima statistično značilen vpliv na čas do pojava kastracijsko odporne bolezni pri bolnikih z majhnim volumnom bolezni (HR 0.74; p=0.007 in pri celotni M1 populaciji (HR 0.79; p=0.007)
  - RT s sistemskim protirakavim zdravljenjem zmanjša tveganje za nastanek pomembnih genitouretralnih (GU) dogodkov (12% vs 22%) neodvisno od volumna bolezni

## Zaključki

RT primarnega tumorja neodvisno zmanjša tveganje za nastanek pomembnih GU-dogodkov v celotni populaciji bolnikov z M1 hormonsko občutljivo boleznijo. Pomembni GU-dogodki so bili definirani:

- kateterizacija mehurja (retenca urina zaradi napredovanja tumorja)
- transuretralna resekcija prostate zaradi razrešitve obstruktivnih motenj
- vstavev uretralnega stenta (Double-J) zaradi obstrukcije, povezane s tumorskim bremenom primarnega tumorja ali bezgavčnih mas
- vstavev perkutane nefrostome zaradi obstruktivne motnje povezane z napredovalo boleznijo

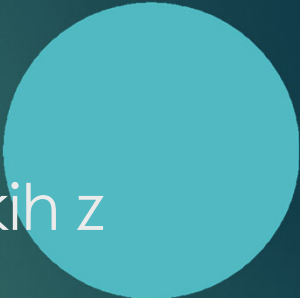
RT primarnega tumorja ima statistično značilen vpliv tudi na zmanjšanje tveganja za razvoj kastracijsko odporne bolezni v celotni populaciji bolnikov z M1 hormonsko občutljivo boleznijo.

Pri interpretaciji rezultatov je treba upoštevati številne omejitve raziskav, ki so tesno povezane z oceno koristi oziroma škode RT primarnega tumorja pri celotni heterogeni populaciji bolnikov z "na novo" diagnosticirano hormonsko občutljivo metastatsko boleznijo prostate

## Zaključki

Pri interpretaciji rezultatov je treba upoštevati številne omejitve raziskav, ki so tesno povezane z oceno koristi oziroma škode RT primarnega tumorja glede na zastavljene izide zdravljenja pri celotni heterogeni populaciji bolnikov z na novo diagnosticirano hormonsko občutljivo metastatsko boleznijo prostate:

- korist glede OS v obdobju trojnega sistemskega zdravljenja ostaja neznanka
- ni jasno, ali je korist RT primarnega tumorja glede rPFS neodvisna od zdravljenja z abirateronom; ali jo lahko pričakujemo tudi pri bolnikih z velikim volumnom bolezni
- glede na zasnovo in rezultate raziskav ne moremo trditi, da dodatno zdravljenje primarnega tumorja z RT nima ugodnega vpliva na zastavljene izide zdravljenja, pri katerih se je učinkovitost RT pokazala pri bolnikih z majhnim volumnom bolezni
- vprašljiv ostaja tudi vpliv ocene volumna bolezni pri uporabi »konvencionalnih« oziroma manj natančnih diagnostičnih postopkov v primerjavi s preiskavo PSMA PET/CT
- pomen poenotenje intermediarnih (v vezi z OS) izidov zdravljenja npr. rPFS vs FFS



# Obsevanje primarnega tumorja ni standardno zdravljenje pri vseh bolnikih z rakom prostate

HELENA BARBARA ZOBEC LOGAR

28. MAJNIK 2026



## Dokazno gradivo

- ▶ STAMPEDE Parker et al. 2019 in 2022
- ▶ HORRAD Boevé et al. 2018 in 2025
- ▶ Peace 1 RT Bossi et al. 2024
- ▶ Metaanaliza Yazgan et al. 2026
- ▶ STOPCAP metaanaliza ESMO 2025 in APCCC 2026
- ▶ APCCC Gillessen et al. 2024

# Podanaliza low volume

STAMPEDE

HORRAD

PACE 1

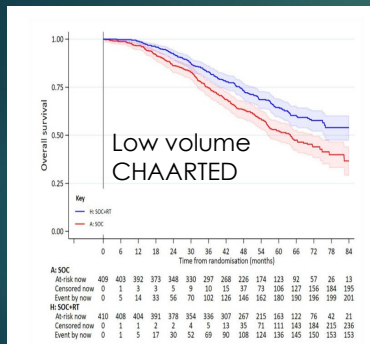


Fig 3. OS in patients in the low-volume metastatic disease group. Adjusted HR = 0.64 (95% CI 0.52 to 0.79;  $p < 0.001$  [ $p = 0.0004$ ]). HR, hazard ratio; OS, overall survival; RT, radiotherapy to the prostate; SOC, standard of care.

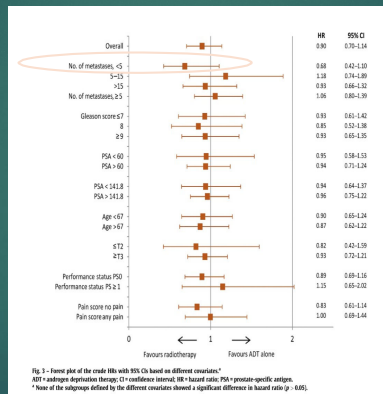
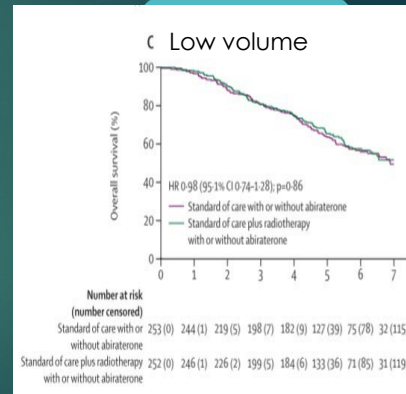


Fig 3 - Forest plot of the crude HRs with 95% CIs based on different covariates.  
AA = abiraterone acetate; SOC = standard of care; HR = hazard ratio; PSA = prostate-specific antigen.  
\* None of the subgroups defined by the different covariates showed a significant difference in hazard ratio ( $p > 0.05$ ).



|                   | High                                                                                                   | Low      |
|-------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| CHAARTED (volume) | ≥ 4 bone metastases including ≥ 1 outside vertebral column or pelvis<br>AND/OR<br>Visceral metastasis* | Not high |

## Preživetje metaanaliza

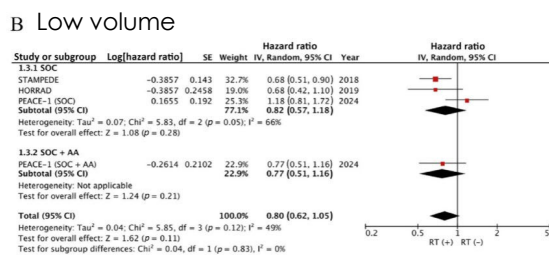
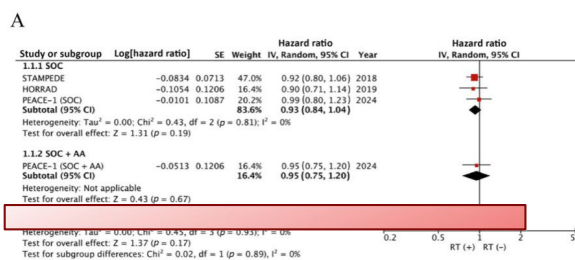
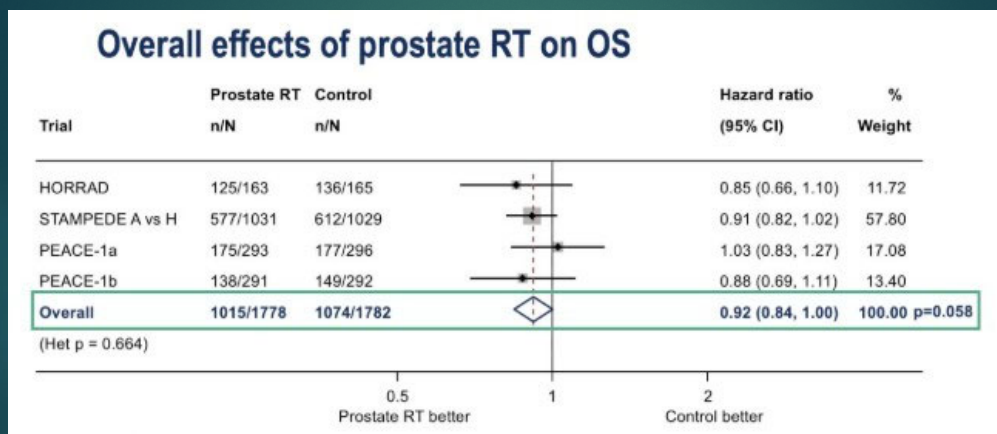


Fig 4 - Forest plots for OS (A) in the general population and (B) in patients with low-volume disease. AA = abiraterone acetate; CI = confidence interval; IV = inverse variance; OS = overall survival; RT = radiotherapy; SE = standard error; SOC = standard of care.

# STOPCAP metaanaliza



HORRAD, STAMPEDE, PEACE-1a in 1b

Ali so pomembni samo G3 in G4 stranski učinki?





# Stranski učinki

# STAMPEDE

Grade 3 or 4 worst late radiotherapy toxicity score (RTOG scale) in patients who received radiotherapy (for research or progression)

|                       | Control (n=187) |
|-----------------------|-----------------|
| Diarrhoea             | 1 (1%)          |
| Proctitis             | 0 (0%)          |
| Cystitis              | 0 (0%)          |
| Haematuria            | 0 (0%)          |
| Rectal-anal stricture | 0 (0%)          |
| Urethral stricture    | 0 (0%)          |
| Rectal ulcer          | 0 (0%)          |
| Bowel obstruction     | 0 (0%)          |

G3 ali 4: **5%** (48/920 pts)

**5% GU, 1% GI**

Worst reported acute radiotherapy bladder and bowel toxic effect (RTOG scale) in patients allocated radiotherapy

|                | Weekly schedule (n=437) | Total (n=920) |
|----------------|-------------------------|---------------|
| <b>Bladder</b> |                         |               |
| Grade 0        | 152 (35%)               | 294 (32%)     |
| Grade 1 or 2   | 262 (60%)               | 580 (63%)     |
| Grade 3 or 4   | 20 (5%)                 | 43 (5%)       |
| Missing        | 3                       | 3             |
| <b>Bowel</b>   |                         |               |
| Grade 0        | 231 (53%)               | 416 (45%)     |
| Grade 1 or 2   | 205 (47%)               | 495 (54%)     |
| Grade 3 or 4   | 1 (<1%)                 | 8 (1%)        |
| Missing        | 0                       | 1             |

G2 **66%** oz. **2/3** bolnikov

## Priporočila

|                   | High                                                                                                             | Low      |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| CHAARTED (volume) | ≥ 4 bone metastases including<br>≥ 1 outside vertebral column or pelvis<br><b>AND/OR</b><br>Visceral metastasis* | Not high |

|                |                                                                                                                                                                                                                                |        |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| EAU-ESTRO-EANM | Offer ADT combined with prostate radiotherapy (using doses up to the equivalent of 72 Gy in 2 Gy fractions) to patients whose first presentation is M1 disease and who have <b>low volume</b> of disease by CHAARTED criteria. | Strong |
| ESMO           | RT to the primary tumour combined with systemic treatment is recommended for patients with de novo <b>low-volume</b> mCSPC                                                                                                     | II, A  |
|                | This approach can also be recommended for patients with de novo <b>high-volume</b> mCSPC, given its preventive effect on severe GU symptoms.                                                                                   | II, B  |
| NCCN           | EBRT to the primary tumor for <b>low-volume</b> for synchronous mCSPC                                                                                                                                                          | II, B  |

# Zaključek

- ▶ Obsevanje primarnega tumorja ni standardno zdravljenje pri vseh bolnikih.
- ▶ Obsevanje primarnega tumorja prihaja v poštev pri sinhronem metastatskem raku prostate z majhnim bremenom bolezni.



## **Deeskalacija sistemskega zdravljenja – od raziskav do klinične prakse**

**Izr. prof. dr. Boštjan Šeruga, dr. med.  
OIL**

Interdisciplinarni simpozij  
Napredovali hormonsko občutljivi rak prostate  
Maj, 2026

### **Zakaj intermitentno zdravljenje?**

- Standard: dvojna ali trojna terapija
- Problem:
  - Daljši čas zdravljenja
  - Več toksičnosti
  - Slabša kakovost življenja

**Ali res rabimo vse bolnike zdraviti ves čas z maksimalno intenziteto?**

Original Investigation

# Intermittent vs Continuous Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer

## A Systematic Review and Meta-analysis

Sindy Magnan, MD, MSc, FRCPC; Ryan Zarychanski, MD, MSc, FRCPC; Laurie Pilote, MD; Laurence Bernier, MD; Michèle Shemilt, MSc; Eric Vigneault, MD, MSc, FRCPC; Vincent Fradet, MD, PhD, FRCSC; Alexis F. Turgeon, MD, MSc, FRCPC

- **Ni pomembnih razlik v primerjavi z neprekinjenim zdravljenjem glede:**
  - celokupnega preživetja (8 raziskav, N=5352),
  - specifičnega preživetja zaradi raka (5 raziskav, N=3613)
  - in preživetja brez napredovanja bolezni (4 raziskave, N=1774).
- **Razlike v kakovosti življenja so bile minimalne.**
- **Večina raziskav je poročala o boljši telesni in spolni funkciji pri intermitentnem zdravljenju.**

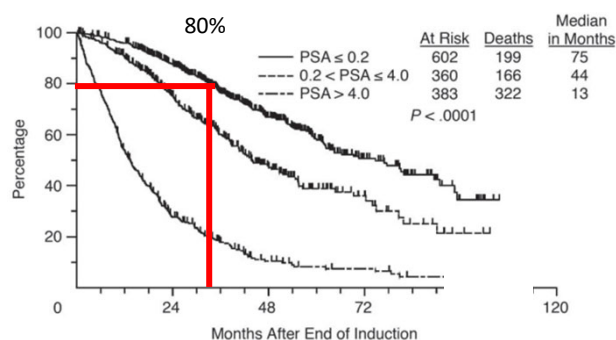
JAMA Oncol, 2025

## Randomizirane raziskave intermitentnega hormonskega zdravljenja pri metastatskem raku prostate

| Parameter                                          | SWOG 9346                                                                                                             | SEUG 9901 (initial)                        | FinnProstate Study VII                              |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>N enrolled / N randomized</b>                   | 3,040 / 1,535                                                                                                         | 766 / 626                                  | 852 / 554                                           |
| <b>Population</b>                                  | Metastatic HSPC only                                                                                                  | Locally advanced or metastatic             | Locally advanced or metastatic                      |
| <b>Lead-in ADT duration</b>                        | 7 months (LHRHa + bicalutamide)                                                                                       | 3 months (LHRHa + CPA 200 mg/d)            | 6 months (goserelin 3.6 mg q28d)                    |
| <b>PSA threshold for randomization (cessation)</b> | PSA ≤4 ng/mL at months 6 and 7                                                                                        | PSA 4 ng/mL or ≥80% decrease from baseline | PSA 10 ng/mL, or ≥50% decrease if baseline 20 ng/mL |
| <b>PSA threshold for reinduction</b>               | PSA ≥20 ng/mL (or return to baseline if baseline 20); could restart at PSA ≥10 or symptoms at investigator discretion | PSA ≥4 ng/mL or symptoms                   | PSA >20 ng/mL or above baseline                     |

## Prognostični pomen PSA odgovora

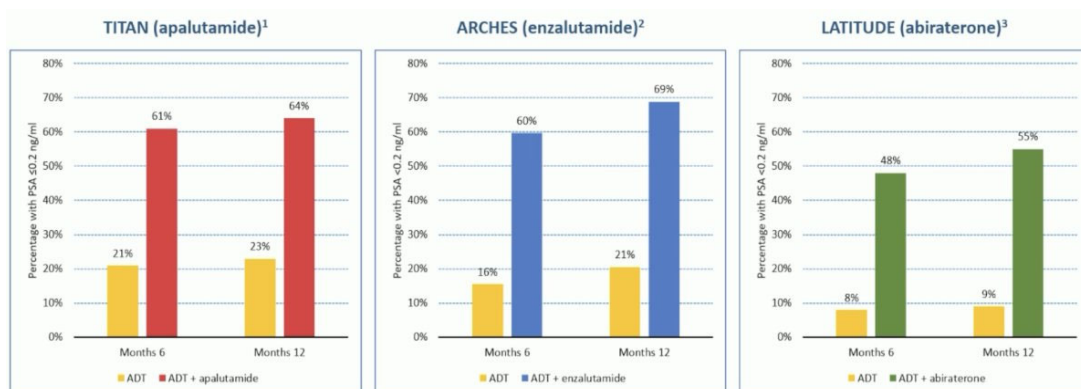
- SWOG 9346



**PSA ≤ 0.2 ng/ml – odlična prognoza**

Hussain et al, JCO 2006

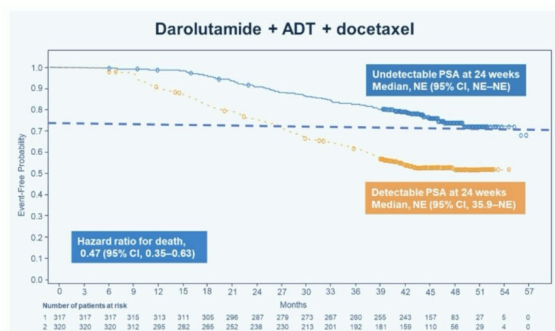
## Globok PSA odziv dosežen s sodobnim hormonskim zdravljenjem



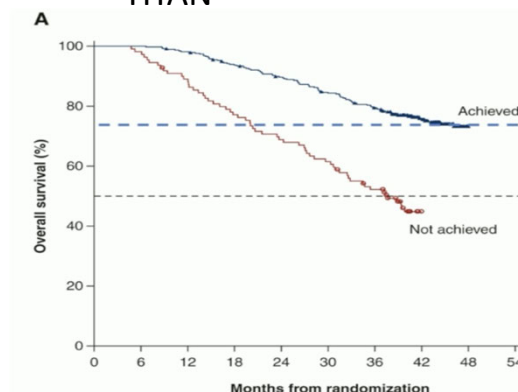
**Po enem letu zdravljenja z ADT+ARPI 55-69% bolnikov doseže PSA ≤ 0.2 ng/mL**

## Bolniki z globokim PSA odzivom imajo daljše preživetje

- ARASENS

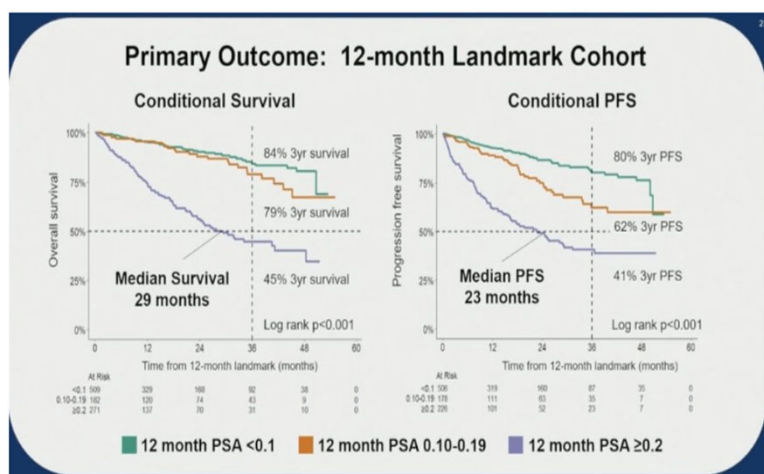


- TITAN



• 70–80% živih po 4–5 letih

## Multinacionalna analiza podatkov iz klinične prakse registra IRONMAN



- N=1.219 bolnikov z mHSPC (75% de novo)
- PSA <0.2 ng/mL pri
  - 52% po 6 mes in
  - 68% po 12 es
- Bolniki s PSA <0,2 ng/mL, še posebej tisti, ki dosežejo vrednosti <0,1 ng/mL, imajo praviloma ugodnejšo prognozo.

Ong, ASCO 2025

## Koristi in škoda intenziviranega hormonskega zdravljenja

Izboljšano preživetje

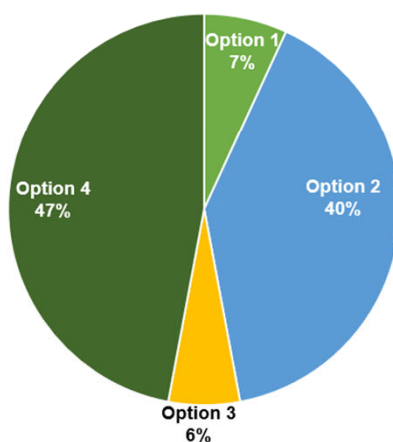
Izboljšano preživetje  
brez napredovanja bolezni



Povečano tveganje za:  
KV toksičnost  
Padce in kostne zlome  
Kognitivni upad  
Težave s spolnostjo

88. For the majority of patients with mHSPC with deep remission to systemic therapy (e.g., PSA <0.2 ng/mL) and complete radiological response of measurable lesions (PCWG3 criteria), and no relevant side-effects, do you recommend treatment interruption?

1. Yes, after 6-12 months
2. Yes, after 24-36 months
3. Yes, after >36 months
4. No, I recommend continuous therapy
5. Abstain/unqualified to answer

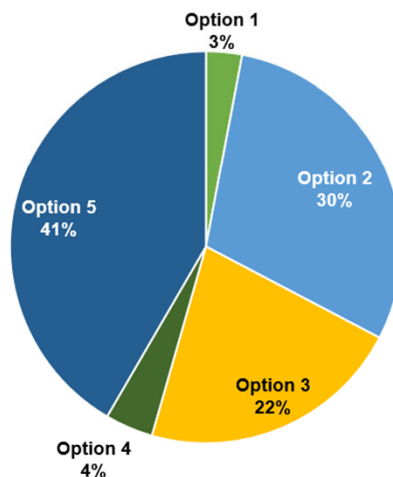


| Option   | Votes |
|----------|-------|
| Option 1 | 7     |
| Option 2 | 41    |
| Option 3 | 6     |
| Option 4 | 48    |
| Abstain  | 4     |

**53% priporočilo  
prekinitev zdravljenja**

93. For the majority of patients with mHSPC with deep remission on ADT + ARPI (e.g., PSA <0.2 ng/mL), and bothersome side-effects (fatigue, cognitive decline, falls, hot flashes), what is your recommendation regarding systemic therapy?

1. No change in systemic therapy
2. ARPI dose reduction (ADT continued)
3. Suspend the ARPI (ADT continued)
4. Suspend ADT (ARPI continued)
5. Suspend both ADT and the ARPI
6. Abstain/unqualified to answer



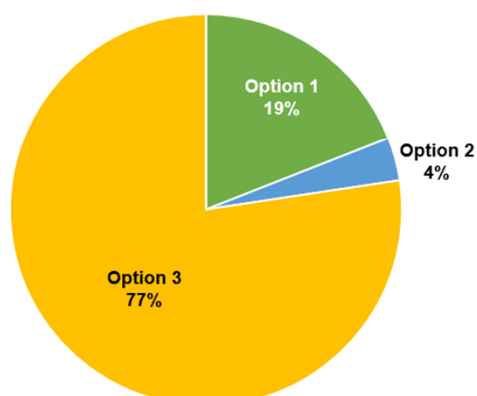
| Option   | Votes |
|----------|-------|
| Option 1 | 3     |
| Option 2 | 30    |
| Option 3 | 22    |
| Option 4 | 4     |
| Option 5 | 42    |
| Abstain  | 5     |

**67% priporočilo  
prekinitev zdravljenja**

Published as supplementary material to the full-text publication: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.09.017>

90. If you use treatment interruption in patients with mHSPC with deep remission to systemic therapy (e.g., PSA <0.2 ng/mL) what is your recommendation regarding systemic therapy?

1. Suspend the ARPI
2. Suspend ADT
3. Suspend both ADT and the ARPI
4. Abstain/unqualified to answer (including I did not vote for interruption)



| Option   | Votes |
|----------|-------|
| Option 1 | 16    |
| Option 2 | 3     |
| Option 3 | 65    |
| Abstain  | 22    |

Published as supplementary material to the full-text publication: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2024.09.017>

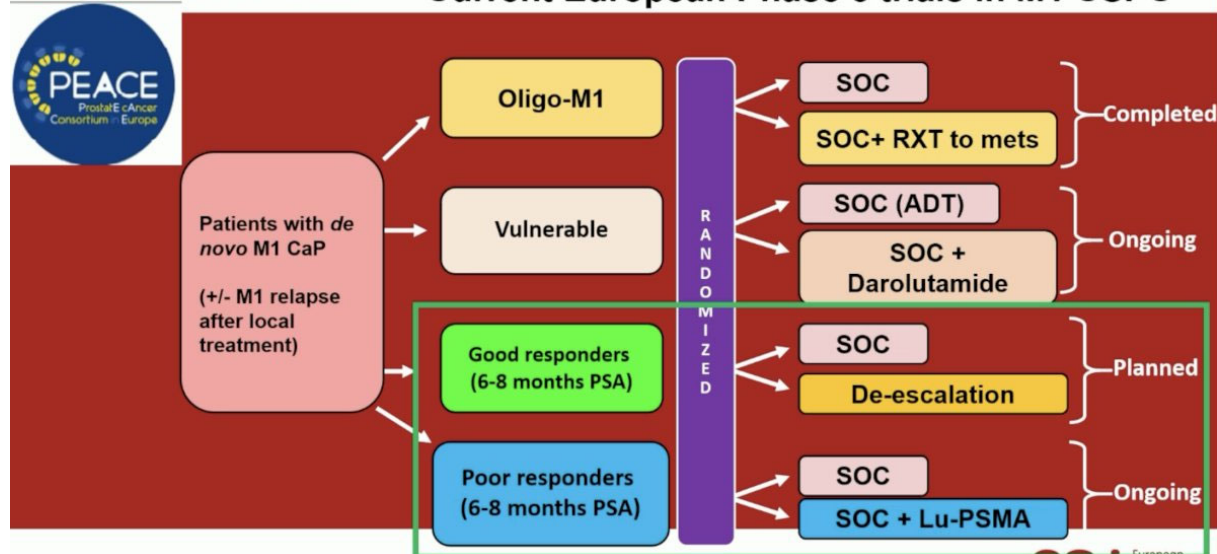
## Kriteriji za prekinitev in ponoven pričetek hormonskega zdravljenja

| Study                                           | PSA threshold for interrupting therapy                                                             | PSA threshold for restarting therapy                                                                                                                                                       | Interrupted therapy |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>DE-ESCALATE</b><br>(EORTC 2238, NCT05974774) | • <b>PSA <math>\leq 0.2</math> ng/mL</b> after 6–12 mo. of ADT + ARPI                              | • PSA $\geq 50\%$ of the diagnostic PSA level, up to a maximum of 5 ng/mL                                                                                                                  | <b>ADT+ARPI</b>     |
| <b>LIBERTAS</b><br>(NCT05884398)                | • <b>PSA <math>&lt; 0.2</math> ng/mL</b> after 6 mo of apalutamida + ADT                           | • PSA $> 10$ ng/mL or PSA doubling time $< 6$ months (or return to baseline if initial PSA was $< 10$ ng/mL)                                                                               | <b>ADT</b>          |
| <b>A-DREAM</b><br>(NCT05241860)                 | • <b>PSA <math>&lt; 0.2</math> ng/mL</b> after 18–24 mo. of ADT + ARPI and at least 12 mo. of ARPI | • PSA $> 5$ ng/ml                                                                                                                                                                          | <b>ADT+ARPI</b>     |
| <b>DUOS Apa/Enza-short</b>                      | • ARPI 12 mo.                                                                                      | • If PSA $\leq 0.2$ ng/mL during the off-treatment period, restart if PSA $> 0.3$ ng/mL<br>• If PSA $> 0.2$ ng/mL during the off-treatment period, restart if PSA increases by $\geq 50\%$ | <b>ARPI</b>         |

**EAU25** MADRID, SPAIN  
21-24 March 2025



### The PEACE-6 program: Current European Phase 3 trials in M1 CSpC





## Zaključki

- Deeskalacija zdravljenja je biološko smiselna in klinično privlačna strategija.
- Analize podskupin kliničnih raziskav dosledno kažejo, da imajo bolniki z globokim PSA odzivom daljše preživetje in so zato dalj časa izpostavljeni zdravljenju, kar posledično povečuje verjetnost neželenih učinkov zdravljenja.
- Koncept intermitentnega zdravljenja kot strategije za zmanjšanje neželenih učinkov, izboljšanje kakovosti življenja in omejevanje stroškov se trenutno preučuje v kliničnih raziskavah, ob skrbnem vrednotenju koristi in tveganj deeskalacije zdravljenja.





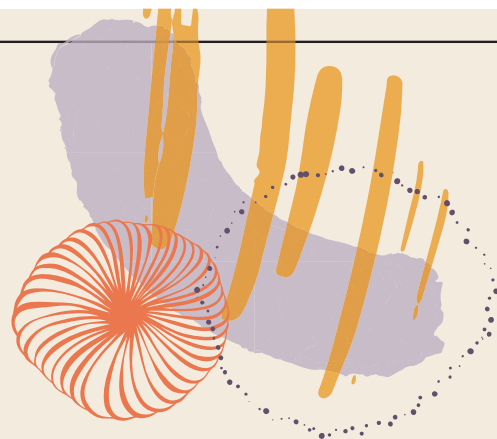
# OLIGOMETASTATSKA BOLEZEN PRI RAKU PROSTATE



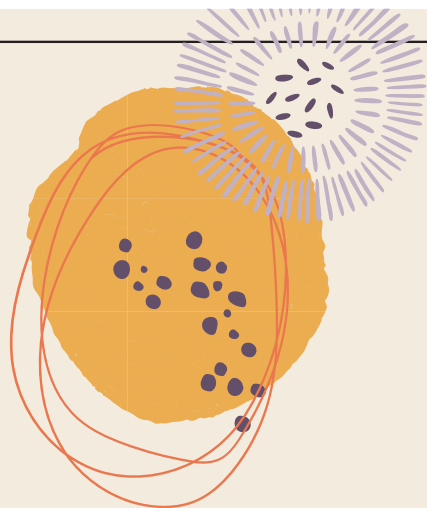
Miha Oražem  
OI Ljubljana  
28. maj 2026

## VSEBINA

- definicija / klasifikacija
- biološke osnove
- klinični pomen
- trenutna priporočila
- novi primarni in sekundarni cilji v raziskavah "MDT"



# Opredelitev



## Definicija

Vmesni stadij bolezni med lokalizirano in široko razsejano (metastatsko) boleznijo, za katerega je značilno omejeno število zasevkov (tipično do 5 lezij).

Lahko predstavlja biološko indolenten (počasen) fenotip, ki je primeren za zdravljenje z namenom ozdravitve ali za v metastaze usmerjeno zdravljenje (MDT).



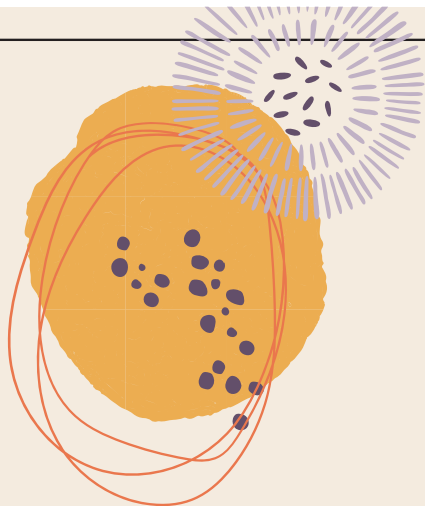
# Definicija

Vmesni stadij bolezni med lokalizirano in široko razsejano (metastatsko) boleznijo, za katerega je **značilno omejeno število zasevkov (tipično do 5 lezij)**.

Lahko predstavlja biološko indolenten (počasen) fenotip, ki je primeren za zdravljenje z namenom ozdravitve ali za v metastaze usmerjeno zdravljenje (MDT).

Od slikovne diagnostike odvisen prag:

- konvencionalne preiskave: **5?**
- PSMA PET-CT: **10?**
- pravilo štetja: primarni tumor, bezgavke?

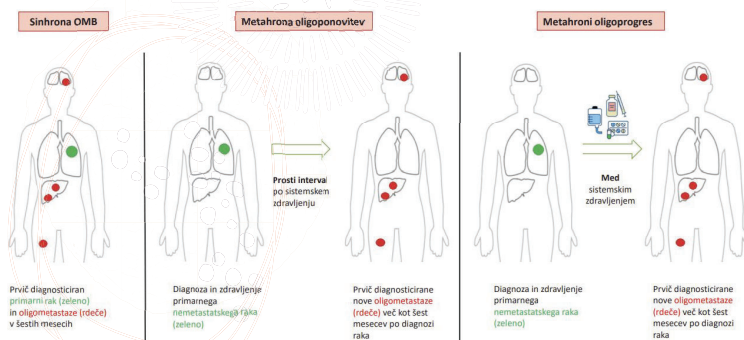


# Klasifikacija

ESTRO/EORTC consensus classification (2020)

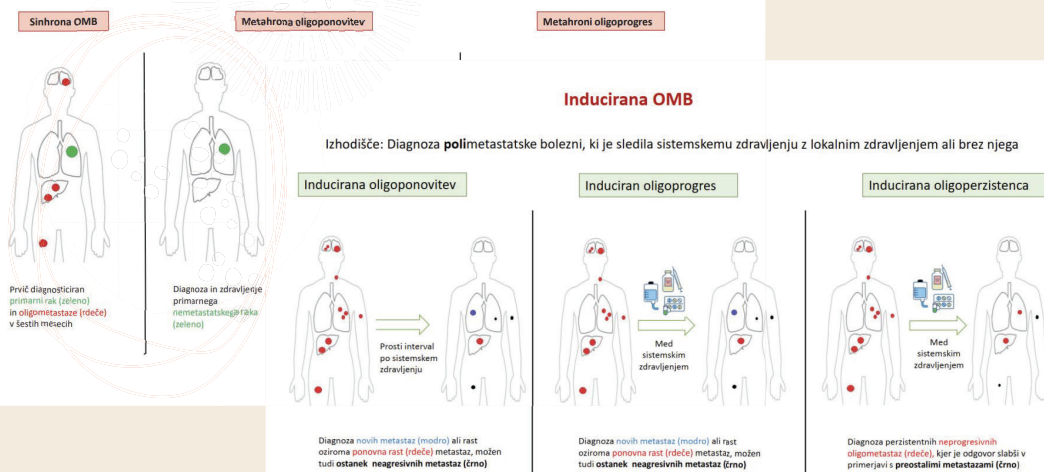
- 9 različnih stanj OMD
  - "de novo" (sinhrona / metahrona), inducirana, ponovljena
  - oligoprogres, oligoponovitev, oligopersistenca
- prognostični pomen
  - de novo in ponovljena boljša prognoza od inducirane OMD
  - oligoprogres neodvisen napovedni dejavnik slabšega preživetja

## Novonastala OMB



Ratoša, et al. Onkologija, 2022.

## Novonastala OMB

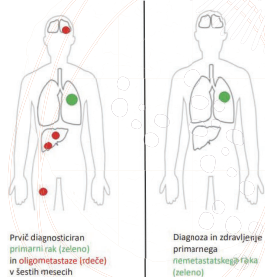


## Novonastala OMB

Sinhrona OMB

Metahrona oligoponovitev

Metahroni oligoprogres



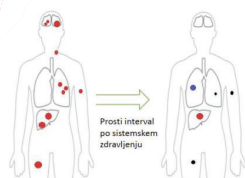
## Inducirana OMB

Izhodišče: Diagnoza polimetastatske bolezni, ki je sledila sistemskemu zdravljenju z lokalnim zdravljenjem ali brez njega

Inducirana oligoponovitev

Induciran oligoprogres

Inducirana oligoperzistenca



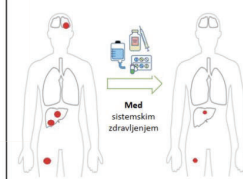
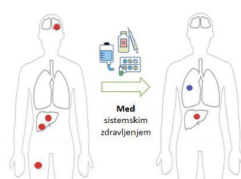
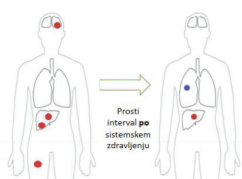
## Ponovljena OMB

Izhodišče: Diagnoza oligometastatske bolezni, ki sledi sistemskemu ali lokalnemu zdravljenju ali obema

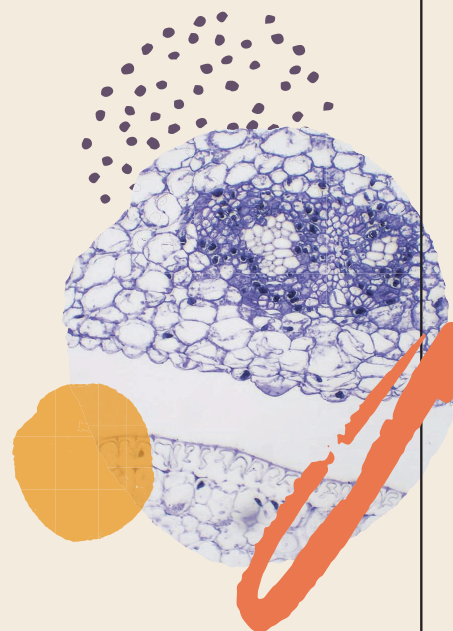
Ponovljena oligoponovitev

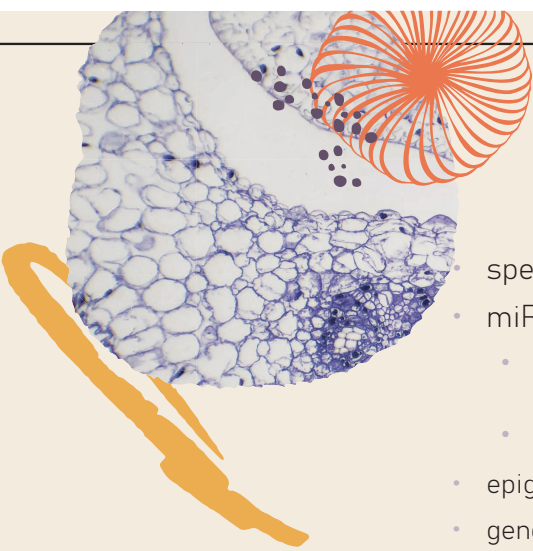
Ponovljen oligoprogres

Ponovljena oligoperzistenca



# Biologija

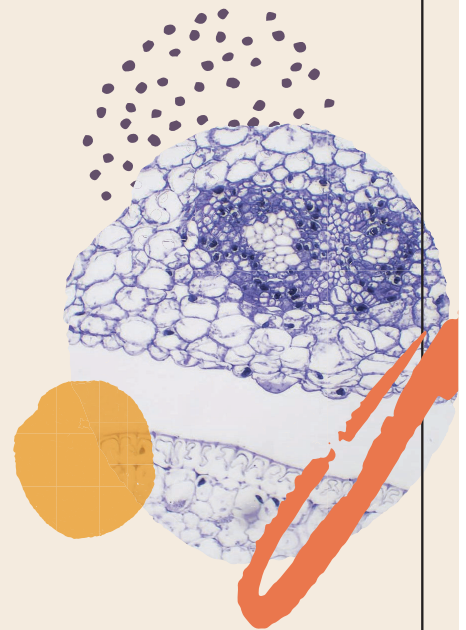


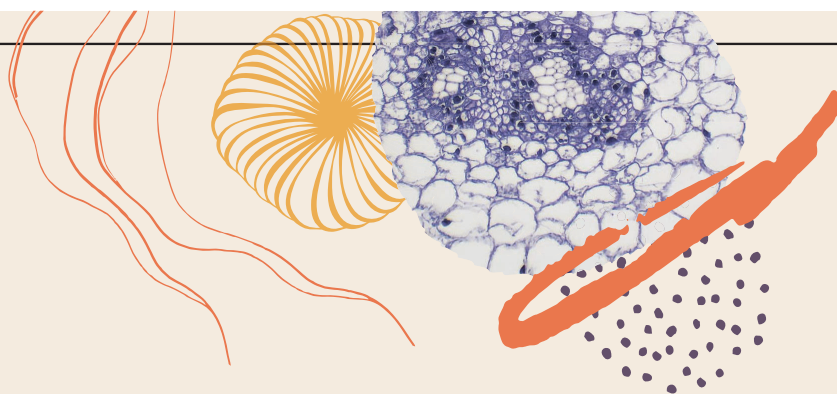


# Biološke osnove

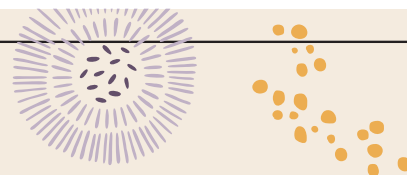
- spekter, ne binarno stanje (lokalizirana vs. diseminirana bolezen)
- miRNA podpisi
  - miR-200, miR-127-5p, miR-544a, miR-655-3p kot zaviralci celične adhezije in invazije omejujejo metastaziranje
  - več modelov, vendar še brez zunanje verifikacije
- epigenetska regulacija epitelijsko-mezenhimske tranzicije (EMT)
- genomske determinante: ATM, BRCA1/2, Rb1 in TP53
  - v skupni analizi STOMP in ORIOLE največja korist MDT pri bolnikih
- imunološki mehanizmi: modulacija TCR
  - sistemska imunska aktivacija, če ADT kombiniran z MDT
  - validirano v ORIOLE
  - večji TCR repertoar najmočnejši napovedni dejavnik stabilnega odgovora
    - PFS > 4 leta vs. < 1 leto

- Kljub naštetemu: zaenkrat **nimamo validiranih biomarkerjev**, ki bi zanesljivo razlikovali OMD od polimetastatskega stanja v klinični praksi.
- Obetajo:
  - genomski klasifikatorji (Decipher)
  - multimodalna digitalna patologija (ArteraAI)
  - ctDNA
  - ML prediktivni modeli
- močna biološka racionala: **prekinitev kaskade metastaziranja**





# Klinični pomen



## Klasifikacija v praksi

- sinhroni (de novo) oligometastatski HSCP
- metahrona oligoponovitev HSCP
- oligometastatski/oligoprogres CRPC

Raziskave faze III pri sinhroni OMD še niso zaključene (STAMPEDE 2, Oligo-PRESTO)

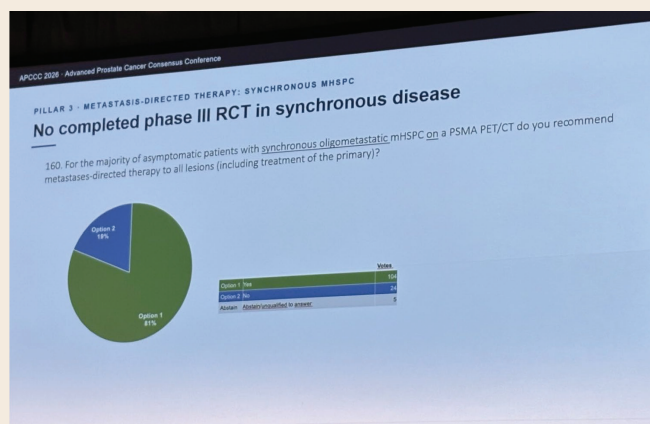
Številne pozitivne raziskave faze II pri metahroni bolezni -> ekstrapolacija na sinhrono OMD

# Klinične implikacije

| Intervencija                 | Raziskava                        | Izid                                                                                    |
|------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Observacija vs. SBRT         | STOMP, ORIOLE                    | SBRT > observacija                                                                      |
| SBRT vs. SBRT + sist. th.    | RADIOSA, RAVENS, POSTCARD, LUNAR | SBRT + ADT > SBRT                                                                       |
| SBRT + sist.th. vs. sist.th. | EXTEND                           | SBRT + ADT > ADT                                                                        |
| meta-analiza MDT             | WOLVERINE                        | <div>↑</div> PFS, rPFS, CRFS<br>OS (non-significant)<br>nižji PSA -> večja dobrobit MDT |

## Klasifikacija v praksi

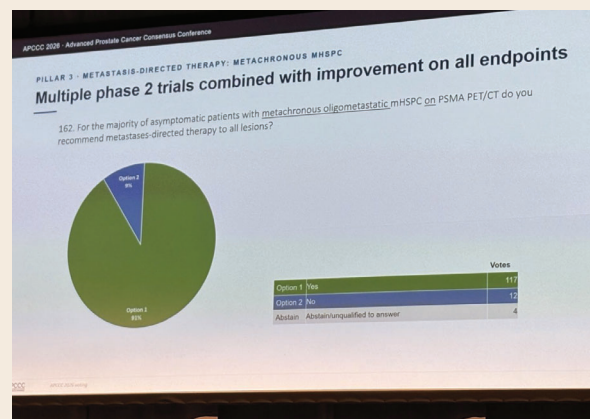
- **sinhroni (de novo) oligometastatski HSPC**
- metahrona oligoponovitev HSCP
- oligometastatski/oligoprogres CRPC





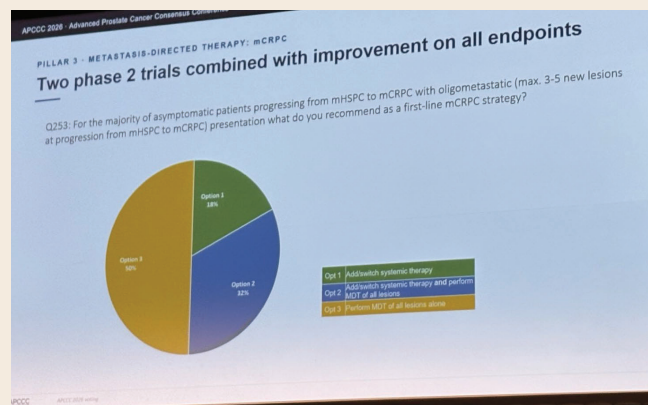
# Klasifikacija v praksi

- sinhroni (de novo) oligometastatski HSPC
- metahrona oligoponovitev HSCP
- oligometastatski/oligoprogres CRPC



# Klasifikacija v praksi

- sinhroni (de novo) oligometastatski HSPC
- metahrona oligoponovitev HSCP
- oligometastatski/oligoprogres CRPC



# Trenutna priporočila

- metahrona oligoponovitev HSPC: MDT ± ADT
- sinhrona OMD HSPC: ADT + ARPI + RT primarnega tumorja ± MDT pri izbranih bolnikihž
- OMD CRPC: ADT + ARPI ± MDT pri izbranih bolnikih
- oligoprogres CRPC: MDT lahko sekvenčno po sistemske terapiji pri izbranih bolnikih, vendar ne v kombinaciji s PART inhibitorji ali kemoterapijo

# Novi primarni in sekundarni cilji v raziskavah “MDT”

- poleg OS in PFS
- polyPFS – čas do razvoja difuzno razsejane bolezni, ne samo progressa
  - pomembno, ker dovoljuje ponovno MDT
- STFS – čas do začetka ali menjave sistemske terapije
  - zajame klinično pomeben cilj odloga ali izogiba sistemske terapiji

Widder, et al. Lancet Oncol, 2026.

# EORTC OligoCare



- v osnovni kohorti že > 3300 bolnikov z OMD, zdravljenih z MDT
- SPRINT
  - RCT (10 centrov)
  - SBRT
  - single vs. multiple fx.

# Hvala za pozornost!

Miha Oražem  
morazem@onko-i.si

# OBSEVANJE BREZ HORMONSKE TERAPIJE PRI OLIGOMETASTATSKEM RAKU PROSTATE?

BLAŽ GROŠELJ  
OI LJUBLJANA

LJUBLJANA, 28.5.26; NAPREDOVALI HORMONSKO OBČUTLJIVI RAK PROSTATE

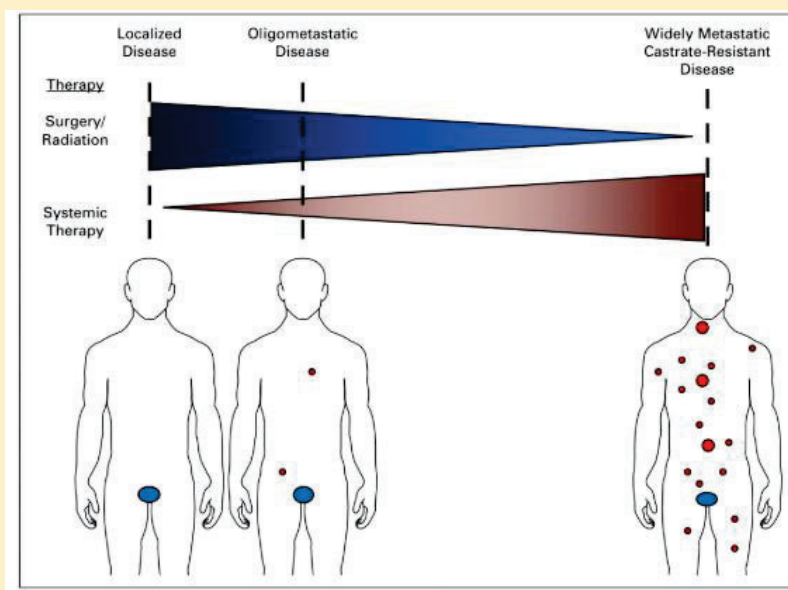
## OLIGOMETASTATSKI RAK PROSTATE

Vmesno stanje med lokalizirano in metastatsko boleznijo.

Koliko?

Slikanje s PET – prostor za OMB.

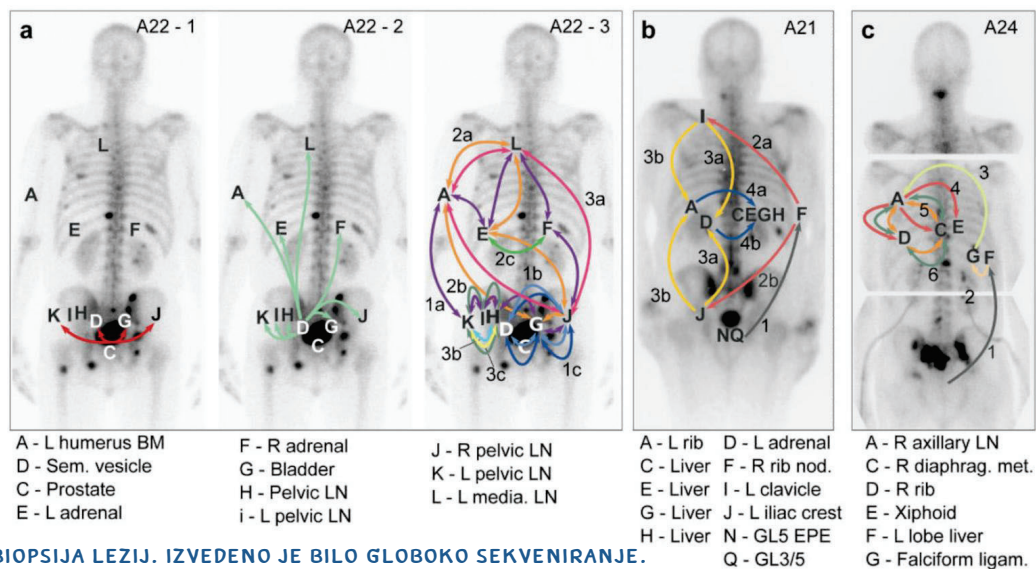
Naraščajoča pojavnost.



# UTEMELJITEV RADIOTERAPIJE (MDT)

Tako primarni tumor kot metastaze lahko zasejejo nove metastaze.

Za ozdravitev moramo zdraviti oboje.



GUNDEM G, ET AL. NATURE 2015.

## KAJ MERIMO V KL. ŠTUDIJAH

Kriteriji, ki govorijo o uspešnosti lokalnega zdravljenja OMB.

Policy Review

### Clinical trial endpoints for metastases-directed therapy in oligometastatic cancer: a review and Delphi consensus on behalf of the EORTC-ESTRO OligoCare consortium

Joachim Widder, Guus M Bol, Inga-Malin Simek, Felix Ehret, Hoda Abdel-Aty, Selma Basic, David Chuter, Jacqueline Daly, Patricia Fairbrother, Donjeta Zeq, Frank Aboubakar Nana, Verane Achard, Stefanie Corradini, Dora Correia, Dirk De Ruyscher, Anne-Marie C Dingemans, Corinne Faivre-Finn, Silke Gillissen, Marianne G Guren, Lizza Hendriks, Wolfgang G Kunz, Frederic E Lecouvet, Antonin Levy, Yolande Lievens, Fiona McDonald, Icro Meattini, Felix Oppong, Daniela Oprea-Lager, David Palma, Gitte Fredberg Persson, Jordi Remon, Miet Vandemaële, Hanneke W M van Laarhoven, Helena M Verkooijen, Luca Visani, Thomas Zilli, Piet Ost, Matthias Guckenberger

Oligometastatic cancer is characterised by a low volume of metastases to a small number of anatomical sites. However, evaluating the impact of metastases-directed therapies (MDT) on overall survival remains a significant challenge. *Lancet Oncol* 2026; 27: e238-47

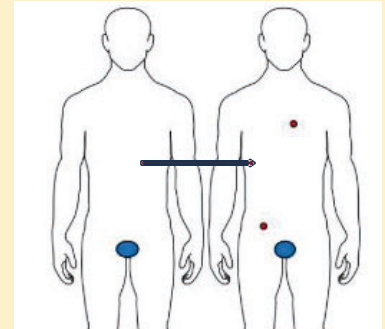
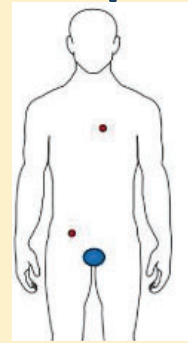
WIDDER J, ET AL. LANCET ONCOL 2026

# VLOGA RADIOTERAPIJE (MDT)

Usmerjeno v prostato  
Usmerjeno v metastaze

Oligometastatski PCa (sinhroni)  
Lokalna RT + M1  
Lokoregionalna RT + M1?

Oligorekurentni PCa (metahroni)  
SBRT - M+ ali LN+



PHUOC T. J ONCOL PRACT 2017.

## SMERNICE EAU (2026)

### 6.6.8 Recommendations for the first-line treatment of hormone-sensitive metastatic disease\*

| Recommendations                                                                                                                                                                                                                                                                              | Strength rating |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>First-line treatment</b>                                                                                                                                                                                                                                                                  |                 |
| Discuss all patients with hormone-sensitive metastatic disease in a multidisciplinary team                                                                                                                                                                                                   | Strong          |
| Offer immediate systemic treatment with androgen deprivation therapy (ADT) to palliate symptoms and reduce the risk for potentially serious sequelae of advanced disease (spinal cord compression, pathological fractures, ureteral obstruction) to M1 symptomatic patients.                 | Strong          |
| Offer short-term administration of an older generation androgen receptor (AR) antagonist to M1 patients starting luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonist to reduce the risk of the 'flare-up' phenomenon.                                                                       | Weak            |
| At the start of ADT, offer LHRH antagonists or orchiectomy to patients with impending clinical complications, such as spinal cord compression or bladder outlet obstruction.                                                                                                                 | Strong          |
| Do not offer AR antagonist monotherapy to patients with M1 disease.                                                                                                                                                                                                                          | Strong          |
| Do not offer ADT monotherapy to patients whose first presentation is M1 disease if they have no contraindications for combination therapy and have a sufficient life expectancy to benefit from combination therapy (≥ 1 year) and are willing to accept the increased risk of side effects. | Strong          |
| Offer ADT combined with abiraterone acetate plus prednisone or apalutamide or enzalutamide or revlutamide to patients with M1 disease who are fit for the regimen.                                                                                                                           | Strong          |
| Offer ADT combined with darolutamide to patients with M1 disease who are fit for the regimen.                                                                                                                                                                                                | Weak            |

Only offer metastasis-directed therapy to M1 patients within a clinical trial setting or a well-designed prospective cohort study.

Strong

|                                                                                                                                                                                                                         |        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Offer ADT combined with prostate radiotherapy (using doses up to the equivalent of 72 Gy in 2 Gy fractions) to patients whose first presentation is M1 disease and who have low volume of disease by CHAARTED criteria. | Strong |
| Do not offer ADT combined with surgery to M1 patients outside of clinical trials.                                                                                                                                       | Strong |
| Only offer metastasis-directed therapy to M1 patients within a clinical trial setting or a well-designed prospective cohort study.                                                                                      | Strong |



# SABR COMET

Faza 2 – prva dokazala vpliv na celokupno preživetje (OS).

Toksičnost in kakovost življenja (QoL) pri metastatskih bolnikih.

Nadzorovan primarni tumor in 1-5 met (primernih za SBRT)

16/99 Pca.

Standardno sistemsko zdravljenje proti standardnemu zdravljenju + SBRT vseh metastaz.

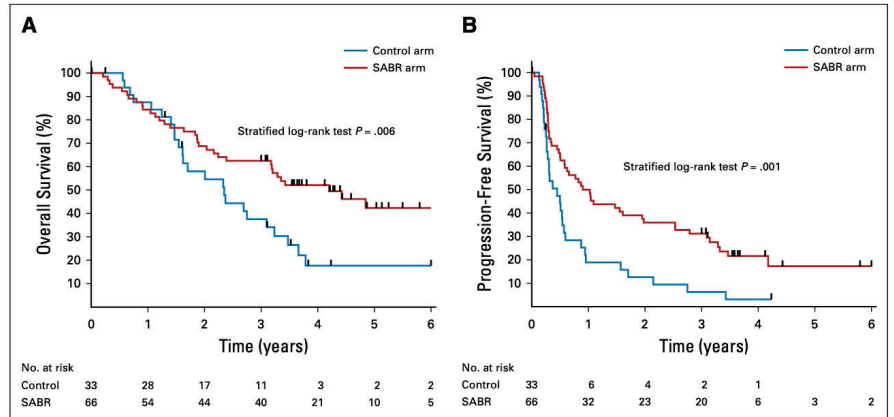


FIG 2. Kaplan-Meier plots for (A) overall survival and (B) progression-free survival. SABR, stereotactic ablative radiotherapy.

PALMA DA, ET AL. JCO 2020.

# STAMPEDE – RT PROSTATE

Potrjeno s scintigrafijo kosti, CT/MR M1 pred zdravljenjem (po CHAARTED)

Obsežni M1 (velik volumen):

- $\geq 4$  kostne meta. (ena zunaj vretenc in medenice) ali visceralne mets.
- Omejeni M1 (majhen volumen):
- Vsi ostali bolniki

Doživljenjski ADT (analog LHRH, antagonist, orhiektomija)

Docetaksel: 6 x 3 tedne +/- prednizolon

RT: 6 x 6 Gy tedensko v 1 frakciji ali 20 x 2,75 Gy dnevno (4 tedne)

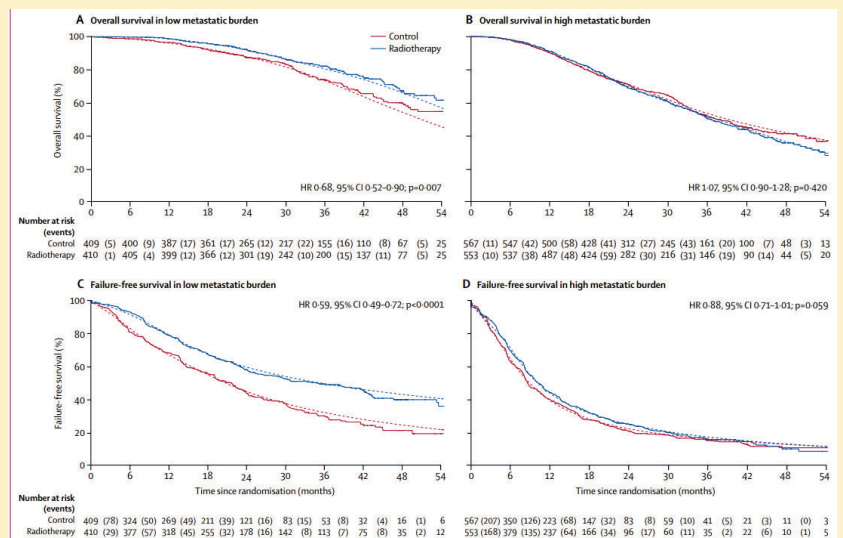


Figure 4: Overall survival and failure-free survival by treatment and metastatic burden. HR=hazard ratio. Solid lines show the Kaplan-Meier analysis and dotted lines show the flexible parametric model.

PARKER CC, ET AL. LANCET 2018.

# SBRT METASTAZ BREZ SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA??

DOBRO OCENI BOLNIKA IN SE Z NJIM POGOVORI!

SINHRONI PROTI METAHRONEMU?

ZAKAJ BI TO POČELI?

KAKŠNA JE POTENCIALNA KORIST TEGA PRISTOPA?

## POPSTAR

Faza 1, do 3 M (kost ali LN)  
SBRT pri 33 oligorekurentnih  
(HS in CR)

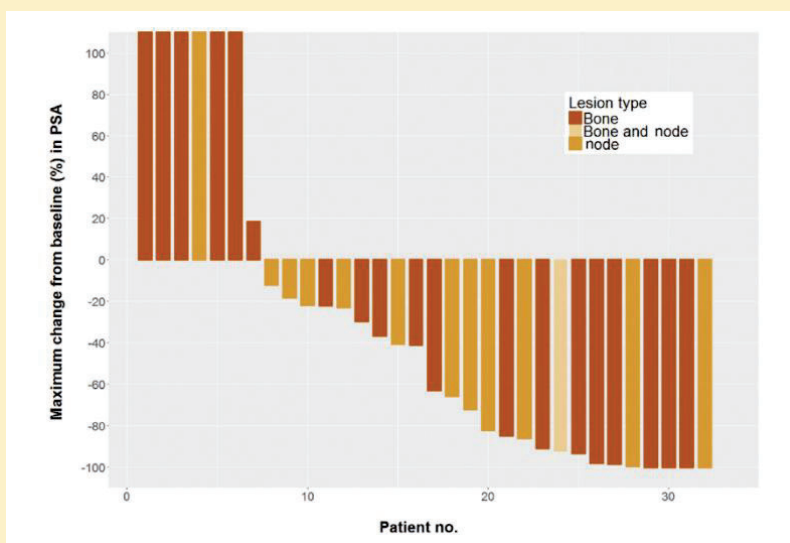
NaF-PET ali konvencionalno

1 x 20 Gy

2-letni lokalni PFS 93 %  
2-letna odsotnost ADT 48 % (HS)

Odgovor PSA – dokaz koncepta

Izvedljivo je!





# STOMP

Oligorekurentni HSPCa (1-3 metastaze)

Faza 2

56 bolnikov;

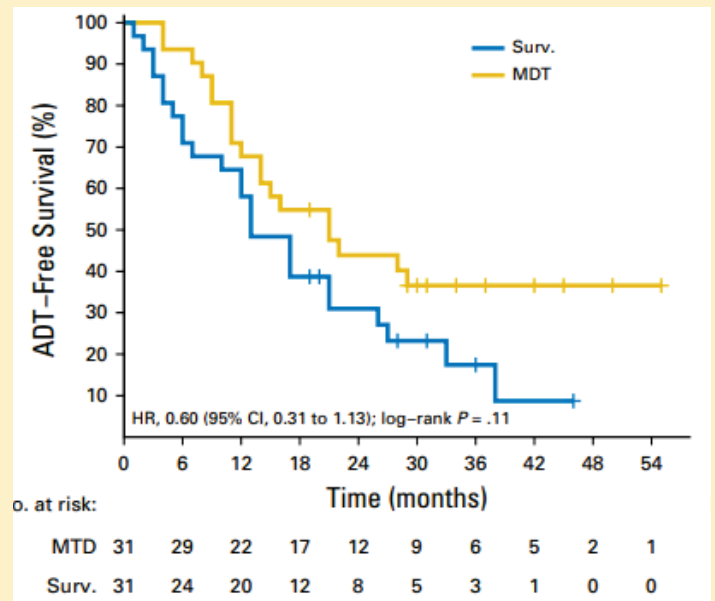
1:1 = opazovanje : MDT

PET s holinom

ADT – preživetje brez ADT (3-letno spremljanje)

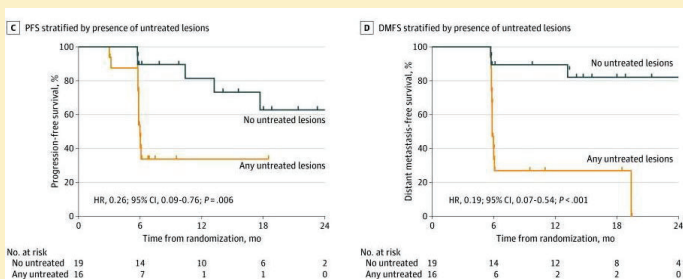
Povečano s 13 na 21 mesecev

MAJHNA pozitivna raziskava



OST P, ET AL. JCO 2018.

# ORIOLE



1-3 metastatska napredovanja, omHSPCA  
54 randomiziranih bolnikov (randomizacija 2:1)  
SBRT proti opazovanju

Napredovanje pri 6 mesecih (19 % proti 61 %)

Konvencionalno slikanje za vključitev in načrtovanje

Slepi PET PSMA

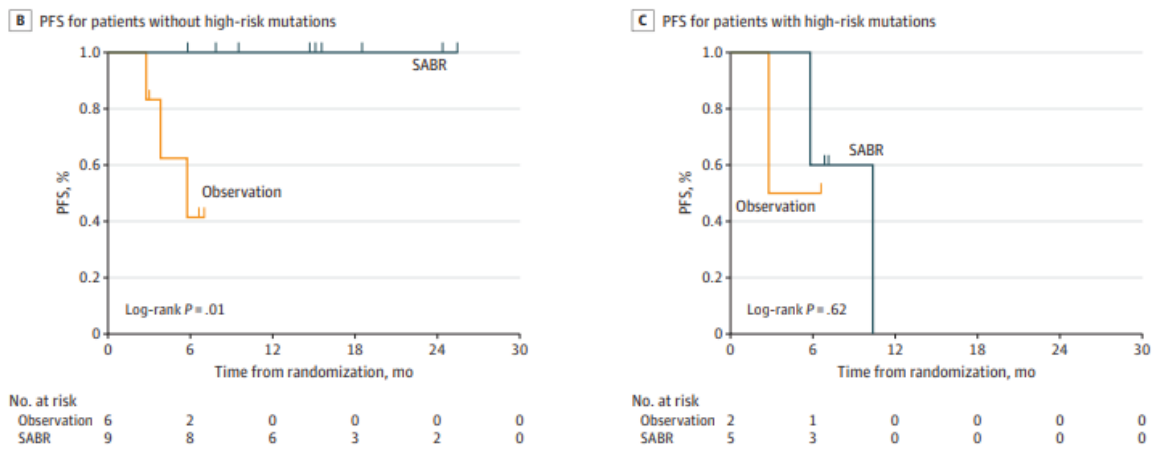
Zdravljeno na podlagi CT, ne PET

- Dve populaciji
- Ena s popolno konsolidacijo, druga z več mets, nezdravljenimi (subtotalna konsolidacija)

**ZDRAVITI MORAMO VSE META, KI JIH VIDIMO!!**

PHILLIPS RE, ET AL. JAMA ONCOL 2020.

# ORIOLE – NAPOVEDNA VLOGA MUTACIJ



A, Patient characteristics and tumor mutations for patients with detectable circulating tumor DNA via CAPP-Seq or pathogenic germline mutations. B, PFS stratified by treatment arm for patients without high-risk mutations (n = 15). C, PFS stratified by treatment arm for patients with high-risk mutations (n = 7).

BRCA1/2, ATM, TP53, RB1

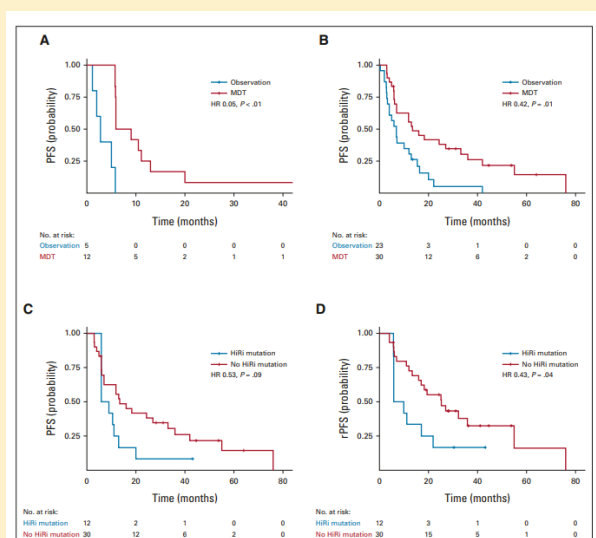
PHILLIPS RE, ET AL. JAMA ONCOL 2020.

# MDT PRI BOLNIKI H BREZ VISOKORIZIČNIH MUTACIJ

ORIOLE + STOMP

Zdraviti bi jih morali enako

SOMATSKE mutacije, sekvencirane



**FIG 3.** PFS stratified by treatment arm for those (A) with and (B) without a high-risk mutation stratified by treatment arm. MDT resulted in improvements in PFS in those both with and without a high-risk mutation, however, with a potential differential benefit resulting in relatively larger improvements in PFS in those with a high-risk mutation treated with MDT. (C) PFS and (D) rPFS in those treated with MDT stratified by high-risk mutation status. High-risk mutational status was prognostic for both PFS and rPFS in those treated with MDT, with longer times to events in those without a high-risk mutation. HRI, high-risk; MDT, metastasis-directed therapy; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; rPFS, radiographic progression-free survival.

ATM, BRCA, TP53, RB1,

DEEK, ET AL. JCO 2022

# MDT PRI BOLNIKI BREZ SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA

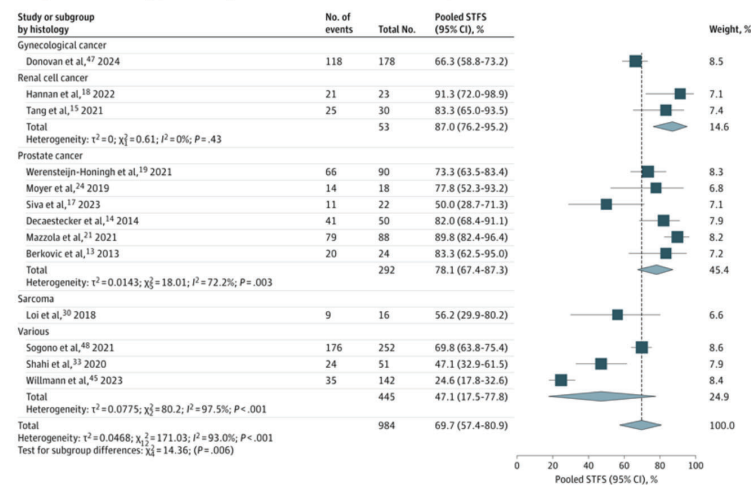
Metaanaliza

Pridružene  
bolezni, želje  
ali pomisleki

Preživetje brez  
sistemskega  
zdravljenja po SBRT

Prostata – nizko  
tveganje za neželene  
dogodke, povezane z  
zdravljenjem.

**Figure 2. Pooled Systemic Therapy-Free Survival (STFS) at 1 or 2 Years After Stereotactic Body Radiotherapy for Oligometastatic Disease as Reported in 13 Studies**



WILLMANN J, ET AL. JAMA 2025

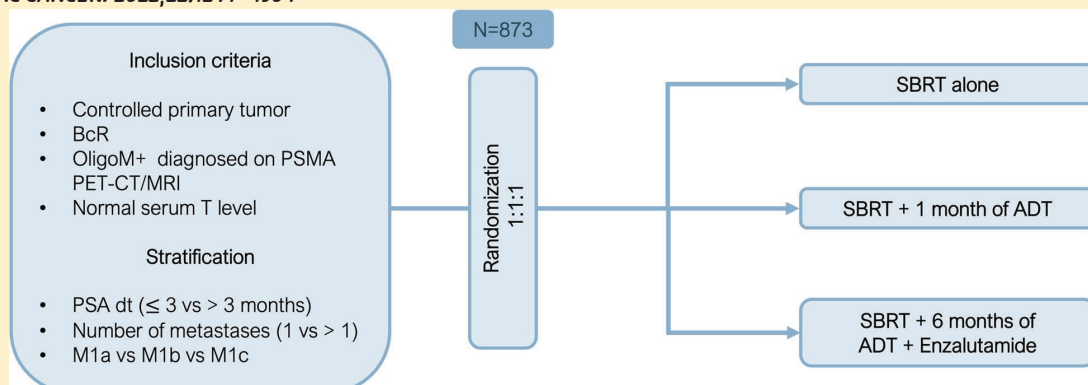
## OHSPC – MDT + / – SISTEMSKO ZDRAVLJENJE

MDT ZAMAKNE ZAČETEK ADT

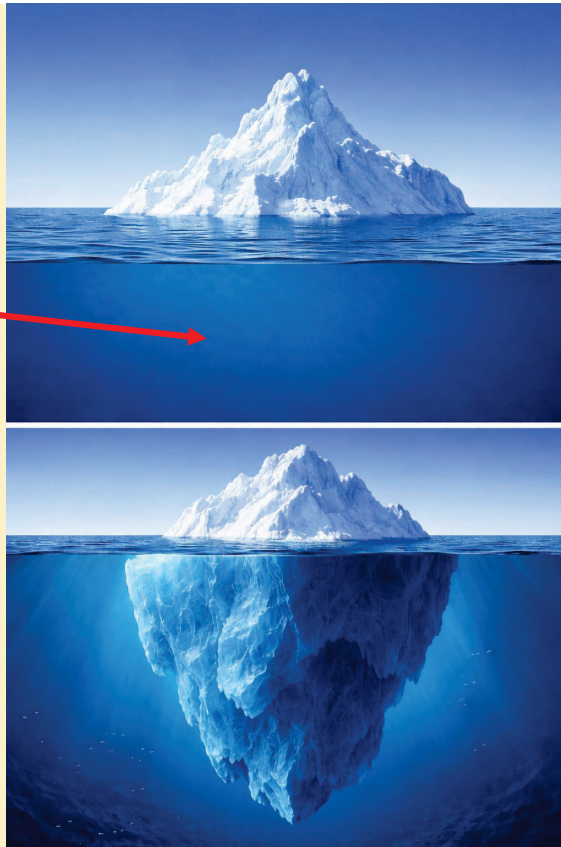
JE BOLJE SOČASNO ZAČETI TUDI SISTEMSKO ZDRAVLJENJE?

PRVA RANDOMIZIRANA RAZISKAVA FAZE III; RAZISKAVA SPARKLE;

• RANS ET AL. BMC CANCER. 2022;22:1294–1304



Ne kje  
obsevamo,  
temveč kje ne  
obsevamo.



## POVZETEK

OMB srečujemo čedalje pogosteje.

MDT lahko zamakne potrebo po sistemskega zdravljenju in poveča preživetje, brez napredovanja ob nizki toksičnosti.

Lokalna RT, dodana sistemu zdravljenju, izboljša preživetje pri omejenem M1.

Pogovorite se z bolniki – le zelo skrbno izbrani.  
Upoštevajte kakovost življenja (QoL).

## NEZNANKE

Volumen bolezni, radiobiologija, vloga RT, radiološki pristopi.

Biološki označevalci za manj agresivno in bolj agresivno oligometastatsko bolezen.

## Hormonsko zdravljenje z ali brez sočasne SBRT za večino bolnikov – zgodnja sistemska kontrola bolezni

Andrej Žist, dr. med  
Sektor internistične onkologije  
Onkološki inštitut Ljubljana

Ljubljana, 28.5.2026

### Argument 1: Zgodnja sistemska terapija izboljša preživetje

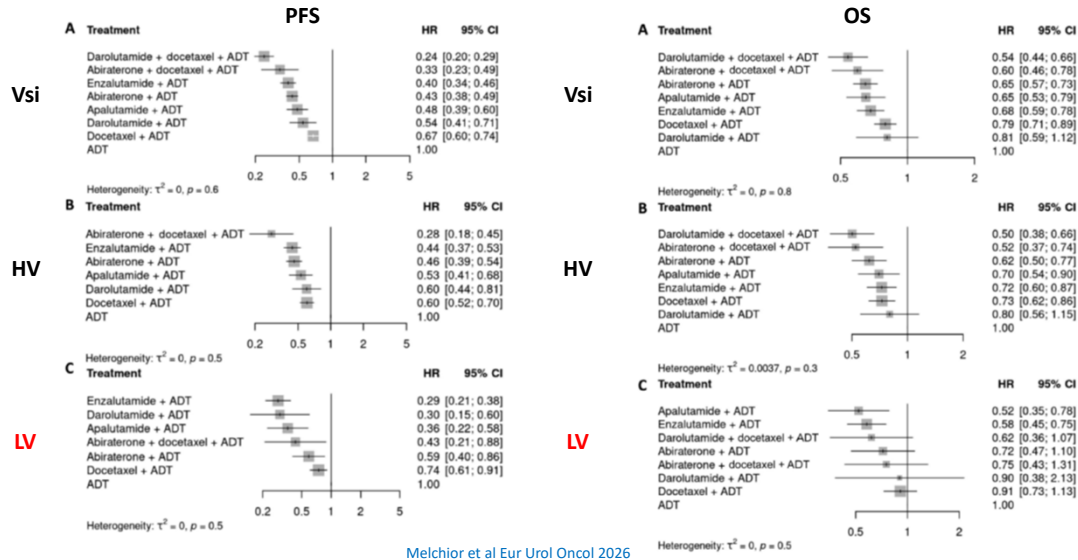
Intenzifikacija zdravljenja z ADT

| Trial                                      | Comparator Arm          | Control Arm          | N      | Follow-up   | OS, months (HR)                  |
|--------------------------------------------|-------------------------|----------------------|--------|-------------|----------------------------------|
| <b>Docetaxel</b>                           |                         |                      |        |             |                                  |
| ▪ CHAARTED (2025)                          | ▪ ADT + Doc             | ▪ ADT                | ▪ 397  | 119 months  | 57.6 vs 47.2 (0.72, p = .018)    |
| ▪ GETUG-15 (2016)                          | ▪ ADT + Doc             | ▪ ADT                | ▪ 385  | 83,9 months | 58.9 vs. 54.2 (1.01, p = 0.95)   |
| ▪ STAMPEDE Arm C (2019)                    | ▪ ADT + Doc             | ▪ ADT                | ▪ 1086 | 78 months   | 63.1 vs. 57.1 (0.81, p = .003)   |
| <b>AR Pathway Inhibitors</b>               |                         |                      |        |             |                                  |
| ▪ LATITUDE (2019)                          | ▪ ADT + ABI             | ▪ ADT                | ▪ 1199 | 51,8 months | 53.3 vs. 36.5 ( 0.66, p < .0001) |
| ▪ STAMPEDE Arm G (2022)                    | ▪ ADT + ABI             | ▪ ADT                | ▪ 1003 | 73 months   | 79.0 vs. 46.0 (0.60, p < 0.0001) |
| ▪ TITAN (2021)                             | ▪ ADT + APA             | ▪ ADT                | ▪ 1052 | 44 months   | NR vs. 52.2 (0.65, p < 0.0001)   |
| ▪ ARCHES (2022)                            | ▪ ADT + ENZA            | ▪ ADT                | ▪ 1150 | 44,6 months | NR vs NR (0.66, p < 0.001)       |
| ▪ ENZAMET (2019)                           | ▪ ADT + ENZA (± Doc)    | ▪ ADT + NSAA (± Doc) | ▪ 1125 | 68 months   | NR vs NR (0.70, p < 0.0001)      |
| ▪ ARANOTE (2024)                           | ▪ ADT + DARO            | ▪ ADT                | ▪ 669  | 25,3 months | NR vs NR (0.81, p = NS)          |
| <b>Docetaxel and AR Pathway Inhibitors</b> |                         |                      |        |             |                                  |
| ▪ PEACE-1 (2021)                           | ▪ ADT + Doc + ABI (±RT) | ▪ ADT + Doc (±RT)    | ▪ 1173 | 59 months   | 68.64 vs 57.6 (0.82, p = 0.03)   |
| ▪ ARASENS (2024)                           | ▪ ADT + Doc + DARO      | ▪ ADT + Doc          | ▪ 1306 | 43 months   | NR vs 48.9 (0.68, p < 0.0001)    |

James ND et al. Lancet 2016; 387: 1163-77; Sweeney CJ et al. N Engl J Med 2015; 373(8):737-46; Kyriakopoulos CE et al J Clin Oncol 2018; 36:1080-87; Fizazi K et al. N Engl J Med 2017; 377: 352-60; Fizazi K et al. Lancet Oncol 2019; 20(5):686-700; James ND et al. N Engl J Med 2017; 377: 338-51; Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381:121-31; Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37:2974-86; Chi KN et al. N Engl J Med 2019; 381:13-24; Fizazi K et al. ESMO 2021; Smith et al NEJM 2022; 10.1056/NEJMoa2119115

## Argument 1: Zgodnja sistemska terapija izboljša preživetje

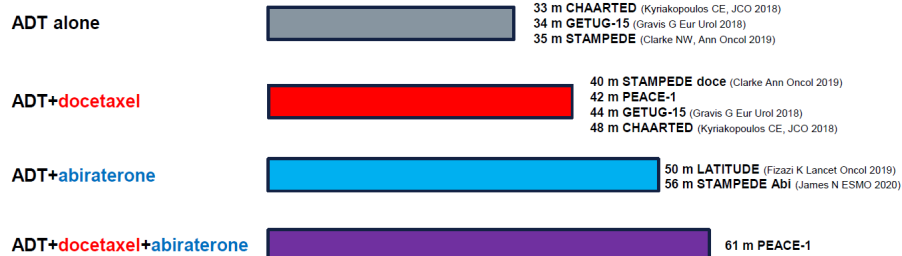
ARPI dvojček standard zdravljenja



## Argument 1: Zgodnja sistemska terapija izboljša preživetje

Mejnik v zdravljenju razsejanega raka prostate

### Median Overall Survival (de novo High-Volume mCSPC)



- Kombinacije z ADT signifikantno izboljša preživetja bolnikov.

## Argument 2: SBRT zasevkov ne izboljša preživetja.

Pregled raziskav

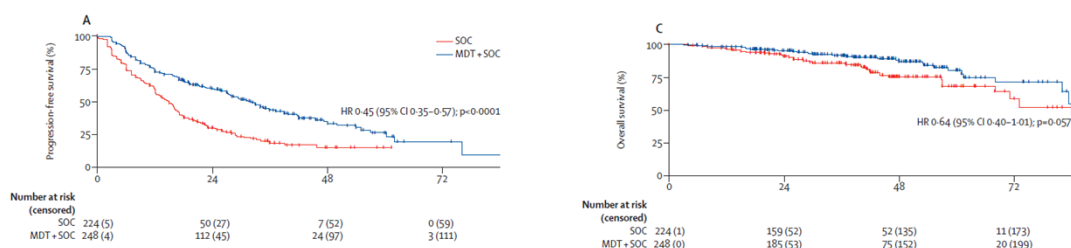
| Raziskava  | Leto | N   | Faza | Populacija                                                                                  | Eksperimentalna roka                 | Kontrola                      | Primarni izid       | Izboljšanje OS | HRQoL podatki |
|------------|------|-----|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------|---------------------|----------------|---------------|
| STOMP      | 2018 | 62  | II   | Oligorekurentni mHSPC, ≤3 metastaze, po lokalnem zdravljenju<br><b>Holin-PET CT</b>         | SBRT vseh lezij                      | Observacija                   | Preživetje brez ADT | Ne             | Ne            |
| ORIOLE     | 2020 | 54  | II   | Oligometastatski mHSPC, ≤3 metastaze, večinoma metahroni<br><b>Konvencionalne preiskave</b> | SBRT                                 | Observacija                   | 6-mesečni PFS       | Ne             | Ne            |
| EXTEND     | 2023 | 183 | II   | Oligometastatski HSPC/HRPC, ≤5 metastaz<br><b>Konvencionalne preiskave ali PET</b>          | SBRT + standardna sistemska terapija | Standardna sistemska terapija | PFS                 | Ne             | Da            |
| ARTO       | 2024 | 157 | II   | Oligometastatski mHRPC, ≤3 kostni/LN zasevki<br><b>Konvencionalne preiskave ali PET</b>     | Abirateron + SBRT                    | Abirateron acetat             | PFS                 | Ne             | Ne            |
| RADIOA     | 2025 | 102 | II   | Metahroni oligorekurentni mHSPC, ≤3 metastaze<br><b>PET ali WB-MRI</b>                      | SBRT + 6 mesecev ADT                 | SBRT                          | Klinični PFS        | Ne             | Da            |
| SABR-COMET | 2019 | 99  | II   | <b>Solidni raki</b><br><b>Konvencionalne preiskave</b>                                      | SABR + SOC                           | SOC                           | OS                  | Ne             | Ne            |

- Translacijske klinične raziskave -> iskanje signala za klinično korist.
- Brez potrjenega izboljšanja trdni kliničnih izidov – celokupnega preživetja, HRQoL.

Ost P J Clin Oncol 2018; Philips R JAMA Oncology 2020; Sherry et al J Clin Oncol; Francolini et al J Clin Oncol 2026; Marvaso et al Lancet Oncol 2025; Palma et al Lancet 2019

## Argument 2: SBRT zasevkov ne izboljša preživetja.

WOLVERINE IPD meta analiza (STOMP, ORIOLE, EXTEND, ARTO, SABR-COMET, RADIOA)



- Največja meta analiza podatkov individualnih bolnikov (n=472).
- Brez razlike v celokupnem preživetju HR 0.64 (95% CI 0.40-1.01): p=0.057).

Tang et al Lancet Oncol 2026



## Argument 2: SBRT zasevkov ne izboljša preživetja.

Raziskave v teku

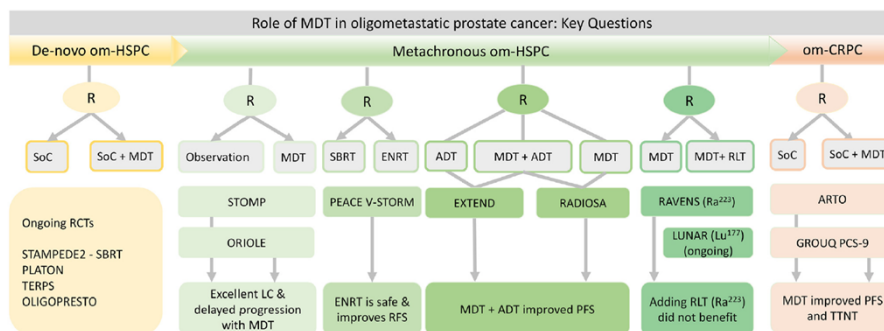


Figure 1 MDT in oligometastatic prostate cancer.

Abbreviations: ADT, androgen deprivation therapy; ENRT, elective nodal radiotherapy; LC, local control; MDT, metastasis directed therapy; om-HSPC, oligometastatic hormone sensitive prostate cancer; om-CRPC, oligometastatic castrate resistant prostate cancer; PFS, progression free survival; RFS, recurrence free survival; RLT, radioligand therapy; SBRT, stereotactic body radiotherapy; SoC, standard of care; TTNT, time to next therapy.

Singht M et al Semin Radiat Oncol 2025

## Argument 3: Oligo bolezen (pogosto) podcenjena.

Vloga molekularne diagnostike

Journal of Nuclear Medicine, published on November 13, 2025 as doi:10.2967/jnumed.125.270537

### <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 in Staging of Unfavorable Intermediate- and High-Risk Prostate Cancer Reduces Indication for Noncurative Prostatectomy: A Prospective, Multicenter, International IAEA Study

Juliano J. Cerci<sup>1</sup>, Stefano Fanti<sup>2</sup>, Enrique E. Lobato<sup>3</sup>, Rakesh Kumar<sup>4</sup>, Jolanta Kunikowska<sup>5</sup>, Akram Al-Ibraheem<sup>6</sup>, Maisarah Nasir<sup>7</sup>, Francisca Redondo Moreda<sup>8</sup>, Osvaldo Garcia<sup>9</sup>, Mohamed Hasdar<sup>10</sup>, Fuad Novruzov<sup>11</sup>, Ozlem Kucuk<sup>12</sup>, Umut Elboga<sup>13</sup>, Murilo de Almeida Luz<sup>14</sup>, and Diana Paez<sup>7</sup>

#### Vključitveni kriteriji

- Novo odkriti
- Visokorizična in neugodna srednerizična skupina
- Za radikalno prostatektomijo

Int., multicentrična (12 držav, 11 centrov, **n=775**)

<sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT vs CT + scintigrafija + MR medenice

#### Rezultati

- **20,4%** zasevkov odkritih na PSMA PET/CT, ki niso bili vidni na konvencionalni diagnostiki.
- **24,0%** bolnikov s spremembo v zdravljenju.

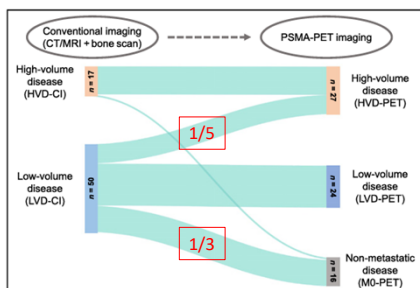
MRI and <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT Findings Compared with Histopathologic Results

| Lesion type              | Modality    | Sensitivity | Specificity | PPV   | NPV   | Accuracy |
|--------------------------|-------------|-------------|-------------|-------|-------|----------|
| Seminal vesicle invasion | PSMA PET/CT | 85.1%       | 93.0%       | 83.7% | 93.7% | 90.7%    |
|                          | MRI         | 29.4%       | 88.6%       | 74.3% | 52.9% | 57.3%    |
| Pelvic lymph nodes       | PSMA PET/CT | 87.5%       | 93.5%       | 90.0% | 91.8% | 91.1%    |
|                          | MRI         | 23.1%       | 93.0%       | 62.2% | 70.1% | 69.7%    |

Cerci JJ et al J Nucl Med 2025; 00:1–4; DOI: 10.2967/jnumed.125.270537

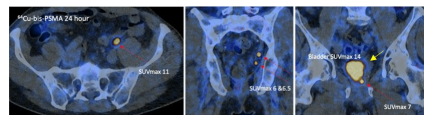
## Argument 3: Oligo bolezen (pogosto) podcenjena.

Vloga molekularne diagnostike



Unterrainer et al, J Nucl Med 2025

- mHSPC, retrospektivna, N=67
- Konvencionalna diagnostika versus 68Ga-PSMA PET/CT
- Migracija stadijev pri 40.3% bolnikov
- Downstaging iz M1 na M0: 36% bolnikov
- Upstaging pri M1 iz „LV“ na „HV“ bolezen: 22% bolnikov



| Variable                                                    | <sup>68</sup> Ga-PSMA-11 | 24-hour <sup>64</sup> Cu-SAR-bisPSMA |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------|
| Number of participants with a positive scan, n/N (%)        | 18/50 (36%)              | 39/50 (78%)                          |
| Total number of lesions identified (across participants), n | 24                       | 63                                   |
| Location of recurrence, n/N (%)                             |                          |                                      |
| Local recurrence                                            | 11/50 (22%)              | 28/50 (56%)                          |
| Pelvic or extra-pelvic lymph nodes                          | 4/50 (8%)                | 10/50 (20%)                          |
| Bone                                                        | 5/50 (10%)               | 8/50 (16%)                           |
| Viscera (lung)                                              | 1/50 (2%)                | 1/50 (2%)                            |

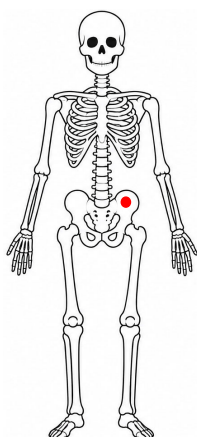
Khan et al, Eur Urol 2026

- BCR, PSA 0.2-0.75 ng/ml, prospektivna, N=50
- 68Ga-PSMA PET/CT versus 64CuSAR-bisPSMA
- Detekcija lezij: 36% vs 78%
- Sprememba zdravljenja: 44%

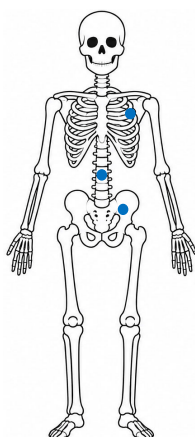
Unterrainer LM et al J Nucl Medicine 2025; Khan S et al Eur Urol 2026

## Argument 3: Oligo bolezen (pogosto) podcenjena.

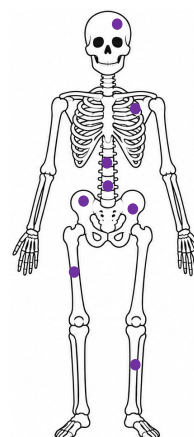
Vloga molekularne diagnostike



Konvencionalna diagnostika



PET sledilec 1



PET sledilec 2

## Zaključek

3. Oligometastatska bolezen je pogosto podcenjena.
2. SBRT odloži napredovanje bolezni, ne vpliva na dolgoročne izhode.
1. Zgodnja sistemska terapija izboljša preživetje.

*Andrej Žist*  
*Onkološki inštitut Ljubljana*  
[azist@onko-i.si](mailto:azist@onko-i.si)

# OBETAJOČE NOVE OBLIKE SISTEMSKEGA ZDRAVLJENJA – NOVE OBLIKE HORMONSKE TERAPIJE, IMUNOTERAPIJE IN DRUGO

Interdisciplinarni simpozij o napredovalem  
hormonsko občutljivem rak prostate



Dušan Mangaroski dr. med.  
Onkološki inštitut Ljubljana



Onkološki inštitut Ljubljana,  
dne 28.5.2026



## ZAKAJ POTREBUJEMO NOVE SISTEMSEKE TERAPIJE PRI RAKU PROSTATE?



Kljub visokim začetnim odzivom na ARPI zdravila večina bolnikov napreduje v kastracijsko rezistentno fazo bolezni.



Sekvenčna uporaba ARPI zdravil in kemoterapije prinaša omejene koristi in je povezana s kopičenjem toksičnosti.



mKORP je molekularno raznolika bolezen brez enotnega ključnega genskega gonilnika.



Dinamične spremembe signalnih poti in prehod v nevroendokrini fenotip omogočajo izogibanje AR tarčnemu delovanju.

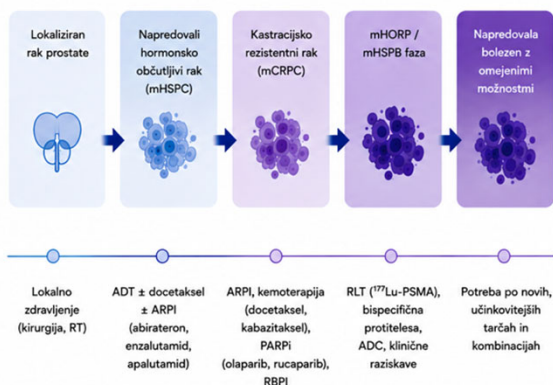


Defekti v homologi rekombinaciji (HRR) in drugih mehanizmi popravljanja DNA predstavljajo terapevtske ranljivosti.



Boljše razumevanje biologije bolezni omogoča razvoj ciljnih zdravil in njihovo vključitev v zgodnejše faze bolezni.

### EVOLUCIJA ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE



Grewal K, Dorff TB, Mukhida SS, Agarwal N, Hahn AW. Curr Oncol Rep. 2025.

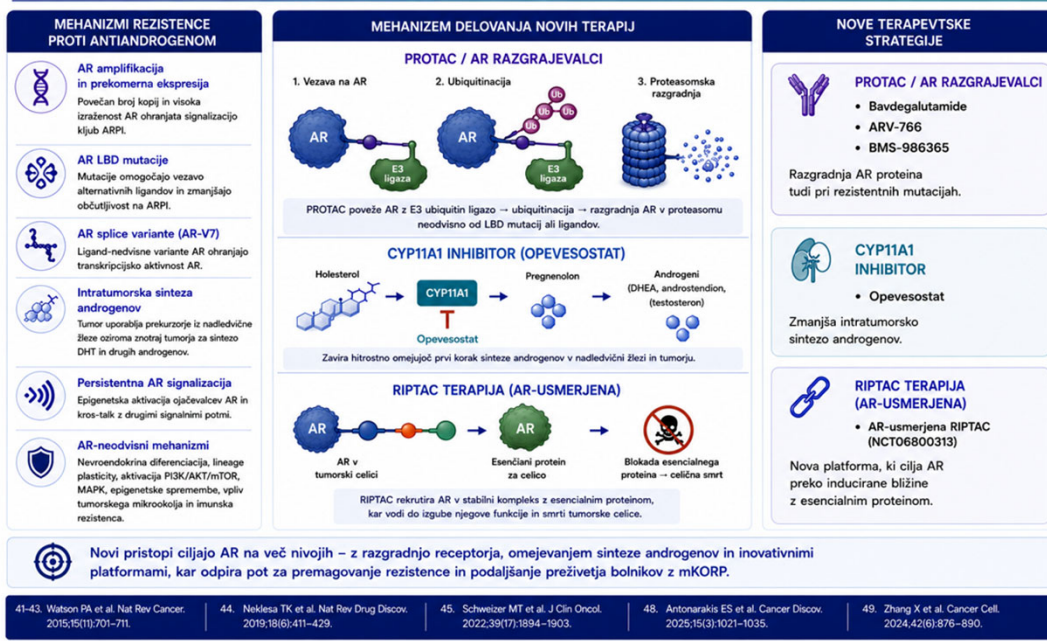
# PREGLED VSEBINE PREDSTAVITVE



**Cilj predstavitve:** predstaviti obetajoče nove oblike sistemskega zdravljenja raka prostate in njihov potencialni vpliv na prihodnji potek zdravljenja.

## NOVI PRISTOPI CILJANJA ANDROGENEGA RECEPTORJA (AR)

Mehanizmi rezistence in mehanizem delovanja novih terapij





# NOVI PRISTOPI CILJANJA ANDROGENEGA RECEPTORJA (AR)

Klinični podatki in prihajajoče registracijske raziskave

| KLINIČNI PODATKI – ZGODNJE FAZE RAZISKAV                                                                    |                                                |                |                   |                                                   |              |                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|----------------|-------------------|---------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------|
| TERAPIJA                                                                                                    | MEHANIZEM DELOVANJA                            | FAZA RAZISKAVE | ŠT. BOLNIKOVI (N) | PSAO ODZIV (PSA $\geq$ 50 %)                      | MEDIAN PFS   | PODATKI                                                        |
|  Bavdegalutamide (ARV-110) | PROTAC AR razgrajevalec                        | I/II           | 67 (i) / 106 (ii) | 46 % pri AR LBD mutacijah<br>10 % pri nemutiranih | ~7 mesecev*  | Aktivnost pri AR LBD mutacijah in d-ih nemutiranih AR          |
|  ARV-766                   | PROTAC AR razgrajevalec                        | I/II           | 53                | 50 % pri AR LBD mutacijah                         | ~6 mesecev*  | Največja aktivnost pri AR LBD mutacijah                        |
|  BMS-986365                | Ligand-usmerjen razgrajevalec (z antagonistom) | I              | 79                | 32 % (pri višjih dozah)                           | 6,3 mesecev* | Aktivnost neodvisna od AR LBD mutacij                          |
|  Opevesostat               | CYP11A1 inhibitor                              | I/II           | 42 (i) / 38 (ii)  | 73,7 % pri AR LBD mutacijah                       | ~10 mesecev* | Najvišji benefit pri AR LBD mutacijah                          |
|  AR-USMERJENA RIPTAC       | RIPTAC (AR-usmerjena)                          | Predklinično   | –                 | V pripravi                                        | –            | Z dokazi in vivo aktivnosti; grva faza I v 2025 (NCT06800313). |

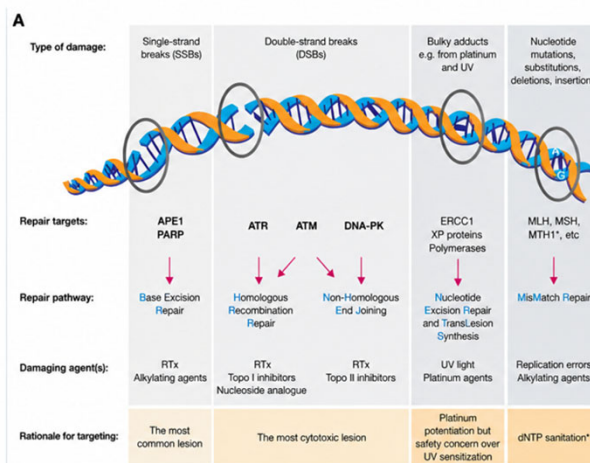
\* Ocena na podlagi poročanih podatkov.

| UGOTOVITVE                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                 |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
|  Največja antitumorska aktivnost v zgodnjih raziskavah pri tumorjih z AR LBD mutacijami. |  Novi pristopi omogočajo ciljanje AR signalizacije neodvisno od klasičnih mehanizmov rezistence. |  Aktivnost opažena neodvisno od AR LBD mutacij (npr. BMS-986365) obetavna za široko populacijo. |  Velike faze III raziskave bodo ključno opredelile mesto teh terapij v zdravljenju mKORP. |  Pot k personaliziranemu zdravljenju z biomarkerji (AR mutacije, ekspresija, intratumorska sinteza androgenov). |  Novi AR-usmerjeni pristopi predstavljajo pomemben premik v zdravljenju mKORP in ponujajo možnost premagovanja rezistence ter podaljšanja preživetja bolnikov. |  |

|                                                              |                                                                |                                                              |                                                                |                                                     |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 41–43. Watson PA et al. Nat Rev Cancer. 2015;15(11):701–711. | 44. Neklesa TK et al. Nat Rev Drug Discov. 2019;18(6):411–429. | 45. Schweizer MT et al. J Clin Oncol. 2022;39(17):1894–1903. | 48. Antonarakis ES et al. Cancer Discov. 2025;15(3):1021–1035. | 49. Zhang X et al. Cancer Cell. 2024;42(6):876–890. |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|

## CILJANJE DNA POPRAVLJALNIH MEHANIZMOV PRI RAKU PROSTATE

-  “DNA damage repair” (DDR) je skupni izraz za različne mehanizme, ki jih celice uporabljajo za prepoznavanje in popravilje poškodb DNA
-  Pri popravilju dvoverižnih prelomov DNA obstajata dva glavna mehanizma popravilja DNA
-  Približno 25–30 % metastatskih rakov prostate vsebuje mutacije v genih, povezanih s homologno rekombinantno popravilno pot (HRR), kot so **BRCA1**, **BRCA2**
-  Zaviralci encimov poli(ADP-riboza) polimeraze (**PARPi**) so del standardne terapije teh bolnikov

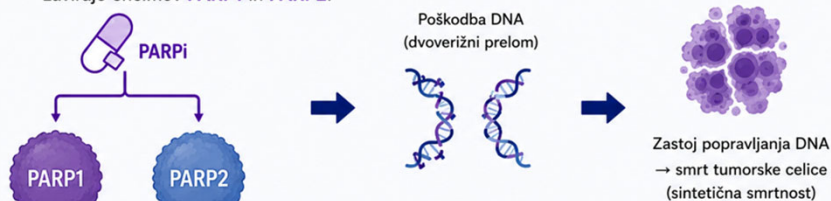


1. Lord CJ et al. Cell 2016.

# MEHANIZEM DELOVANJA

## TRENUTNO ODOBRENI PARPi

Trenutno odobreni PARPi neselektivno zavirajo encimov **PARP1** in **PARP2**.



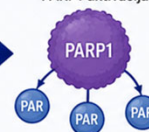
PARP1 ima ključno vlogo pri apoptozi tumorske celice in njegovo selektivno ciljanje je lahko povezano z ugodnejšim varnostnim profilom.

1. Zhang Z et al. Curr Oncol Rep. 2025.
2. Virtanen et al. Genes (Basel) 2019.



Poškodba DNA

PARP1 aktivacija



Apoptoza tumorske celice



1. Zhang Z et al. Curr Oncol Rep. 2025.
2. Virtanen et al. Genes (Basel) 2019.

## ZDRAVLJENJE S PARPi PRI RAZSEJANEM RAKU PROSTATE – KLJUČNE KLINIČNE RAZISKAVE



PARPi so pokazali pomembno učinkovitost kot monoterapija pri mKORP z mutacijami v HRR genih, predvsem **BRCA1/2**



Korist kombinacije **PARPi + ARPI** (antiandrogeni novejšje generacije) je bil klinično potrjen ter kaže potencial tudi izven klasično HRR-mutirane populacije (**chemical BRCAness**).



Raziskave trenutno premikajo uporabo PARPi v kastracijsko občutljivo fazo bolezni (**mHOPR**)

| TRIAL                                                          | TREATMENT / COMBINATION                                      | POPULATION                                                        | PRIMARY ENDPOINT | KEY RESULTS IN HRR / BRCA COHORT                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PROfound</b><br>(Olaparib)<br>NCT02987543                   | Olaparib vs Physician's choice (enzalutamide or abiraterone) | mCRPC with BRCA1/2 or ATM mutations that progressed on prior ARPI | rPFS             | Olaparib vs ARPI<br>HRR mutated cohort – rPFS 5.8 vs 3.5 months<br>HR 0.49, 95% CI 0.38–0.63                                                              |
| <b>TRITON3</b><br>(Rucaparib)<br>NCT02975934                   | Rucaparib vs Physician's choice (ARPI or docetaxel)          | mCRPC with BRCA1/2 or ATM mutations that progressed on prior ARPI | rPFS             | BRCA mutated cohort – rPFS 11.2 vs 6.4 months<br>HR 0.50, 95% CI 0.36–0.69<br>ATM mutated cohort – rPFS 8.1 vs 6.8 months<br>HR 0.95, 95% CI 0.59–1.52    |
| <b>PROpel</b><br>(Olaparib + Abiraterone)<br>NCT03732820       | Olaparib + Abiraterone vs Abiraterone                        | 1L mCRPC (regardless of mutation status)                          | rPFS             | BRCA mutated cohort – rPFS not reached vs 8.8 months<br>HR 0.24, 95% CI 0.12–0.45                                                                         |
| <b>TALAPRO-2</b><br>(Talzaporib + Enzalutamide)<br>NCT03395197 | Talzaporib + Enzalutamide vs Enzalutamide                    | 1L mCRPC (regardless of mutation status)                          | rPFS             | HRR mutated cohort – rPFS 27.9 vs 16.4 months<br>HR 0.46, 95% CI 0.30–0.70<br>BRCA mutated cohort – rPFS not stated, HR 0.23, 95% CI 0.10–0.53            |
| <b>MAGNITUDE</b><br>(Niraparib + Abiraterone)<br>NCT03748641   | Niraparib + Abiraterone vs Abiraterone                       | 1L mCRPC (regardless of mutation status)                          | rPFS             | BRCA mutated cohort – rPFS 16.6 vs 10.9 months<br>HR 0.53, 95% CI 0.36–0.79<br>HRR mutated cohort – rPFS 16.5 vs 13.7 months<br>HR 0.73, 95% CI 0.56–0.96 |
| <b>AMPLITUDE</b><br>(Niraparib + Abiraterone)<br>NCT04497844   | Niraparib + Abiraterone vs Abiraterone                       | mCSPC with HRR alterations (BRCA1/2 or other HRR genes)           | rPFS             | HRR-mutated cohort – significant rPFS improvement<br>Strongest benefit in BRCA-altered disease                                                            |

1. Lord CJ et al. Cell. 2016.
2. Hussain et al. NEJM. 2020.
3. Abida et al. NEJM. 2023.
4. Clarke et al. NEJM. 2022.
5. Agarwal et al. Lancet. 2023.
6. Chi et al. Lancet. 2023.
7. ASCO GU. 2025.
8. Zhang Z et al. Curr Oncol Rep. 2025.
9. Virtanen et al. Genes (Basel) 2019.

# SARUPARIB (AZD5305)

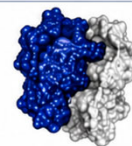
## PRVI SELEKTIVNI PARP1 INHIBITOR



Razvit za doseganje klinične učinkovitosti primerljive s starejšimi PARP inhibitorji ob zmanjšanju odmerkom omejujočih neželenih učinkov, zlasti citopenij.

PARP1 ✓  
INHIBICIJA

PARP2 ✗  
MINIMALNA  
INHIBICIJA



Selektivna  
inhibicija PARP1  
minimalni učinek  
na PARP2

### PETRA TRIAL (Faza I/II)

Saruparib monotherapy v HRR-mutiranih solidnih tumorih

#### CILJ

Ovrednotiti varnost, tolerabilnost, farmakokinetiko in preliminarno učinkovitost sarupariba pri bolnikih z HRR-mutiranimi napredovalimi solidnimi tumorji.

#### KLJUČNI REZULTATI



Bolniki s HRR-mutacijami (n=114) v različnih solidnih tumorjih.



Saruparib je pokazal ugoden varnostni profil v primerjavi s prvimi generacijami PARP1.



Nizka incidenca  $\geq$  Grade 3 citopenij:  
• Anemija: 2 %  
• Nevtropenija: 4 %  
• Trombocitopenija: 2 %



Obetavna protitumorska aktivnost, še posebej pri BRCA1/2-mutiranih tumorjih.

Saruparib: ugoden varnostni profil in obetavna učinkovitost pri HRR-mutiranih solidnih tumorjih.

### PETRAHNA STUDY

Saruparib v kombinaciji z ARPI

#### CILJ

Ovrednotiti varnost in tolerabilnost sarupariba v kombinaciji z androgen receptor pathway inhibitorjem (ARPI) pri bolnikih z napredovalim rakom prostate.

#### KLJUČNI REZULTATI



Bolniki z mCRPC (n=18) saruparib + enzalutamid ali abirateron.



Kombinacija je bila varna in dobro prenašana.



Nizka incidenca  $\geq$  Grade 3 hematoloških toksicit:  
• Anemija: 0 %  
• Nevtropenija: 0 %  
• Trombocitopenija: 0 %



PSA50 odziv pri 44 % bolnikov. Večina bolnikov na zdravljenju brez progresije  $\geq$  6 mesecev.

Saruparib + ARPI je izkazal ugoden varnostni profil in znake protitumorske aktivnosti pri mCRPC.

### EvoPAR-PROSTATE01 (NCT04915622)

FAZA III – ongoing

#### ŠTUDIJSKI DIZAJN



Bolniki z metastatskim kastracijsko občutljivim rakom prostate (mCSPC)  
• HRR-mutirani (npr. BRCA1/2, ATM, CDK12, PALB2, ...)  
• Visokotirčni / volumen bolezni po presoji raziskovalca



1:1

N = 800

**SARUPARIB + ARPI**  
Saruparib 300 mg 2x dnevno + standardni ARPI (abirateron ali enzalutamid)

**ARPI MONOTHERAPY**  
Standardni ARPI (abirateron ali enzalutamid)



**PRIMARNI CILJI**  
Radiographic progression-free survival (rPFS)



**SEKUNDARNI CILJI**  
• Overall survival (OS)  
• Time to castration-resistant disease  
• PSA progression-free survival  
• Safety in tolerability  
• Health-related quality of life (HRQoL)

Pričetek študije: 2021  
Pričakovani zaključek: ~2027

33. Lok BH et al. J Clin Oncol. 2020;38(15, suppl):TP55593.  
34. Clarke NW et al. Ann Oncol. 2022;33(Suppl 7):S808-S809.

## NOVOSTI IN PRIHODNOST TERAPIJE – “BEYOND PARP INHIBITORS”

### POTENCIALNA TERAPIJA: ATR INHIBITORJI



Ciljanje ATR signale poti predstavlja obetaven pristop za zdravljenje HRR-mutiranega raka prostate in za premagovanje odpornosti na PARPi.



**ATR – ključen encim v odzivu na poškodbo DNA**

• Ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATR) checkpoint kinase 1 je ključen encim za popravilo enoveržnih prelomov DNA [36].



**Sintetična letalnost pri HRR-deficientnih tumorjih**

• Zaviranje ATR v tumorskih celicah z okvaro HRR mehanizmov lahko vodi v sintetično letalnost [37].



**Sinergija z imunoterapijo**

• Preklinične študije so pokazale, da ATR inhibitorji destabilizirajo PD-L1, kar vodi do okrepljenega učinka ob kombinaciji z anti-PD-L1 terapijo [39].



**Možnost premagovanja odpornosti na PARPi**

• ATR inhibitorji lahko pomagajo pri premostitvi ali odložitvi odpornosti na PARPi, vendar ta potencial v raku prostate še ni temeljito ovrednoten.



**Mehanizmi odpornosti na PARPi**

• Tumorji razvijejo odpornost na PARPi preko več mehanizmov, vključno z: obnovo HRR (npr. restavracija BRCA), zaščito replikacijskih vilic, mutacijami v DNA-vezavnih domenah PARP1 in povečanjem izražanja izčrpavalnih črpalk (efflux pump) [40].

36. Blackford AN, Jackson SP. Mol Cell. 2017;66(6):801-817.  
37. Yap TA, et al. Nat Rev Cancer. 2021;21(2):103-116.  
38. O'Connor MJ, et al. J Clin Oncol. 2021;39(15, suppl):5002.  
39. McLaughlin J, et al. Cancer Res. 2020;80(3):565-578.  
40. Lord CJ, Ashworth A. Nat Rev Cancer. 2017;17(8):493-509.

## MEHANIZEM DELOVANJA: ATR INHIBITORJI

Potencialna sintetična letalnost in sinergija z imunoterapijo

### 1. HRR-proficientna celica (normalna ali z ohranjen HRR)

Enoveržni prelom DNA

ATR aktivacija (odziv na poškodbo DNA)

ATR inhibitor (↓ signalizacija)

Učinkovito popravilo DNA preživetje celice

### Učinek na tumorje in imunski sistem

ATR inhibitorji destabilizirajo PD-L1 na površini tumorskih celic

PD-L1 ↓

Povečano prepoznavanje s strani imunskih celic

Sinergija z anti-PD-L1 terapijo

### 2. HRR-deficientna celica (npr. BRCA1/2 mutacija)

Enoveržni prelom DNA

ATR aktivacija (odziv na poškodbo DNA)

ATR inhibitor (zaviranje ATR)

Nezmožnost popravila DNA akumulacija poškodb DNA celična smrt (sintetična letalnost)

### Potencial premagovanja odpornosti na PARPi

Odpornost na PARPi Kombinacija z ATR inhibitorjem lahko odloži ali premaga odpornost

Mehanizmi odpornosti na PARPi

• Obnova HRR (npr. restavracija BRCA)  
• Zaščita replikacijskih vilic  
• Mutacije v DNA-vezavnih domenah PARP1  
• Povečano izražanje izčrpavalnih črpalk (efflux pump)



## NOVOSTI IN PRIHODNOST TERAPIJE – “BEYOND PARP INHIBITORS”

### KLINIČNI PODATKI: ATR ZAVIRALCI V RAZVOJU PRI RAKU PROSTATE

#### RAZISKAVA TRAP – FAZA 2

Kombinacija olaparib + ceralasertib (ATR inhibitor) pri mKORP



##### DIZAJN ŠTUDIJE

- Odrpna, nerandomizirana, multicentrična faza 2 študija (NCT03349235)
- Bolniki z metastatskim kastracijsko rezistentnim rakom prostate (mKORP)
- Olaparib 300 mg 2x dnevno + ceralasertib 160 mg 2x dnevno (kontinuirano)



##### POPULACIJA

- Skupno vključenih: 91 bolnikov z mKORP
- Kohorta A: z mutacijami v DDR genih (npr. BRCA1/2, ATM, CHEK2, PALB2...)
- Kohorta B: brez znanih DDR mutacij



##### PRIMARNI CILJ

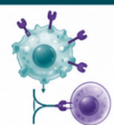
- Stopnja objektivnega odgovora (Objective Response Rate, ORR) po RECIST 1.1



##### VARNOST

- Najpogostejši neželeni učinki: utrujenost, slabost, anemija, trombocitopenija.
- Kombinacija je bila na splošno dobro prenašana.

#### PREKLINIČNE UGOTOVITVE

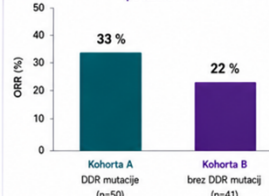


- ✓ Preklinične študije v modelih raka prostate so pokazale, da ATR inhibitorji destabilizirajo PD-L1 na površini tumorskih celic.
- ✓ To vodi do povečane prepoznavnosti s strani imunskega sistema in okrepljenega učinka ob kombinaciji z anti-PD-L1 terapijo.
- ✓ Preklinični podatki podpirajo nadaljnji razvoj kombinacij ATR inhibitorjev z imunoterapijo pri raku prostate.

36. Blackford AN, Jackson SP. Mol Cell. 2017;66(6):801–817.  
37. Yap TA, et al. Nat Rev Cancer. 2021;21(2):103–116.  
38. O'Connor MJ, et al. J Clin Oncol. 2021;39(15):suppl;5002.  
39. McLaughlin J, et al. Cancer Res. 2020;80(3):565–576.  
40. Lord CJ, Ashworth A. Nat Rev Cancer. 2017;17(8):493–509.

#### UČINKOVITOST – PRELIMINARNI REZULTATI RAZISKAVE TRAP

Stopnja objektivnega odgovora (ORR) po RECIST 1.1



Dodatni klinični izidi (celotna kohorta, N=91)

|                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| PSA50 odziv (↓ ≥50 % PSA)       | 40 %        |
| Objektivni radiografski odgovor | 27 %        |
| Mediana trajanja odgovora       | 7,4 meseca  |
| Mediana PFS                     | 5,7 meseca  |
| Mediana OS                      | 17,1 meseca |

✓ Aktivnost je bila opažena tako pri bolnikih z DDR mutacijami kot tudi pri bolnikih brez DDR mutacij.

✓ Rezultati kažejo na klinično aktivnost kombinacije olaparib + ceralasertib pri mKORP.

#### DRUGE KLINIČNE ŠTUDIJE ATR INHIBITORJEV PRI RAKU PROSTATE

| Študija                                | Faza                    | Kombinacija                | Populacija                                     | Cilj                             | Status                            |
|----------------------------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| TRAP (NCT03349235)                     | Faza 2                  | Olaparib + ceralasertib    | mKORP                                          | ORR                              | Zaključena (rezultati objavljeni) |
| CAPRI (NCT02467939)                    | Faza 1/2                | Ceralasertib + abirateron  | mKORP                                          | Varnost, RP2D, PSA50, ORR        | Zaključena (faza 1/2)             |
| CERLASERTIB MONOTERAPIJA (NCT02403448) | Faza 1                  | Ceralasertib               | DDR mutirani solidni tumorji, vključno z mKORP | Varnost, RP2D, PK/PD             | Zaključena (faza 1)               |
| ATR in PD-L1 kombinacije (NCT brojni)* | Preklinično / v razvoju | ATR inhibitor + anti-PD-L1 | mKORP                                          | Sinergija, protitumorski odgovor | Ongoing / rani klinični razvoj    |

\* Več kombinacij ATR inhibitorjev z imunoterapijo je v zgodnjih fazah kliničnega razvoja.

## PSMA USMERJENA RADIOLIGANDNA TERAPIJA



PSMA (prostate-specific membrane antigen) je izražen pri približno 80–85 % bolnikov z mKORP.



Lu<sup>177</sup>-PSMA-617 selektivno veže PSMA-pozitivne lezije in dostavi β-sevanje v tumorsko tkivo.



Raziskava VISION je pokazala pomembno izboljšanje rPFS in OS.



PSMAfore premika RLT v zgodnejše linije zdravljenja in omogoča odlog kemoterapije.



PSMAaddition raziskuje uporabo RLT že v fazi mHOPR (v kombinaciji z ADT ± ARPI).

#### KLINIČNI PODATKI

##### VISION<sup>1</sup>

(mKORP po ARPI in taksanu)

rPFS: 8,7 vs 3,4 meseca (HR 0,40; 95 % CI 0,29–0,57)  
OS: 15,3 vs 11,3 meseca (HR 0,62; 95 % CI 0,52–0,74)

✓ FDA odobritev 2022

##### TheraP<sup>2</sup>

(Lu<sup>177</sup>-PSMA-617 vs kabazitaksel)

PSA odziv (≥50 %): 66 % vs 37 %  
Manj hematološke toksičnosti  
Boljša kvaliteta življenja

✓ Lu<sup>177</sup>-PSMA-617 bolje prenaša

##### PSMAfore<sup>3</sup>

(pred taksani)

rPFS: 9,3 vs 5,6 meseca (HR 0,49; 95 % CI 0,39–0,61)  
OS: ni statistično značilno pri nezreli analizi (HR 0,98)

✓ Omogoča odlog kemoterapije

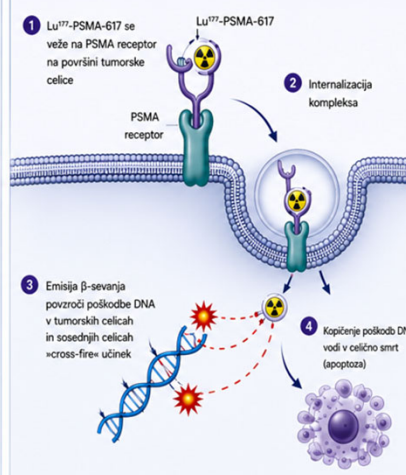
##### PSMAaddition<sup>4</sup>

(mHOPR; ADT ± ARPI)

Faza III (NCT04720157)  
Lu<sup>177</sup>-PSMA-617 + ADT ± ARPI vs ADT ± ARPI  
Primarni cilj: radiografsko PFS

✓ Rezultati pričakovani 2026–2027

#### MEHANIZEM DELOVANJA Lu<sup>177</sup>-PSMA-617



1. Sartor O et al. N Engl J Med. 2021;385:1091–1103.

2. Hofman MS et al. Lancet. 2021;397:797–804.

3. Morris MJ et al. Lancet. 2024;404:291–302.

4. PSMAaddition Trial (NCT04720157).

## PRIHODNOST RADIOLIGANDNE TERAPIJE

| NOVI PRISTOPI IN RAZISKAVE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | ALFA vs BETA EMITERJI                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | MEHANIZEM IN PRIHODNOST RLT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ALFA-EMITER TERAPIJA – <sup>225</sup>Ac-PSMA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><sup>225</sup>Ac-PSMA (α-sevanje): večja energija in krajši doseg (~50–100 μm) → izrazita citotoksičnost.</li> <li>Močan anti-tumorski učinek v retrospektivnih analizah.</li> <li>Poteka faza II/III raziskava (NCT06402331).</li> </ul>                    | <b>β-EMITER (<sup>177</sup>Lu)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doseg sevanja: ~0.5–2 mm</li> <li>Primeren za večje lezije in »cross-fire« učinek.</li> </ul> <b>α-EMITER (<sup>225</sup>Ac)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Doseg sevanja: ~50–100 μm</li> <li>Visoka energija → močna citotoksičnost z minimalnim učinkom na okoliko tkivo.</li> </ul> | <b>RADIOLIGANDNA TERAPIJA (RLT)</b> <b>KOMBINACIJSKE MOŽNOSTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>PARPi (LuPARP)</b>: Radiosenzitizacija in sinergija pri popravljanju DNA poškodbe.</li> <li><b>Imunoterapija</b>: Povečanje imunskega odziva po RLT (abscopalni učinek).</li> <li><b>ARPI</b>: Kombinacija z AR usmerjeno terapijo.</li> <li><b>LuTectomy</b>: Neoadjuvantna RLT pred operacijo prostate.</li> </ul> |
| <b>KOMBINACIJSKE STRATEGIJE</b> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>LuPARP</b>: kombinacija RLT (<sup>177</sup>Lu-PSMA) + PARPi → radiosenzitizacija tumorskih celic, sinergistični učinek.</li> <li><b>LuTectomy</b>: neoadjuvantna uporaba RLT pred radikalno prostatektomijo za zmanjšanje tumorske mase (klinične študije v teku).</li> </ul> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>NOVE TARČE – RAZŠIRITEV RLT</b> <p>Razvijajo se radioligandi usmerjeni proti tarčam, kot so: KLK2, DLL3, STEAP1, B7-H3 in druge.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>NOVE TARČE – RAZŠIRITEV RLT</b> <p>Razvijajo se radioligandi usmerjeni proti tarčam, kot so: KLK2, DLL3, STEAP1, B7-H3 in druge.</p>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>NOVE TARČE ONKRAJ PSMA</b> <p>PSMA, KLK2 (<sup>111</sup>Ac-KLK2), DLL3 (različni radioizotopi), STEAP1 (različni radioizotopi), B7-H3 (različni radioizotopi).</p> <p>Raziskave v teku za razširitev uporabe RLT na več tarč in v zgodnejše faze bolezni.</p>                                                                                                                                                                 |
| <b>VARNOST IN PRIHODNOST</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Obetavni varnostni profil <sup>225</sup>Ac-PSMA.</li> <li>Možnost kombinacij z imunoterapijo, PARPi in ARPI v drugih tarčnih shemah zdravljenja.</li> <li>RLT se premika v zgodnejše faze bolezni (mHOPR).</li> </ul>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

1. Tagawa ST et al.  
J Clin Oncol. 2023;41(16):2960–2970.

2. Antonarakis ES et al.  
Current Treatment Options  
in Oncology. 2025;26:465–475.

3. ClinicalTrials.gov.  
NCT06402331  
(<sup>225</sup>Ac-PSMA-RLT).

4. Kratochwil C et al.  
J Nucl Med. 2021;62:382–388.

5. ClinicalTrials.gov.  
NCT05040715 (DLL3-RLT);  
NCT05504360 (STEAP1-RLT).

6. ClinicalTrials.gov.  
NCT06097360 (B7-H3-RLT);  
LuPARP – študije v teku.

## IMUNOTERAPIJA PRI RAKU PROSTATE: MEHANIZEM DELOVANJA, KLINIČNI PODATKI IN PRIHODNOST

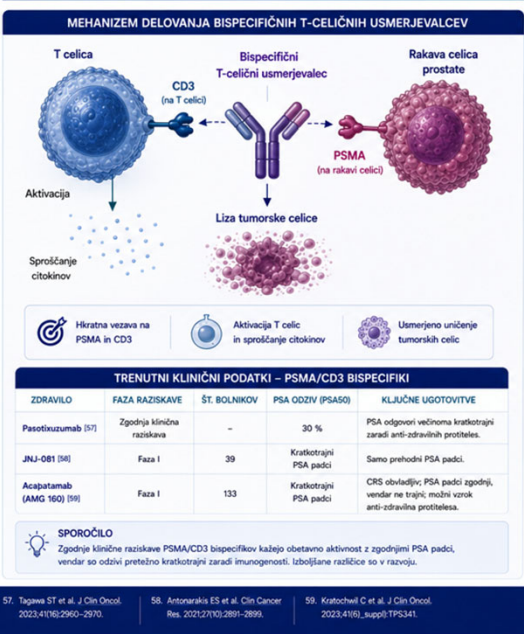
| 1. MEHANIZEM DELOVANJA IN TRENUTNE OMEJITVE                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 2. KDO VENDARLE KORISTI?<br>Biomarkerji odziva                                                                                      | 3. PRIHAJAJOČI PODATKI IN PRIHODNOST<br>KOMBINACIJ                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mehanizem delovanja imunskih kontrolnih točk</b> <p>Tumorska celica, Antigeni, APC (antigeni predstavljena celica), T-celica (aktivirana), T-celica (aktivirana), Imunski odgovor in uničenje rakavih celic.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>MSI-H / dMMR (~2–3 %)</b><br>Najvišje stopnje odziva na PD-1 inhibitorje (KEYNOTE-199: ORR 40–57 %).                             | <b>IO + PARPi</b><br>PARPi povečajo neoantigenno obremenitev in aktivacijo STING poti.<br>KEYLYNK-010, MEDIOLA, NCT02789227                                    |
| <b>Trenutne omejitve pri raku prostate</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>»Hladno« tumorski mikrookolja: nizka infiltracija T-celic, prevladujoče imunosupresivne celice (Treg, MDSC, TAM).</li> <li>Nizka mutacijsko breme in nizka neoantigenna obremenitev.</li> <li>Nizka izraženost PD-L1 v večini tumorjev.</li> <li>Omejena učinkovitost monoterapije z zaviralci PD-1/PD-L1 (ORR &lt;5 % v neizbranih populacijah).</li> <li>Tumorska heterogenost in izčrpanost T-celic.</li> </ul> | <b>CDK12 mutacije/delekcije (~5–7 %)</b><br>Povečano PD-L1 izražanje, večja infiltracija T-celic, višji odzivi na IO (ORR 30–60 %). | <b>IO + ATRi</b><br>ATR inhibicija poveča replikacijski stres in imunogenost tumorja.<br>NCT03784468, NCT05083991                                              |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Visoko mutacijsko breme (TMB-H)</b><br>≥10 mut./Mb povezano z boljšim odzivom na zaviralce PD-1/PD-L1.                           | <b>IO + RLT</b><br><sup>177</sup> Lu-PSMA<br>RLT inducira imunsko smrt celic in sproži antigene (»abscopal efekt«).<br>NCT03511664, NCT05024796                |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Mutacije v DDR poteh</b><br>(BRCA1/2, ATM, PALB2, CHEK2)<br>Možna sinergija med DDR defektom in IO.                              | <b>BITE / bispecifični + IO</b><br>Aktivacija T-celic in premostitev supresivnega mikrookolja.<br>AMG 509, JANX007, P-PSMA-101                                 |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Neuroendokrini oziroma »agresivni« podtipi</b><br>Večja imunogenost in PD-L1 izražanje.                                          | <b>PSMA usmerjene kombinacije</b><br>PSMA ADC + IO in druge tarčne kombinacije spreminjajo tumorsko mikrookolje.<br>PROSTVAC, PSMA ADC + pembrolizumab         |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                     | <b>Druge kombinacije</b><br>IO + anti-CTLA-4, IO + VEGF/VEGFR inhibitorji, IO + onkolitični virusi, cepiva (PROSTVAC).<br>Raziskave v zgodnjih fazah potekajo. |

Izbrane študije: KEYNOTE-199 (Antonarakis ES, et al. N Engl J Med. 2020); CheckMate 650 (Sharma P, et al. J Clin Oncol. 2019); KEYLYNK-010 (NCT02789227), NCT03784468, NCT03511664, NCT05024796 in druge v teku.



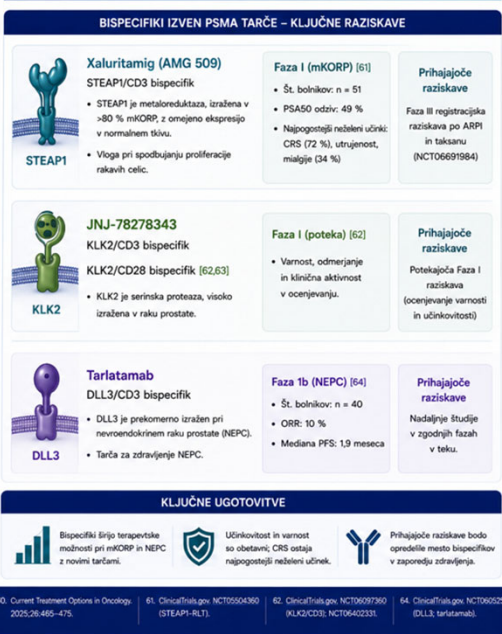
## BISPECIFIČNA ZDRAVILA PRI RAKU PROSTATE

### Mehanizem delovanja in trenutni klinični podatki



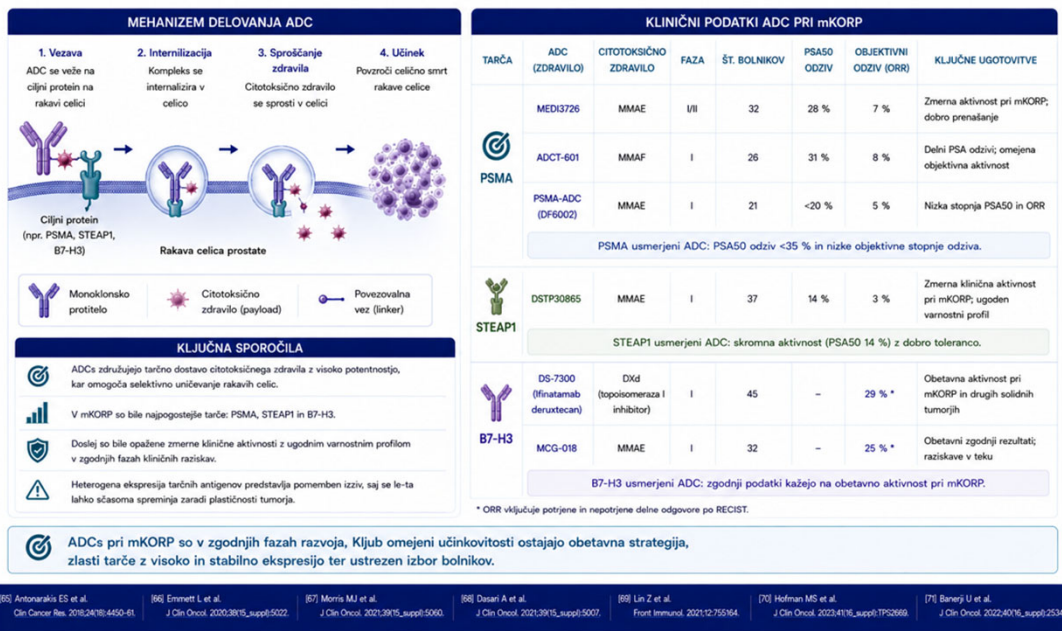
## BISPECIFIČNA ZDRAVILA PRI RAKU PROSTATE

### Prihajajoči podatki in nove tarče



## PROTITELO CITOSTATIK KONJUGAT (ADCs) PRI RAKU PROSTATE

### Mehanizem delovanja, tarče in klinični podatki

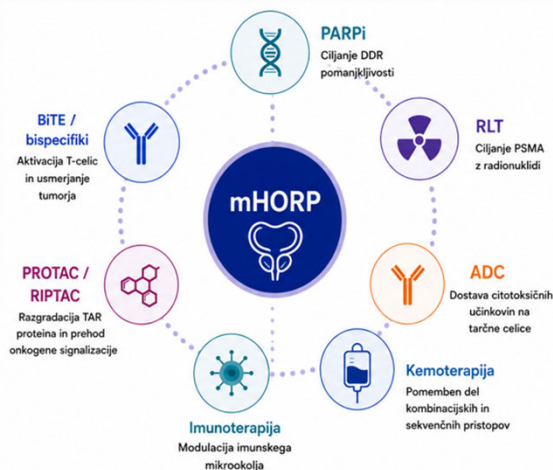


# ZAKLJUČKI IN PRIHODNOST ZDRAVLJENJA RAKA PROSTATE

## ZAKLJUČKI

-  1. Zdravljenje raka prostate postaja vse bolj **biomarker-usmerjeno**.
-  2. PARP inhibitorji, RLT, bispecifični, ADC in novi AR-usmerjeni pristopi **širijo** terapevtske možnosti.
-  3. Kombinacijske strategije bodo ključne za premagovanje rezistence in izboljšanje izidov zdravljenja.
-  4. Učinkovite terapije se premikajo v **zgodnejše faze** bolezni (mHORP).

## PRIHODNOST TERAPEVTSKEGA ARSENALA PRI mHORP



Izbrane študije: AMPLITUDE (Chi KN, et al. N Engl J Med. 2021), TALAPRO-3 (Hussain M, et al. N Engl J Med. 2023), EvoPAR (Parker C, et al. ASCO GU 2023), PSMAaddition (Sartor O, et al. N Engl J Med. 2024), VISION (Sartor O, et al. N Engl J Med. 2021) in druge v teku.



# BIOLOŠKI OZNAČEVALCI ZA PERSONALIZIRANO ZDRAVLJENJE RAKA PROSTATE

ZDRAVLJENJE Z OBSEVANJEM

Ana Perpar



## Namen

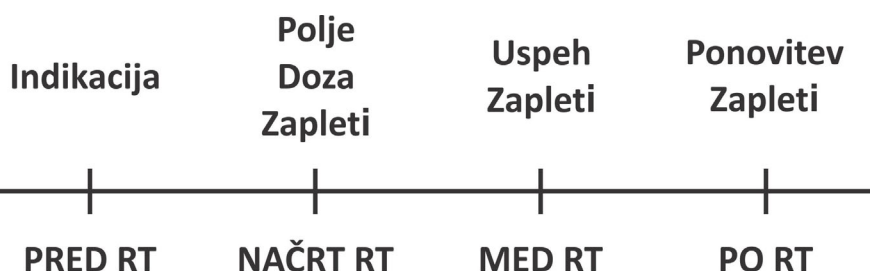
- Personalizirana obravnava bolnikov
  - Postavitev indikacije za obsevanje
  - Načrtovanje obsevanja
  - Prilagoditve med obsevanjem
  - Sledenje po obsevanju
- Kratek pregled trenutno najodmevnejših kazalnikov



# Uporaba kazalnikov



Namen: KURATIVNI



Vrsta:  
GENOMIKA  
TKIVNI VZOREC (UI)  
SERUMSKI / URIN  
RADIOMIKA (UI)

Namen: MDT



## DECIPHER / PORTOS

### CAVE VALIDACIJA:

Stari vzorci – degradacija  
Definicija BR: Phoenix / ASTRO)  
Razlike v diagnostiki (npr. PSMA-PET)  
Razlike v obravnavi (SPIDER, hipofx)



- Genomska klasifikatorja: prag 0,6 (Decipher) / 0 (PORTOS)
- Validirana na rezultatih zaključenih raziskav
  - Radikalna RT
    - NRG/RTOG 0126: ↑ doze pri ↑ Decipher – ↓ tveganje za BR (HR 0,45 p=0,02 / 0,30 p=0,009) 64 Gy → 70 Gy
  - Reševalna RT
    - SAKK 09/10: ↑ doze pri ↑ PORTOS – ↑ 5L preživetje brez CP (94% vs. 49%) 70,2 → 79,2 Gy
    - Den in sod.: pooperativna RT pri pri ↑ Decipher ↓ 2L tveganje za BR (3% vs. 25%, p = 0.013)
  - Srednje rizični rak prostate
    - Krajši čas do zdravljenja pri rezultatu > 0,6 (p < 0,001)
    - RTOG 9601: Rezultat > 0,6 ↑ 12L OS (70% / 51%, p = 0,005)
- SPPORT
  - Širitev polja in dodatek HT pri ↑ Decipher ↑ čas do progressa (HR 0,36, p<0,001), absolutna korist 27% / 11%
- Druge prospektivne raziskave še potekajo (NRG-GU002 /-GU010 & GUIDANCE)





## SERUMSKI KAZALNIKI

- Prospektivni rezultati pri bolnikih z oligometastatsko boleznijo
  - CTCs (ORIOLE)
    - SBRT pomembno ↓ povprečne PSMA+ CTCs po SBRT
    - PFS ↓ pri CTCs, + za androgeni receptor (AR+ vs. AR-) po SBRT, med PFS: 9.3 / 27.1 M
  - PSMA+ zunajcelični vezikli (ORIOLE & STOMP)
    - ↓ / ↑ EV: med bPFS 26.1 / 15.0 M, med rPFS 36.0 / 25.0 M Kohorta ORIOLE : ↓ PSMA+ EV: napove dobrobit SBRT (P < 0.012)
- miRNA trenutno zelo odmevni
- Raziskave na temo:
  - Napovedi tveganja za zaplete zdravljenja
  - Zgodnejšega odkritja ponovitve bolezni
  - Stratifikacije bolnikov v rizične skupine
  - ...



## RADIOMIKA

- Trenutno še ni validirana v prospektivnih kliničnih raziskavah
- MR za sledenje bolnikov med RT
  - Eskalacija pri agresivnejši bolezni?
  - Problem logistika (MR-LINAC?)
- Analiza UI posnetkov CT in PSMA-PET pri oligometastatskih bolnikih napove 2L preživetje brez metastaz (AUC 0.80) – smiselnost MDT?

## GENOMIKA - DRUGO



- PROLARIS
- ArteraAI: bolniki z visokim rezultatom ( $>0,521$ ) imajo dobrobit od MDT ( $\uparrow$  preživetje brez ponovnega razsoja)



# Biomarkerji za personalizirano zdravljenje raka prostate – pogled kirurga

Napredovali hormonsko občutljivi rak prostate

Interdisciplinarni simpozij, OI Ljubljana

28. 5. 2026

Miha Pukl

## Napredovali hormonsko občutljivi rak prostate

- Hormonsko občutljiv, lokaliziran rak prostate
- Lokalno napredovali, ne metastatski rak prostate (cT3–T4 / N+)
- Metastatski rak prostate (Oligometastatski / nizko breme)



## Pogled kirurga

- Iščemo koristi od radikalne prostatektomije pri napredovalih oblikah.
- Nam biomarkerji pomagajo usmerjati personalizirano zdravljenje:
  - **ne zdravi vseh bolnikov enako,**
  - izbere terapijo glede na **molekularni profil tumorja,**
  - izboljša **preživetje** pri bolnikih z napredovalem Ca,
  - optimizira **stroške in kakovost življenja**



## Lokalno napredovali CAP

- EAU: **radikalna prostatektomija je lahko del multimodalnega zdravljenja** pri lokalno napredovalem raku, za izbrane bol. (LE weak)
  - visoka potreba po **sekundarni terapiji (>60 %)**
  - multimodalen pristop (kirurgija + RT ± ADT)
- SPCG-15
  - prvi pravi RCT, ki testira multimodalno strategijo - **surgery-based vs standard RT + ADT za cT3 s ciljem za rak specifično preživetje.**
- PROTEUS, faza III, dvojno slepo klinično preskušanje
  - neoadjuvantni + adjuvantni **apalutamid + ADT + RP** vs ADT + RP, cilj MFS

**NI BIOMARKERJEV!!**

## Metastatski rak prostate – nizko breme

- ↓ breme tumorja ↑ učinkovitost (sistemske) terapije
- **RAMPP trial (European Urology, 2025)**
  - RP + (BEST) sistemska terapija vs. sistemska terapija pri oligometastatskem RP
  - ↓ cancer-specific mortality (HR ~0.39)
- Sistematski pregled:
  - RP → izboljššan OS, CSS pri oligometastatskih bolnikih

[Open Access](#) [Systematic Review](#)

### Role of Radical Prostatectomy in Oligo-Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

by Karthik Rajan <sup>1\*</sup>, Kalpesh Parmar <sup>1</sup>, Shri-Ishvarya Rajamoorthy <sup>2</sup>, Robert Geraghty <sup>1</sup>, Eleanor Whyte <sup>1</sup> and Bhavan Prasad Rai <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Urology, Freeman Hospital, Newcastle upon Tyne NE7 7DN, UK

<sup>2</sup> Department of Urology, Morriston Hospital, Swansea SA6 6NL, UK

\* Author to whom correspondence should be addressed.

Cancers 2025, 17(17), 2757; <https://doi.org/10.3390/cancers17172757>

**NI BIOMARKERJEV!!**

## Biomarkerji za personalizirano zdravljenje

- Krvni
- Urinski
- Tkivni
- Molekularni

?

## Krvni in urinski ?

- Odkrivanje in stratifikacija tveganja
  - Zgodnje oblike, presejanje, opazovanje, radikalno zdravljenje lokaliziranih oblik RP.
- Krvni:
  - **Prostate Health Index (PHI)**, odobren s strani FDA, ki združuje prosti in celotni PSA ter izoformo [-2]pro-PSA.
  - **4K score**, ki merijo prosti, intaktni in celotni PSA ter kalikreinom podoben peptid 2 (hK2).
  - **IsoPSA**, ki se osredotoča na strukturo PSA in ne na koncentracijo.
  - **Stockholm3** in **Proclarix**, ki sta prav tako omenjena kot krvna panela.
- Urinski:
  - **PCA3**
  - **SelectMDX**
  - **MyProstateScore (MPS/MPS2)**
  - **ExoDX** (urinski eksosomski test)

## Tkivni genetski testi ?

- Prognoza in odločanje o zdravljenju
  - **Oncotype Dx®**
  - **Prolaris®**
  - **Decipher®** (vključno z Decipher PORTOS)
  - **ProMark®**
- Izboljšujejo prognostično natančnost pri prepoznavanju moških, primernih za aktivno spremljanje (AS) vs tistih, ki potrebujejo kurativno zdravljenje,
  - rutinska uporaba še ni priporočena, dokler ne bo na voljo več podatkov.

## Tkivni genetski testi - Decipher

- Boljše načrtovanje **pooperativnega zdravljenja**
- ali bolnik po prostatektomiji potrebuje **adjuvantno radioterapijo vs opazovanje**,
- kakšna je verjetnost/tveganje **pozne metastatske bolezni**,
- prepreči prekomerno zdravljenje in hkrati zmanjša tveganje ponovitve.

## Molekularno genetsko testiranje

- Izbira ciljanega (sistemskega) zdravljenja pri napredovali bolezni
- Prepoznavanje mutacij, ki omogočajo ciljno zdravljenje
  - **PARP inhibitorji** pri mutacijah HRR (npr. BRCA2)
  - **Imunoterapija (pembrolizumab)** pri MSI-H/dMMR
  - **PSMA-tarčna terapija (177Lu-PSMA)** pri PSMA-pozitivnih tumorjih

## Novo?

- ctDNA (tekoča biopsija)
- Tumor mikro-okolje

► *Discov Oncol.* 2025 May 30;16:954. doi: [10.1007/s12672-025-02763-1](https://doi.org/10.1007/s12672-025-02763-1) 

### **Advance in prostate cancer biomarker discovery: bridging detection, prognosis and therapeutics**

[Subhayan Das](#)<sup>1</sup>, [Shayeri Chatterjee Ganguly](#)<sup>2</sup>, [Shiuli Bera](#)<sup>2</sup>, [Moumita Kundu](#)<sup>2,3,✉</sup>

► [Author information](#) ► [Article notes](#) ► [Copyright and License information](#)

PMCID: PMC12125430 PMID: [40445561](#)

## Torej....

- Radikalna prostatektomija je lahko koristna
  - pri lokalno napredovalih primerih in lahko predstavlja del multimodalnega zdravljenja, ki vključuje tudi intenzifikacijo sistemske terapije
  - pri (oligo)metastatskih bolnikih z nizkim bremenom bolezni.
- Biomarkerji **usmerjajo sistemsko terapijo ali zdravljenje zgodnjih lokaliziranih oblik CAP.**
- **Ne pa kdo bo specifično imel korist od prostatektomije pri napredovali obliki.**

# PODPORNIKI

ALTAMEDICS

AMGEN

APTA MEDICA

ASTELLAS

ASTRAZENECA

BAYER

JOHNSON & JOHNSON

KRKA

LEK

MERCK

NOVARTIS

PHARMASWISS/BAUSCHEALTH

TEVASI

## NAJAGRESIVNEJŠA OBLIKA

# METASTATSKEGA RAKA PROSTATE (MPC) ZAHTEVA UČINKOVIT TERAPEVTSKI PRISTOP<sup>1-7</sup>



## AKEEGA® – prvi zaviralec PARP z dokazano učinkovitostjo pri mHSPC in mCRPC<sup>1-3</sup>

Zdravilo Akeega je skupaj s prednizonom ali prednizonom indicirano:

- v kombinaciji z zdravljenjem z deprivacijo androgenov (ADT - androgen deprivation therapy) za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim hormonsko občutljivim rakom prostate (mHSPC - metastatic hormone sensitive prostate cancer) s prisotnimi mutacijami BRCA 1/2 (zardne in/ali somatske),
- za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim na kastracijo odpornim rakom prostate (mCRPC - metastatic castration-resistant prostate cancer) s prisotnimi mutacijami BRCA 1/2 (zardne in/ali somatske), pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana.

ADT, zdravljenje z odtegnitvijo androgenov, BRCA, gen dovzetnosti za raka dojk, BRCA 1/2m, gen dovzetnosti za raka dojk z mutacijo, mHSPC, metastatski hormonsko občutljivi rak prostate, mCRPC, metastatski na kastracijo odporni rak prostate, PARP, poli-ADP-riboza polimeraza



## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!

Ime zdravila: Akeega 500 mg/500 mg in 100 mg/500 mg filmsko obložene tablete. Kakovostna in količinska sestava: niraparibjev tosilat monohidrat in abirateronacetat; pomožne snovi: brezvodni kloridni silicijev dioksid, krospovidon, hipromeloz, laktoza monohidrat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, natrijev lauril sulfat, črni železov oksid (E172), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), glicerol monokaprilokaprat, polivinilalkohol, smek, titanov dioksid (E171), glicerol monokaprilokaprat. Indikacije: Skupaj s prednizonom ali prednizonom v kombinaciji z ADT za zdravljenje odraslih bolnikov z mHSPC s prisotnimi mutacijami BRCA 1/2 (zardne in/ali somatske) in skupaj s prednizonom ali prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mCRPC s prisotnimi mutacijami BRCA 1/2 (zardne in/ali somatske), pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana. Omerjanje in način uporabe: Zdravljenje z niraparibom in abirateronacetatom skupaj s prednizonom ali prednizonom mora uvesti in nadzorovati zdravnik specialista, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate. Pred začetkom zdravljenja je pri odraslih bolnikih z mHSPC in z mCRPC treba z validirano testno metodo potrditi pozitiven BRCA status bolnika. Zdravilo je namenjeno peroralni uporabi. Tablete je treba zaužiti v enem odmerku, enkrat dnevno na prazen želodec, najmanj 1 uro pred obrokom ali 2 uri po njem. Za optimalno absorpcijo je treba tablete zdravila Akeega pogoltniti cele skupaj z vodo in se jih ne sme lomiti, drobiti ali žvečiti. Priporočeni začetni odmerek zdravila je 200 mg/1000 mg (dve tableti 100 mg nirapariba/500 mg abirateronacetata) kot enkratni dnevni odmerek, ki ga bolnik vzame vsak dan ob približno istem času. Za zmanjšano odmerjanje so na voljo tablete 50 mg/500 mg. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati z medicamentno kastracijo z analogom GnRH. Pri bolnikih z mHSPC se zdravilo uporablja v kombinaciji s prednizonom ali prednizonom v odmerku 5 mg na dan, pri bolnikih z mCRPC pa v odmerku 10 mg na dan. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Izpuščen odmerek: V primeru izpuščenega odmerka zdravila Akeega ali prednizona oz. prednizolona je treba zdravilo vzeti čimprej se isti dan in naslednji dan nadaljevati odmerjanje po običajnem razporedju. Dodatnih tablet za nadomeščanje izpuščenega odmerka se ne sme vzeti. Pripriljenje odmerka v primeru neželenih učinkov: Neželeni učinki: Pri bolnikih, pri katerih pride do hematoloških neželenih učinkov stopnje ≥ 3, je treba zdravljenje prekiniti in uvesti ustrezno zdravstveno oskrbo. Zdravljenje z zdravilom Akeega je mogoče ponovno začeti šele po tem, ko se simptomi toksičnega delovanja umirijo do stopnje 1 ali na izhodiščno raven. Hematološki neželeni učinki: Pri bolnikih, pri katerih pride do hematoloških toksičnosti stopnje ≥ 3 ali do nevdružne hematološke toksičnosti, je treba dajanje zdravila Akeega začasno (ne dokončno) prekiniti in ob tem razmisliti o podpornem zdravljenju. Zdravljenje z zdravilom Akeega je treba dokončno ukiniti, kadar se hematološka toksičnost ne umiri do sprejemljive ravni v 28 dneh od prekinitev zdravljenja. Za priporočila za prilagoditev odmerka v primeru trombocitopenije in nevropenije glejte SmPC. Hepatotoksičnost: Pri bolnikih, pri katerih pride do hepatotoksičnosti stopnje ≥ 3, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega prekiniti in skrbno spremljati jetrno funkcijo. Zdravljenje z zdravilom Akeega je treba dokončno ukiniti bolnikom, pri katerih pride do sočasne zvišanja koncentracij ALT nad 3 kratnik ZMN in koncentracij celokupnega bilirubina nad 2 kratnik ZMN brez prisotne bilarne obstrukcije ali drugih vzrokov za sočasno zvišanje navedenih vrednosti. Priporočeno spremljanje: Bolnike je treba pregledati celotno kuro silo pred začetkom zdravljenja. Koncentracije aminotransferaz in celokupnega bilirubina v serumu je treba izmeriti pred začetkom zdravljenja, nato enkrat na dva tedna v prvih treh mesecih zdravljenja, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca vse čas zdravljenja. Krvni tlak je treba bolniku meriti enkrat tedensko v prvih dveh mesecih, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca vse čas zdravljenja. Pri bolnikih z že prej prisotno hipokalemijo in pri tistih, pri katerih pride do hipokalemije med zdravljenjem z zdravilom Akeega, je treba razmisliti o ukrepih vzdrževanja koncentracije kalija na 4,0 mM. Starostniki: Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno. Okvara jeter: Pri bolnikih z že prisotno blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba uporabo zdravila Akeega pazljivo pretehtati, saj mora pri teh bolnikih korist zdravljenja nedvomno presegati možna tveganja. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba zdravila Akeega kontraindicirana. Okvara ledvic: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic se sme zdravilo Akeega uporabljati samo v primeru, da korist zdravljenja presega možna tveganja, pri tem pa je treba pri bolniku skrbno spremljati ledvično funkcijo in neželeno dogode. Pediatrska populacija: Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in zenske, ki bi lahko zanosile, huda okvara jeter [Child-Pugh razreda C]. V kombinaciji z zdravljenjem z Ra 223 je uporaba zdravila Akeega skupaj s prednizonom ali prednizonom kontraindicirana. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi: Hematološki neželeni učinki: Pregled celotne krvne slike je priporočljivo opraviti enkrat tedensko v prvem mesecu, enkrat na dva tedna v naslednjih dveh mesecih, enkrat mesečno v nadaljevanju prvega leta zdravljenja in nato enkrat na dva meseca vse čas zdravljenja. Če pride do hude persistentne hematološke toksičnosti, vključno s pancitopenijo, ki ne izboljša v 28 dneh po prekinitvi zdravljenja, je treba bolniku zdravilo Akeega dokončno ukiniti. Zaradi tveganja za razvoj trombocitopenije je pri bolnikih, ki jemljejo zdravilo Akeega, potrebna previdnost pri uporabi drugih zdravil, za katere je znano, da zmanjšujejo število trombocitov. Preden nadaljujete z rednim spremljanjem, je treba pri bolniku spremljati jetrno funkcijo enkrat na dva tedna šest tednov po uvedbi odmerka manjše jakosti (dve tableti) po prekinitvi odmerjanja zaradi hematoloških neželenih učinkov, zaradi možnosti povečane izpostavitve abirateronu. Hipertenzija: Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Akeega mora biti že prisotna hipertenzija ustrezno nadzorovana. Hipokalemija, zastoj tekočin in kardiovaskularni neželeni učinki zaradi presežka mineralokortikoidov: Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov, pri katerih lahko pride do poslabšanja osnovne bolezni zaradi hipokalemije (na primer bolniki, ki jemljejo kardiotonične glikozide ali zastajajo tekočino (na primer bolniki s srčnim popuščanjem, hudo ali nestabilno angino pectoris, nedavnim miokardnim infarktom ali ventrikularno aritmijo) in bolniki s hudo okvaro ledvic). Pri bolnikih s hipokalemijo, povzročeno z zdravljenjem z zdravilom Akeega, so opazili podaljšanje intervala QT. Hipokalemijo in zastoj tekočin je treba korigirati in nadzorovati. Pri bolnikih s pomembnim tveganjem za kongestivno srčno popuščanje je treba pred začetkom zdravljenja zdraviti srčno popuščanje in optimizirati srčno funkcijo. Zastajanje tekočin ter druge znake in simptome kongestivnega srčnega popuščanja je treba spremljati. Pri bolnikih z anamnezo kardiovaskularne bolezni je potrebna previdnost. Bolnike z dejavniki tveganja za bolezni srca je treba spremljati glede znakov in simptomov bolezni srca. Okužbe: Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe. Pljučna embolija: Pri bolnikih z anamnezo pljučne embolije ali venske tromboze je lahko tveganje za nadaljnje pojavljanje večje, zato jih je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov pljučne embolije. Sindrom PRES: Sindrom PRES je redka reverzibilna nevrološka motnja, ki se lahko kaže s hitro razvijajočimi se simptomi, ki vključujejo epileptične napade, glavobol, spremenjen mentalni status, motnje vida ali kortikalno slepoto ob pridruženih hipertenziji ali brez nje. Če pri bolniku pride do sindroma PRES, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega dokončno ukiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Hepatotoksičnost in okvara jeter: Če se razvijejo klinični simptomi ali znaki, ki bi lahko pomenili, da gre za hepatotoksičnost, je treba takoj izmeriti koncentracije aminotransferaz v serumu. Če pride do zvišanja koncentracij aminotransferaz pri bolnikih,

ki prejema zdravilo Akeega, je treba zdravljenje takoj prekiniti. Če kadar koli pride do zvišanja koncentracij ALT ali AST nad 5 kratnik ZMN, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega prekiniti in skrbno spremljati jetrno funkcijo. Zdravljenje je mogoče pri bolniku ponovno začeti šele po tem, ko se vrednosti testov jetrne funkcije vrnejo na izhodiščne vrednosti, in sicer z zmanjšanim odmerkom zdravila. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti bolnikom pri katerih se koncentracije ALT ali AST zvišajo nad 20 kratnik ZMN. Zdravljenje je treba dokončno ukiniti bolnikom, pri katerih pride do sočasne zvišanja koncentracij ALT nad 3 kratnik ZMN in vrednosti celokupnega bilirubina nad 2 kratnik ZMN brez prisotne bilarne obstrukcije ali drugih vzrokov za sočasno zvišanje navedenih vrednosti. Pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je treba uporabo zdravila Akeega pazljivo pretehtati, saj mora pri teh bolnikih korist zdravljenja nedvomno presegati možna tveganja. Zdravila Akeega se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Hipoglikemija: Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba spremljati koncentracijo glukoze v krvi. MDS/AML: Pri bolnikih, ki so jih zdravili z niraparibom in abirateronacetatom skupaj s prednizonom oz. prednizonom, niso opazili nobenega primera MDS ali AML. Če je diagnoza MDS in/ali AML potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Akeega dokončno ukiniti in bolnika ustrezno zdraviti. Prekinitev zdravljenja s kortikosteroidi in ukrepanje v stresnih situacijah: Pri ukinitvi prednizona oziroma prednizolona je potrebna previdnost, bolnika pa je treba opazovati glede razvoja adrenokortikalne insuficience. Če bolnik po ukinitvi kortikosteroidov še jemlje zdravilo Akeega, ga je treba opazovati glede simptomov, ki jih povzroča presežek mineralokortikoidov. Pri bolnikih, ki prejema prednizol ali prednizol in so pod neobičajnim stresom, je lahko pred in med stresno situacijo ter po njej indicirano povečano odmerjanje kortikosteroidov. Kostna gostota: Uporaba abirateronacetata v kombinaciji z glukokortikoidi lahko poveča učinek zmanjšanja kostne gostote. Večja pogostost zlomov in smrti pri uporabi v kombinaciji z [223Ra] radijem kloridom: Zdravljenje z zdravilom Akeega skupaj s prednizonom ali prednizonom v kombinaciji z Ra 223 je kontraindicirano. Priporočljivo je, da se nadaljnje zdravljenje z Ra 223 ne uvede še najmanj pet dni po zadnjem odmerjanju zdravila Akeega v kombinaciji s prednizonom ali prednizonom. Hiperglikemija: Uporaba glukokortikoidov lahko poslabša hiperglikemijo, zato je treba pri bolnikih s sladkorno boleznijo redno meriti koncentracijo glukoze v krvi. Učinki na skeletne mišice: Pri bolnikih, ki se sočasno zdravijo z zdravili, za katera je znano, da so povezana z miopatijo/rabdomiolizo, je potrebna previdnost. Laktoza in natrij: To zdravilo vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni brez natrija. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: V času zdravljenja z zdravilom Akeega se mora izogibati uporabi močnih induktorjev CYP3A4. Induktorji in zaviralci CYP3A4: Abirateron je substrat CYP3A4. V času zdravljenja z zdravilom Akeega se mora izogibati uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (kot so fenitoin, karbamazepin, rifampicin, rifabutin, rifapentin, fenobarbital, sentjanževka [Hypericum perforatum]), razen če ni druge možnosti zdravljenja. Substrati CYP2D6: Abirateron je zaviralec CYP2D6. Pri zdravilih, ki imajo ozko terapevtsko okno in se presnavljajo s CYP2D6, velja razmisliti o uporabi manjšega odmerka. Primeri zdravil, ki se presnavljajo s CYP2D6, so med drugim metoprolol, propranolol, dezipramin, venlafaksin, haloperidol, risperidon, propafenon, flekainid, kodein, oksikodon in tramadol. Substrati CYP2C8: Abirateron je zaviralec CYP2C8. Bolnike je treba spremljati glede znakov toksičnega delovanja substratov CYP2C8 z ozkim terapevtskim oknom, če jih bolnik uporablja sočasno z zdravilom Akeega. Primera zdravil, ki se presnavljajo s CYP2C8, sta med drugim pioglitazon in repaglinid. Pri uporabi zdravila Akeega v kombinaciji z živili ali živimi atenuiranimi cepivi, z imunosupresivi ali drugimi citotoksičnimi zdravili je potrebna previdnost. Sočasna uporaba z zdravili, ki podaljšujejo interval QT: Pri uporabi zdravila Akeega skupaj z zdravili, ki podaljšajo interval QT, ali zdravili, ki lahko sprožijo torsade de pointes, kot so antiaritmiki razreda Ia (npr. kinidin, dipiramid) ali razreda III (npr. amiodaron, sotalol, dofetilid, ibutilid), z metadonom, moksifloksacinom, antipsihotiki in podobnimi zdravili, je potrebna previdnost. Sočasna uporaba s spirinolonom: Sočasna uporaba z zdravilom Akeega ni priporočljiva. Plodnost, nosečnost in dojenje: V času zdravljenja in še štiri mesece po zadnjem odmerku zdravila Akeega mora bolnik, ki ima spolne odnose z nosečnico, uporabljati kondom. Če ima bolnik spolne odnose z žensko v rodni dobi, mora uporabljati kondom skupaj s še katero od drugih učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo Akeega lahko škoduje plodu. Neželeni učinki: okužba dihal/seči, pljučnica, gastrointestinalna okužba, sepsa, okužba kože, konjunktivitis, MDS, AML, anemija, nevropenija, trombocitopenija, limfopenija, pancitopenija, preobčutljivost, zmanjšan apetit, motnje presnove lipidov, nespečnost, depresija, tesnoba, starije zmedenosti, kognitivna motnja, omotica, glavobol, letargija, disgezija, PRES, tahikardija, palpitacije, srčno popuščanje, miokardni infarkt, angina pectoris, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu, hipertenzija, adrenalna insuficience, dispneja, kašelj, pljučna embolija, pnevmonitis, krvavitve iz nosu, alergijska alveolitis, obstrukcija, navzea, bruhanje, bolečina v trebuhu, dispneja, diareja, gastritis, občutek napolnjenosti trebuha, stomatitis, suha usta, hiperbilirubinemija, odpoved jeter, hepatitis, izpuščaji, srbenje, fotosenzitivna reakcija, mišičnoskeletne bolečine, miopatija, rabdomioliza, hematurnija, akutna ledvična odpoved, krvavitve iz sečnice, edemi, nekardialna bolečina v prsnem košu, utrujenost, bolečine v prsnem košu, vnetje sluznice, zvišane koncentracije kreatinina, AST, ALT, GGT, zmanjšanje telesne mase, zlomi. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Imetnik DžP: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. Predstavnik imetnika DžP v Sloveniji: Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana. Režim izdajanja zdravila: Rp/Spec.Datum zadnje revizije besedila: 5. marec 2026. Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

## POROČANJE O DOMNEVNIH NEŽELENIH UČINKIH

Poslamo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Akeega, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco po spletnem obrazcu ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP ([www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelelih-ucinkih-zdravil/](http://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelelih-ucinkih-zdravil/)).

Virt: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Akeega, marec 2026. 2. Attard G, et al. Nat Med. 2025;31(12):4109-4118. 3. Chi KN, et al. Ann Oncol. 2023;34(9):772-782. 4. Castro E, et al. J Clin Oncol. 2019;37(6):490-503. 5. Chi KN, et al. Clin Cancer Res. 2023;29(1):81-91. 6. Olmos D, et al. Ann Oncol. 2025;36(10):1190-1202. 7. Olmos D, et al. Ann Oncol. 2024;35(5):458-472.



# PREŽIVETJE JE NAŠE VODILO. STREMITA K HITREMU, GLOBOKEMU ZNIŽANJU PSA.<sup>1</sup>



OS ob doseženi UN vrednosti PSA\*

OS brez dosežene UN vrednosti PSA\*

Prilagojeno po Merseburger A, et al. BJU Int 2024.

## SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila! Ime zdravila: Erleada 60/240 mg filmsko obložene tablete

**Kakovostna in količinska sestava:** 60/240 mg apalutamida; pomožne snovi: brezvodni koloidni silicijev dioksid, premreženi natrijev karmeloizat, hipromeloza acetat sukcinat, magnezijev stearat, mikrokristalna celuloza, mikrokristalna celuloza (silicifirana), glicerol, monokaprilokaprat, črni in rumeni železov oksid (E172), makrogol, polivinilalkohol (delno hidroliziran), smukec, titanov dioksid (E171), polivinilalkohol-polietilen glikol-graft-kopolimer. **Indikacije:** Zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni. Za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov. **Odermanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek je 240 mg (štiri 60 mg tablete ali ena 240 mg tableta) v enkratnem dnevnem peroralnem odmerku. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina. V primeru izpuščenega odmerka je treba zdravilo vzeti čimprej še isti dan, naslednji dan pa se naj odmerjanje nadaljuje po običajnem razporedu. Dodatnih tablet za nadomestitev pozabljenega odmerka se ne sme vzeti. Če se pri bolniku pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali nesprejemljivi neželeni učinki, je treba uporabo zdravila začasno in ne dokončno prekiniti, dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 1$ . stopnjo oziroma na začetno stopnjo, ter nato, če je potrebno z zdravljenjem nadaljevati z enakim ali manjšim odmerkom (180 mg ali 120 mg). Starejšim bolnikom, bolnikom z blago do zmerno okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost, pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni odmerek 120 mg (dve 60 mg tableti) peroralno enkrat na dan. Tablete je treba pogoltniti cele, da bolnik prejme celoten predvideni odmerek. Tablet se ne sme zdrobiti ali prelomiti in se jih lahko jemlje s hrano ali brez nje. Za bolnikom, ki ne morejo pogoltniti celih tablet, jih je mogoče razpusiti v negazirani pijači in nato premešati npr. pomarančni sok, zeleni čaj, jabolčno čežano, tekoči jogurt ali še več vode. Zdravilo je mogoče odmerjati tudi po nazogastrični sondi. Apalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih z anamnezo konvulzij ali drugih predispozicijskih dejavnikov, med drugim tudi pri bolnikih s poškodbo možganov, nedavno kapjo (v zadnjem letu), pri bolnikih s primarnimi možganskimi tumorji ali metastazami v možganih. Pri bolnikih, ki so prejeli apalutamid je prišlo do padcev in zlomov, zato je treba pred uvedbo zdravljenja pri bolnikih oceniti tveganje za zlome in padce, bolnike pa spremljati po ustaljenih smernicah in premisliti o uporabi učinkovin, ki delujejo na kosti. Bolnike je treba spremljati tudi glede znakov in simptomov ishemične bolezni srca in ishemičnih možganskožilnih bolezni ter optimizirati obvladovanje dejavnikov tveganja, kot so hipertenzija, diabetes ali dislipidemija, skladno s standardno oskrbo. Sočasni uporabi apalutamida z zdravili, ki so občutljivi substrati več presnovnih encimov ali prenašalcev, se je treba v splošnem izogibati, če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če prilagajanja odmerka ni mogoče enostavno izvesti na osnovi spremljanja učinkovitosti ali koncentracij v plazmi. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulantmi se je treba izogibati. Če se predpiše apalutamid, je treba pri bolnikih s klinično pomembnimi boleznimi srca in ožilja spremljati dejavnike tveganja kot so hiperholesterolemija, hipertigliceridemija ali druge srčno presnovne bolezni. Zdravljenje z odtegnitvijo androgenov lahko podaljša interval QT. Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome, ki nakazujejo na DRESS ali SJS/TEN. Ob pojavu teh simptomov je treba zdravljenje z zdravilom nemudoma prekiniti, bolniki pa morajo takoj poiskati zdravniško pomoč. Zdravila se ne sme ponovno uvesti pri bolnikih, pri katerih se je pojavil DRESS ali SJS/TEN med jemanjem zdravila. Pri zdravljenju z apalutamidom so poročali o primerih IPB (intersticijska pljučna bolezen), vključno s smrtnimi primeri. Če se ugotovi IPB, je treba zdravljenje z apalutamidom prekiniti. Bolnike je treba opozoriti na tveganje za pojav konvulzij pri vožnji in upravljanju strojev. Pomožne snovi: To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na 240 mg odmerek (štiri 60 mg tablete ali ena 240 mg tableta), kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Apalutamid je induktor encimov in prenašalcev in lahko povzroči povečan obseg odstranjevanja številnih pogosto uporabljenih zdravil. Pri sočasnem odmerjanju tega zdravila s katerim od močnih zaviralcev CYP2C8 ali močnih zaviralcev CYP3A4 začetnega odmerka ni treba prilagajati, premisliti pa velja o zmanjšanju odmerka zdravila Erleada na osnovi prenašanja zdravila. Ni pričakovati, da bi induktorji CYP3A4 ali CYP2C8 klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko apalutamida in aktivnih frakcij. Pri sočasni uporabi s substrati CYP2B6 je treba spremljati neželeni učinke in oceniti izgubo učinka substrata ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Sočasna uporaba z zdravili, ki se primarno presnavljajo s CYP3A4 (kot so darunavir, felodipin, midazolam in simvastatin), s CYP2C19 (kot sta diazepam in omeprazol) ali s CYP2C9 (kot sta varfarin in fenitoin), lahko povzroči zmanjšanje izpostavljenosti tem zdravilom. Pri sočasni uporabi s substrati UDP glukuronil transferaze je potrebna previdnost. Pri sočasni uporabi s substrati P-gp, BCRP ali OATP1B1 je potrebna ocena obsega zmanjšanja učinka ter za zagotovitev optimalnih plazemskih koncentracij morda prilagoditi odmerek substrata. Ni mogoče izključiti možnosti, da apalutamid in njegov N-desmetil presnovek zavirata prenašalce OCT2, OAT3 in MATE. Pri preiskovancih z mHSPC, ki so prejeli levoprolerilijev acetat (analog GnRH), sočasna uporaba apalutamida ni bistveno vplivala na izpostavljenost levoprolidru v stanju dinamičnega ravnesja. Skrbna presoja je potrebna tudi pri sočasni uporabi z zdravili, za katera je ugotovljeno, da podaljšujejo interval QT, oziroma z zdravili, ki lahko izzovejo Torsades de pointes. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ni znano, ali so apalutamid ali njegovi presnovki prisotni v spermi, zato lahko to zdravilo škoduje plodu v razvoju. Bolniki, ki imajo spolne odnose z žensko v rodni dobi, morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Erleada uporabljati kondome skupaj s še katero od drugih visoko učinkovitih metod kontracepcije. Zdravilo je kontraindicirano pri nosečnicah in ženskah, ki bi lahko zanosile, in se ne sme uporabljati med dojenjem. **Neželeni učinki:** nevropatija, agranulocitoza, hipotiroizem, zmanjšan apetit, hiperholesterolemija, hipertigliceridemija, disgeevzija, ishemične možganskožilne bolezni, konvulzije, sindrom nemirnih nog, ishemična bolezen srca, podaljšanje intervala QT, vročinski oblivi, hipertenzija, IPB, driska, kožni izpuščaj, srbenje, alopecija, DRESS, SJS/TEN, lichenoidna reakcija, zlomi, artralgija, mišični krči, utrujenost, zmanjšanje telesne mase, padci. Za popoln seznam neželenih učinkov glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Imetnik DZP:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, 2340 Beerse, Belgija. **Predstavnik imetnika DZP v Sloveniji:** Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, Ljubljana

Režim izdajanja zdravila: Rp/Spec Datum zadnje revizije besedila: 26. marec 2026

Povzetek glavnih značilnosti zdravila s podrobnejšimi informacijami o zdravilu je dostopen pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet.

## Zdravilo Erleada® je indicirano:

- za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (nmCRPC - non-metastatic castration-resistant prostate cancer), pri katerih obstaja veliko tveganje za razvoj metastatske bolezni,
- za zdravljenje odraslih moških s hormonsko občutljivim metastatskim rakom prostate (mHSPC - Metastatic Hormone Sensitive Prostate Cancer) v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgenov (ADT - Androgen Deprivation Therapy)

<sup>1</sup>Na podlagi analiz, izvedenih z uporabo validiranih parametričnih modelov preživetja za ekstrapolacijo celokupnega preživetja (OS) preko študije TITAN (napovedano mediano OS 71,5 meseca pri ERLEADA® + ADT v primerjavi s 39,5 meseca pri placebo + ADT). Podobni rezultati so bili opaženi tudi v posodobljeni analizi z uporabo podatkov, zbranih v fazi podaljšane spremljanja (LTE), pri bolnikih, ki so bili prvotno randomizirani v skupino ERLEADA® + ADT (78,1 meseca pri ERLEADA® + ADT v primerjavi s 39,5 meseca pri placebo + ADT). Smrt je bila zabeležena kot resen neželeni dogodek, udeleženci, pri katerih je med faze LTE prišlo do napredovanja bolezni ali toksičnosti, pa so lahko izstopili iz študije, kar je privedlo do zgodnjega cenzuriranja zaradi izgube spremljanja.

**Kratice:** ADT, zdravljenje z odtegnitvijo androgenov; mHSPC, metastatski hormonsko občutljivi rak prostate; nmCRPC, nemetastatski, na kastracijo odporen rak prostate; PSA, za prostato specifičen antigen; OS, celokupno preživetje; UN, ultra nizka vrednost PSA

**Vir:** 1. Merseburger A idr. BJU Int 2024. doi: 10.1111/bju.16449 (vključno s supplementary appendix).

# Johnson & Johnson

Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, SI - 1000 Ljubljana, Slovenija  
 Tel.: 01 401 18 00, email: jnj-si-info@its.jnj.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST. | CP-581033  
 Datum priprave gradiva: maj 2026.



# Udarite rHORP z zdravilom **XTANDI**

Uporabite zdravilo XTANDI,  
da boste bolnikom z rHORP omogočili  
več časa<sup>1</sup> z njihovimi bližnjimi



**ŽIVI BOLNIKI PO 4 LETIH**

**71%**  
z zdravilom XTANDI + ADT  
in  
**57%**  
s samo ADT

**Mediano spremljanje**

**44,6  
meseca**

ADT = zdravljenje z odtegnitvijo androgena,  
rHORP = razsejani hormonsko občutljiv rak prostate  
1. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2022;40(15):1616–1622.

## **SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST**

Rp/Spec-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Lokalni kontakt za poročanje varnostnih informacij: [farmakovigilanca.si@astellas.com](mailto:farmakovigilanca.si@astellas.com). Lokalni kontakt za specifična vprašanja o Astellasovih zdravilih: [medinfo.est-m@astellas.com](mailto:medinfo.est-m@astellas.com).



**IME ZDRAVILA:** Xtandi 40 mg mehke kapsule, Xtandi 40 mg filmsko obložene tablete, Xtandi 80 mg filmsko obložene tablete. **SESTAVA ZDRAVILA:** Ena mehka kapsula vsebuje 40 mg enzalutamida. Kapsula vsebuje 57,8 mg sorbitola. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg ali 80 mg enzalutamida. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** kot monoterapija ali v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate (nmHORP) z visokotveganim biokemičnim recidivom (BCR – biochemical recurrent), ki niso primerni za reševalno radioterapijo; v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena za zdravljenje odraslih moških z metastatskim, hormonsko občutljivim rakom prostate (mHORP); za zdravljenje odraslih moških z nemetastatskim, proti kastraciji odpornim rakom prostate (KORP) z velikim tveganjem za zdravljenje moških z metastatskim KORP, ki so asimptomatski ali blago simptomatski po nedelovanju zdravljenja z odtegnitvijo androgena, pri katerih kemoterapija še ni klinično indicirana; za zdravljenje odraslih moških z metastatskim KORP, pri katerih je bolezen med zdravljenjem ali po zdravljenju z docetakselom napredovala. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje z enzalutamidom mora začeti in nadzorovati zdravnik specialist, ki ima izkušnje z zdravljenjem raka prostate. Priporočeni odmerek je 160 mg enzalutamida (štiri 40 mg mehke kapsule, štiri 40 mg filmsko obložene tablete ali dve 80 mg filmsko obloženi tableti) v enkratnem peroralnem odmerku na dan. Med zdravljenjem je treba pri bolnikih s KORP ali mHORP, ki niso bili kirurško kastrirani, nadaljevati medicinsko kastracijo z analogom gonadolibarina (LHRH - luteinising hormone-releasing hormone). Bolniki z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom se lahko z zdravilom Xtandi zdravijo z analogom LHRH ali brez njega. Pri bolnikih, ki zdravilo Xtandi prejemajo z analogom LHRH ali brez njega, se zdravljenje lahko prekine, če je vrednost PSA po 36 tednih terapije nezaznavna (< 0,2 ng/ml). Zdravljenje je treba znova uvesti, ko se vrednosti PSA povečajo na  $\geq 2,0$  ng/ml (bolniki s predhodno radikalno prostatektomijo) ali  $\geq 5,0$  ng/ml (bolniki s predhodno primarno terapijo z obsevanjem). Če je vrednost PSA po 36 tednih terapije zaznavna ( $\geq 0,2$  ng/ml), je treba zdravljenje nadaljevati. *Če bolnik pozabi vzeti zdravilo ob običajnem času, mora predpisani odmerek vzeti čim bližje običajnemu času. Če pozabi vzeti odmerek ves dan, naj zdravljenje nadaljuje naslednji dan z običajnim dnevnim odmerkom. Če se pojavijo toksični učinki  $\geq 3$ . stopnje ali neznosne neželenne reakcije, je treba uporabo zdravila prekiniti za en teden oziroma dokler se simptomi ne izboljšajo na  $\leq 2$ . stopnjo. Nato se zdravljenje nadaljuje z enakim ali manjšim odmerkom (120 mg ali 80 mg). Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP2C8 se je treba izogniti, če je mogoče oz. odmerek enzalutamida zmanjšati na 80 mg enkrat na dan. Če se sočasna uporaba močnega zaviralca CYP2C8 prekine, je treba odmerek enzalutamida povečati.* Bolnikom z blago (Child-Pugh A), zmerno (Child-Pugh B) ali hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Enzalutamid ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo zdravljenja odraslih moških s KORP, mHORP ali nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom (BCR). *Bolniki s težavami pri požiranju/anamnezo disfagije:* Enzalutamid je na voljo tudi v obliki tablet (40 mg in 80 mg) za bolnike, ki imajo težave pri požiranju velikih kapsul, ali za bolnike z anamnezo disfagije. *Način uporabe:* Zdravilo Xtandi je namenjeno za peroralno uporabo. Mehkih kapsul ali filmsko obloženih tablet se ne sme žvečiti, raztopiti, lomiti, drobiti ali odpirati, ampak jih je treba zaužiti cele z zadostno količino vode. Bolnik jih lahko vzame s hrano ali brez nje. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Nosečnice in ženske, ki bi lahko zanosile. **POSEBNA OPOZORILA IN PREDVIDNOSTNI UKREPI:** *Tveganje za konvulzije:* Uporaba enzalutamida je bila povezana s konvulzijami. *Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije:* Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Xtandi, so redko poročali o sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome). Diagnozo potrdimo s slikanjem možganov, najbolje z magnetno resonanco (MR). Če se pojavi PRES, je priporočljivo prekiniti jemanje zdravila Xtandi. *Druga primarna rakava obolenja:* V kliničnih študijah so poročali o pojavu drugih primarnih rakavih obolenj pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom. V kliničnih študijah faze 3 so bili najpogostejše poročani dogodki pri bolnikih, zdravljenih z enzalutamidom, rak sečnega mehurja, adenokarcinom kolona, prehodnocelični karcinom in maligni melanom. Bolnikom je treba svetovati naj nemudoma obiščejo zdravnika, če opazijo znake gastrointestinalnega krvavenja, opazne znake krvi v urinu, ali druge simptome, kot so disurija ali nuja za uriniranje. *Sočasna uporaba z drugimi zdravili:* Enzalutamid je močan induktor encimov, kar lahko vodi do zmanjšanja učinkovitosti mnogih pogosto uporabljenih zdravil. Sočasni uporabi z varfarinom ali kumarinskimi antikoagulantmi se je treba izogniti. Če je zdravilo Xtandi uporabljeno sočasno z antikoagulantom, ki se presnavlja s CYP2C9 (npr. z varfarinom ali acenokumarolom), je treba izvajati dodatne kontrole mednarodno umerjenega razmerja. *Okvara ledvic:* Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost. *Huda okvara jeter:* Pri bolnikih s hudo okvaro jeter so opazili podaljšan razpolovni čas enzalutamida. *Hude kožne reakcije:* Pri zdravljenju z enzalutamidom so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR), vključno s Stevens-Johnsonovim

sindromom, ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni. Ob predpisovanju zdravila je treba bolnike opozoriti glede znakov in simptomov ter jih skrbno nadzorovati za pojav kožnih reakcij. *Preobčutljivostne reakcije:* Preobčutljivostne reakcije, ki so bile opažene pri enzalutamidu, se lahko kažejo med drugim kot izpuščaj ali edem obraza, jezika, ustnic ali žrela. *Zdravilo Xtandi kot monoterapija pri bolnikih z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom:* Rezultati študije EMBARK kažejo, da zdravilo Xtandi kot monoterapija in zdravilo Xtandi v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena nista enakovredni možnosti zdravljenja pri bolnikih z nmHORP z visokotveganim biokemičnim recidivom. Zdravilo Xtandi v kombinaciji z zdravljenjem z odtegnitvijo androgena velja za prednostno možnost zdravljenja, razen v primerih, ko lahko dodatek terapije z odtegnitvijo androgena povzroči nesprejemljivo toksičnost ali tveganje. *Disfagija v povezavi z obliko zdravila:* Poročali so o bolnikih, ki so imeli težave pri požiranju zdravila Xtandi, vključno z dušenjem. O težavah pri požiranju in primerih dušenja so poročali predvsem pri zdravilu v obliki kapsule. Bolnikom se svetuje, naj pogoltnejo celo kapsulo z zadostno količino vode. Bolnikom, ki imajo težave pri požiranju velikih kapsul, ali bolnikom z anamnezo disfagije se priporoča, naj jemljejo enzalutamid v obliki tablet. **INTERAKCIJE:** CYP2C8 ima pomembno vlogo pri odstranjevanju enzalutamida in tvorbi njegovega aktivnega presnovka. Med zdravljenjem z enzalutamidom se je treba močnim zaviralcem (npr. gemfibrozilu) CYP2C8 izogniti, ali pa jih je treba uporabljati previdno. V primeru sočasne uporabe zdravila Xtandi z induktorji CYP2C8 ter z zaviralci ali induktorji CYP3A4 prilagoditev odmerka ni potrebna. Enzalutamid je močan induktor encimov, ki poveča sintezo mnogih encimov in prenašalcev, zato je možna tudi interakcija s zdravili, ki so substrati ali prenašalci encimov. Zmanjšanje koncentracij v plazmi je lahko precejšnje, kar vodi do izgube ali zmanjšane klinične učinka. Možni inducirani encimi lahko vključujejo CYP3A v jetih in črevesju, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 in uridin 5'-difosfat-glukuronil-transferazo (UGT – glukuronidni konjugacijski encimi). Inducirani so lahko tudi nekateri prenašalci, npr. MRP2 in OATP1B1. Medsebojno delovanje z določenimi zdravili, ki se izločajo preko presnove ali z aktivnim prenosom je pričakovano. Skupine zdravil, na katere je možen vpliv: analgetiki, antibiotiki, zdravila proti raku, antiepileptiki, antipsihotiki, antitrombotiki, zaviralci adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci kalcijevih kanalčkov, srčni glikozidi, kortikosteroidi, protivirusna zdravila proti HIV, hipnotiki, imunosupresivi, zaviralci protonske črpalke, statini, ki se presnavljajo s CYP3A4, zdravila za bolezni ščitnice. Zdravila z ozkim terapevtskim razponom, ki so substrati P-gp, je treba med sočasno uporabo z zdravilom uporabljati previdno; potrebna je lahko prilagoditev odmerka za vzdrževanje optimalne koncentracije v plazmi. Na podlagi podatkov in vitro ni mogoče izključiti inhibicije MRP2 (v črevesju), kot tudi prenašalca organskih anionov 3 in prenašalca organskih kationov 1 (sistemski). Ker lahko zdravljenje z odtegnitvijo androgena podaljša interval QT, je potrebna natančna ocena pri sočasni uporabi zdravila Xtandi z zdravili, ki podaljšujejo interval QT ali z zdravili, ki lahko izsovejo Torsades de pointes, kot so antiaritmiki razreda IA ali razreda III, metadon, moksifloksacin, antipsihotiki. **NEŽELENI UČINKI:** *Bolezni krvi in limfatičnega sistema:* občasni: levkopenija, nevtropenija; *neznana\*:* trombocitopenija. *Bolezni imunskega sistema:* *neznana\*:* edem obraza, edem jezika, edem ustnic, edem žrela. *Presnovne in prehranske motnje:* *neznana\*:* zmanjšan apetit. *Psihiatrične motnje:* *pogosti:* anksioznost; občasni: vidne halucinacije. *Bolezni živčevja:* *zelo pogosti:* glavobol, *pogosti:* okvara spomina, amnezija, motnje pozornosti, disgevizija, sindrom nemirnih nog; kognitivna motnja; *občasni:* konvulzije; *neznana\*:* sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije. *Srčne bolezni:* *pogosti:* ishemična srčna bolezen; *neznana\*:* podaljšanje intervala QT. *Žilne bolezni:* *zelo pogosti:* vročinski oblivi, hipertenzija. *Bolezni prebavil:* *neznana\*:* disfagija, navzea, bruhanje, driska. *Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov:* občasni: povišani jetrni encimi. *Bolezni kože in podkožja:* *pogosti:* suha koža, srbenje; *neznana\*:* multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, izpuščaj. *Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva:* *zelo pogosti:* zlori; *neznana\*:* mialgija, mišični krči, mišična šibkost, bolečine v hrbtu. *Motnje reprodukcije in dojke:* *pogosti:* ginekomastija, bolečina v prsnih bradavicah, občutljivost prsi. *Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije:* *zelo pogosti:* astenija, utrujenost. *Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih:* *zelo pogosti:* padci. \* spontana poročila po prihodu zdravila na trg. # Neželeni učinki za enzalutamid kot monoterapijo. ∞ Poročali so o disfagiji, vključno z dušenjem. Oba dogodka sta se pojavila predvsem pri zdravilu v obliki kapsule, kar je lahko povezano z večjo velikostjo kapsule. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** Astellas Pharma Europe B.V., Sylviusweg 62, 2333 BE Leiden, Nizozemska. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJE:** april 2026. **Datum revizije SmPC, na podlagi katerega je pripravljena informacija:** 02/2026. **Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** MAT-ADR-XTD-2026-00083



astellas

The logo for altamedics features a stylized purple wave icon on the left, followed by the word "altamedics" in a lowercase, sans-serif purple font.

altamedics

**MERCK**



**KRIKA**