

# Vrijednost pozitronske emisijske tomografije/kompjutorizirane tomografije s fluor-18-kolinom u praćenju bolesnika s biokemijskim relapsom karcinoma prostate

---

Golubić, Anja Tea

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:570505>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-09-12**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Tea Golubić**

**Vrijednost pozitronske emisijske  
tomografije/kompjutorizirane  
tomografije s fluor-18-kolinom u  
praćenju bolesnika s biokemijskim  
relapsom karcinoma prostate**

**DISERTACIJA**



**Zagreb, 2021.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Anja Tea Golubić**

**Vrijednost pozitronske emisijske  
tomografije/kompjutorizirane  
tomografije s fluor-18-kolinom u  
praćenju bolesnika s biokemijskim  
relapsom karcinoma prostate**

**DISERTACIJA**

Zagreb, 2021.

Disertacija je izrađena u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb

Voditelj rada: prof. dr. sc. Dražen Huić

Iskreno se zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Draženu Huiću na savjetima i svesrdnoj pomoći, koju mi je svojim znanjem i iskustvom pružao tijekom izrade ove disertacije.

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima koji su moj poticaj i moja sigurnost. Beskrajno sam im zahvalna na svemu što su mi pružili i omogućili.

# SADRŽAJ

<b>I UVOD</b> .....	1
<b>1. Uvod</b> .....	1
<b>1.1 Anatomija, histologija i fiziologija prostate</b> .....	2
<b>1.2 Epidemiologija karcinoma prostate</b> .....	4
<b>1.3 Genetika i patologija karcinoma prostate</b> .....	6
<b>1.4 Klinička slika i konvencionalna dijagnostika karcinoma prostate</b> .....	9
<b>1.5 Pozitronska emisijska tomografija u dijagnostici karcinoma prostate</b> .....	20
<b>1.6 Liječenje karcinoma prostate</b> .....	23
<b>1.7 Biokemijski relaps karcinoma prostate</b> .....	27
<b>1.8 Liječenje bolesnika s biokemijskim relapsom i metastatskim karcinomom prostate</b> .....	29
<b>II HIPOTEZA</b> .....	32
<b>III CILJEVI ISTRAŽIVANJA</b> .....	33
<b>IV ISPITANICI I METODE</b> .....	34
<b>4.1 Ispitanici</b> .....	34
<b>4.2 Metode</b> .....	35
<b>4.2.1. Radiofarmak</b> .....	35
<b>4.2.2 Postupak s ispitanikom</b> .....	35
<b>4.2.3 Protokol snimanja PET/CT-a</b> .....	36
<b>4.2.4 Metodologija analize tomograma PET/CT-a s F-18-kolinom</b> .....	36
<b>4.2.5 Metode korištene u praćenju bolesnika</b> .....	38
<b>4.2.6 Statistička obrada podataka</b> .....	38
<b>V REZULTATI</b> .....	40
<b>VI RASPRAVA</b> .....	78
<b>6.1 Usporedba s literaturom</b> .....	79

<b>6.2 Ostali radiofarmaci u detekciji biokemijskog relapsa karcinoma prostate..</b>	<b>84</b>
<b>6.3 Ograničenja istraživanja.....</b>	<b>88</b>
<b>VII ZAKLJUČCI.....</b>	<b>89</b>
<b>VIII SAŽETAK .....</b>	<b>91</b>
<b>IX SUMMARY .....</b>	<b>92</b>
<b>X LITERATURA.....</b>	<b>93</b>
<b>XI ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>114</b>

## POPIS OZNAKA I KRATICA

ADT – androgen deprivacijska terapija (engl. *androgen deprivation therapy*)

AJCC – Američki zajednički odbor za rak (engl. *American Joint Committee on Cancer*)

AR – androgeni receptor (engl. *androgen receptor*)

ARTA – antiandrogeni nove generacije (engl. *Androgen Receptor Targeted Agents*)

CTV – klinički ciljni volumen (engl. *clinical target volume*)

DHT – androgeni hormon dihidrotestosteron (engl. *dihydrotestosterone*)

DRP – digitorektalni pregled (engl. *digitorectal examination*)

EBRT – radioterapija vanjskim snopovima zračenja (engl. *external beam radiation therapy*)

EGF – epidermalni faktor rasta (engl. *epidermal growth factor*)

F-18-DCFPyL – 2-(3-{1-karboksi-5-[(6-[F-18]fluoro-piridin-3-karbonil)-amino]-pentil}-ureido)-pentanedioična kiselina (engl. *2-(3-{1-carboxy-5-[(6-[18F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)-amino]-pentyl}-ureido)-pentanedioic acid*)

F-18-FACBC – 1-amino-3-fluor-F-18-fluorociklobutan-1-karboksilna kiselina (engl. *1-amino-3-F-18-fluorocyclobutanecarboxylic acid*)

F-18-FCH – fluor-18-kolin (engl. *F-18-choline*)

F-18-FDG – fluor-18-fluorodeoksiglukoza (engl. *F-18-fluorodeoxyglucose*)

FDA – Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

Ga-68 – galij-68 (engl. *gallium-68*)

GS – Gleasonov zbroj (engl. *Gleason score*)

GSTP1 – glutation S transferaza pi gen (engl. *glutathione S-transferase pi*)

GTV – radioterapija volumena vidljivog tumora (engl. *Gross Tumor Volume*)

Gy – grej, SI izvedena mjerna jedinica za apsorbiranu dozu ionizirajućega zračenja (engl. *Gray*)

HIFU – fokusirani ultrazvuk visoke frekvencije (HIFU – *high intensity focused ultrasound*)

hKLK3 – humani kalikrein 3 gen (engl. *human kallikrein 3 gene*)

IGRT – radioterapija navođena slikovnim metodama (engl. *image-guided radiation therapy*).

IMRT – radioterapija snopovima promjenjivog intenziteta (engl. *intensity-modulated radiation therapy*)

LET – linearni prijenos energije (engl. *linear energy transfer*)

LHRH – gonadotropin oslobađajući hormon hipofize (engl. *luteinizing hormone-releasing hormone*)

LSO – lutecij oksortosilikat (engl. *lutetium oxyorthosilicate*)

MBq – megabekerel, SI mjerna jedinica za aktivnost radioaktivnog izvora (engl. *megabecquerel*)

MIP – projekcija najvećih intenziteta (engl. *maximum intensity projection*)

MR – magnetna rezonancija (engl. *magnetic resonance*)

MSCT – višeslojna kompjutorizirana tomografija (engl. *multislice computed tomography*)

NCCN – američka Nacionalna sveobuhvatna mreža za rak (engl. *National Comprehensive Cancer Network*)

PET – pozitronska emisijska tomografija (engl. *positron emission tomography*)

PET/CT – pozitronska emisijska tomografija i kompjutorizirana tomografija (engl. *positron emission tomography and computed tomography*)

PHI – indeks zdravlja prostate (engl. *Prostate Health Indeks*)

p. i. – poslije injekcije (engl. *postinjection*)

PI-RADS – radiološki kriteriji očitavanja multiparametrijskog MR prostate (engl. *Prostate Imaging - Reporting and Data System*)



PSA – prostata specifični antigen (engl. *prostate specific antigen*)

PSAdt – vrijeme udvostručenja prostata specifičnog antigena (engl. *PSA doubling time*)

PSAvel – brzina rasta prostata specifičnog antigena (engl. *PSA velocity*)

PSMA – prostata specifični membranski antigen (engl. *prostate specific membrane antigen*)

RTG – rendgenska snimka (engl. *X-ray*)

SAD – Sjedinjene Američke Države (engl. *United States of America, USA*)

SBRT – stereotaksijska radioterapija tijela (engl. *stereotactic body radiation therapy*)

SEER – Epidemiološki program Nacionalnog instituta za rak (engl. *Surveillance, Epidemiology, and End Results*)

SPECT – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (engl. *single photon emission tomography*)

SPECT/CT – jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija i kompjutorizirana tomografija (engl. *single photon emission tomography and computed tomography*)

SUV – indeks intenziteta metaboličke aktivnosti regije (engl. *standardized uptake value*)

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija (engl. *World Health Organization*)

$T_{1/2}$  – poluvrijeme raspada (engl. *half-life*)

Tc-99m-MDP – tehnećij-99m-metilen-difosfonat (engl. *Technetium-99m-methyl diphosphonate*)

TNM – sustav klasifikacije proširenosti malignih tumora; veličina primarnog tumora T; proširenost bolesti u limfne čvorove N; prisutnost metastaza M (engl. *TNM cancer classification; Tumor-Node-Metastasis*)

TOF – vrijeme leta (engl. *time-of-flight*)

UZV – ultrazvuk (engl. *ultrasound*)

# I UVOD

## 1. Uvod

Karcinom prostate najčešća je zloćudna neoplazma u muškaraca u Republici Hrvatskoj i treći uzrok smrtnosti od karcinoma u zemljama Europske unije (1 – 4). Inicijalno često klinički asimptomatski, raznolikog biološkog ponašanja te heterogenog odgovora na terapiju, jedan je od najviše istraživanih karcinoma, kao i velik javnozdravstveni problem (5 – 7). Starenjem populacije u razvijenim zemljama, uvođenjem točnijih dijagnostičkih postupaka za rano otkrivanje, brojnim rizičnim čimbenicima, genetskom raznolikošću te usavršavanjem i otkrivanjem novih modaliteta liječenja, karcinom prostate okuplja stručnjake brojnih struka i znanstvenih polja s ciljem što kvalitetnije, individualizirane brige o pacijentima. Napretke u dijagnostici i liječenju karcinoma prostate prati i razvoj nuklearno-medicinskih metoda, posebno pozitronske emisijske tomografije/kompjutorizirane tomografije (PET/CT), koja morfološke informacije dobivene kompjutoriziranom tomografijom nadopunjuje funkcijskim i metaboličkim podacima radi točnije procjene metaboličke aktivnosti bolesti (8, 9). Početna dijagnostička obrada pacijenta sa sumnjom na karcinom prostate uključuje anamnezu, digitorektalni pregled, određivanje vrijednosti ukupnog prostata specifičnog antigena (PSA) u serumu, transrektalni ultrazvuk (TRUS) te biopsiju prostate radi patohistološke potvrde bolesti. Procjena inicijalne proširenosti bolesti i određivanje stadija bolesti uključuje radiološke i nuklearno-medicinske metode, kompjutoriziranu tomografiju (CT), magnetnu rezonanciju zdjelice (MR), scintigrafiju koštanog sustava s Tc-99m-MDP te pozitronsku emisijsku tomografiju/kompjutoriziranu tomografiju. Odluku o liječenju bolesnika donosi tim sastavljen od patologa, urologa, radiologa i onkologa, a liječenje ovisno o proširenosti bolesti uključuje radikalnu prostatektomiju, radikalnu radioterapiju te hormonsku terapiju (10). U određenih bolesnika nakon provedene inicijalne terapije dolazi do povrata bolesti, biokemijskog relapsa (11 – 14). Funkcijske nuklearno-medicinske metode, poput PET/CT-a s F-18-kolinom, sve se češće koriste u obradi karcinoma prostate, pokazujući značajnu dijagnostičku i prognostičku vrijednost (15).

## 1.1 Anatomija, histologija i fiziologija prostate

Prostata je neparan mišićno-žljezdani organ smješten u medijalnoj ravnini male zdjelice, okružuje početni segment uretre i ubraja se u pomoćne spolne žlijezde muškog spolnog sustava (16, 17). Prosječno je veličine kestena, volumena 20 – 30 ml. Nalazi se ispod mokraćnog mjehura, ispred rektuma, a iza simfize, obavijena ovojnicom. Smještena je ekstraperitonealno, te je prednja stijenka prekrivena visceralnom endopelvičnom fascijom, lateralne stijenke prostatičnom fascijom, a posteriorna stijenka i seminalne vezikule prekrivene su posteriornom Denonvilliersovom fascijom (17). Opskrba arterijskom krvi dolazi ograncima unutarnjih ilijačnih arterija, *a. vesicalis inferior* i *a. rectalis media*, a venska krv se iz prostatičnog spleta ulijeva u unutarnju ilijačnu venu. Limfa područja prostate drenira se u unutarnje ilijačne i sakralne limfne čvorove koji pripadaju zdjeličnim limfnim čvorovima (16). Živčanu opskrbu tvore parasimpatička i simpatička vlakna prostatičnog spleta, nastavka donjeg hipogastričnog spleta, koji tvore parasimpatička vlakna sakralnih segmenata (S2 - S4) i simpatička vlakna hipogastričnih splanhničnih živaca (Th10 – L2) kralježnične moždine.

Prostata se sastoji od dva režnja, desnog i lijevog, a unutar kojih se opisuju po četiri režnjića, inferoposteriorni, inferolateralni, superomedijalni i anteromedijalni. Režnjići se makro- i mikroskopski mogu razdvojiti te odgovaraju modelu zonalne anatomije prostate opisane 1988. godine prema McNealu (18). Inferoposteriorni i inferolateralni režnjići odgovaraju perifernoj zoni, koja tvori oko 70% žljezdanog dijela prostate. Superomedijalni režnjić odgovara središnjoj zoni prostate koja zauzima oko 25% žljezdanog dijela. Anteromedijalni režnjić odgovara tranzicijskoj zoni, koja tvori oko 5% žljezdanog dijela prostate.

Histološki, prostata je građena od tubuloalveolarnih žlijezda i fibromuskularne strome. Kroz parenhim prostate prolazi centralni prostatični dio uretre te parni ejakulatorni kanali, izvodni dijelovi sjemenih mjehurića. Sustav tubuloalveolarnih žlijezda može se podijeliti na tri područja. Tako su neposredno uz uretru mukozne žlijezde, do njih submukozne, a lateralno i većinu žljezdanog parenhima prostate čine glavne žlijezde. Glavne žlijezde su građene od glavnih stanica odgovornih za egzokrinu funkciju prostate, te bazalnih stanica uz bazalnu membranu žljezdanog epitela koje se mogu diferencirati i u glavne stanice. I alveolarni i tubularni dijelovi sintetiziraju sekret koji se tubularnim dijelovima izlučuje u uretru. Između žljezdanog tkiva nalaze se i pojedine neuroendokrine stanice koje secerniraju regulatorne

neuropeptide. Fibromuskularna stroma građena je od rahlog veziva i glatkih mišićnih stanica, koje svojom kontrakcijom pomažu izlučivanje sekreta žljezdanih stanica.

Embriološki, prostata se razvija iz endodermalnog urogenitalnog sinusa iz primitivne mokraćne cijevi tijekom 10. tjedna gestacije u epitelne pupoljke koji urastaju u okolni mezenhim pod utjecajem testosterona fetalnih Leydigovih stanica. Epitelni pupoljci pod utjecajem faktora rasta okolnog mezenhima dobivaju lumen, počinju se granati te se pretvaraju u tubuloalveolarne žlijezde, a mezenhim se diferencira u fibromuskularnu stromu (16). Epitelno – mezenhimalna interakcija bitna je za razvoj i funkciju stanica od samog početka razvoja prostate (19).

Funkcija prostate je egzokrina, uglavnom epitelnih stanica u lateralnoj zoni. One stvaraju sekret prostate koji sadrži organske i anorganske spojeve, tvoreći 15 – 30% ejakulata i sudjeluje u muškom fertilitetu, stimulirajući gibljivost i maturaciju spermija (16, 20). Sekret prostate tako sadrži proteine kalikreine iz obitelji serinskih proteaza, poliamin spermin, kiselu fosfatazu i citrat, minerale u tragovima, posebno cink i magnezij, fosfolipide i kolesterol te druge spojeve. Visoka koncentracija cinka u epitelnim stanicama prostate ima višestruku ulogu. Inhibiranjem inicijalnog koraka Krebsovog ciklusa blokira se oksidacija citrata u izocitrat, što dovodi do visokih koncentracija citrata u stanicama, kasnije izvora energije za spermije (20). Cink reverzibilno inhibira funkciju kalikreina, proteolitičkih enzima koji dovode do likvefakcije sjemene tekućine.

Među glavne kalikreine ubraja se i prostata specifični antigen, PSA. Jednolančani je glikoprotein koji se nalazi samo u epitelnim stanicama prostate. Djeluje kao arginin – esteraza s kimotripsinu- i tripsinu – sličnom aktivnošću, razgrađujući agregat semenogelina 1 i 2 te fibronektina, što omogućuje pokretljivost spermija nakon ejakulacije (16, 20, 21). Kodirajući gen za PSA, hKLK3, nalazi se na kromosomu 19, a epidermalni faktor rasta EGF smanjuje, dok androgeni povećavaju sekreciju PSA (22 – 24).

Koncentracija PSA je oko milijun puta viša u sjemenjnoj tekućini te mjeri oko 0,5 – 5 mg/ml, u usporedbi sa serumskom koncentracijom (1 – 4 ng/ml).

U serumu se PSA nalazi u dva oblika, slobodnom i vezanom na  $\alpha 1$  – antikimotripsin i  $\alpha 2$  – makroglobulin. Specifičan za epitelne stanice prostate, koristi se u laboratorijskoj dijagnostici bolesti prostate, primjerice u probiru novih slučajeva karcinoma prostate, praćenju i terapiji.

Unutarstanično nakupljanje cinka i citrata, inhibiciju Krebsovog ciklusa i oslobađanje sekreta prostate reguliraju androgeni steroidni hormoni preko unutarstaničnog androgenog receptora (AR), koji djeluje i kao unutarstanični receptor i ligandom-aktivirani transkripcijski faktor (20). Testosteron se, kao glavni androgeni steroid, pretvara pomoću enzima 5-alfa-reduktaze stanica strome u aktivniji oblik, dihidrotosteron (DHT). Vezanjem testosterona ili DHT-a na AR dolazi do njegove aktivacije, fosforilacije i dimerizacije, vezanja za regulatorne regije ciljnih gena i pokretanja transkripcijske kaskade stvaranja pojedinih proteina, stimulacije metabolizma i proliferacije stanica te sekrecije PSA, prostatične kisele fosfataze i drugih proteina (25 – 27).

## **1.2 Epidemiologija karcinoma prostate**

Zloćudne novotvorine su velik javnozdravstveni problem u Republici Hrvatskoj, kao drugi vodeći uzrok smrti iza kardiovaskularnih bolesti. Prema podacima Biltena Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo o incidenciji karcinoma za 2018. godinu, karcinom prostate je najčešći karcinom u muškaraca (1).

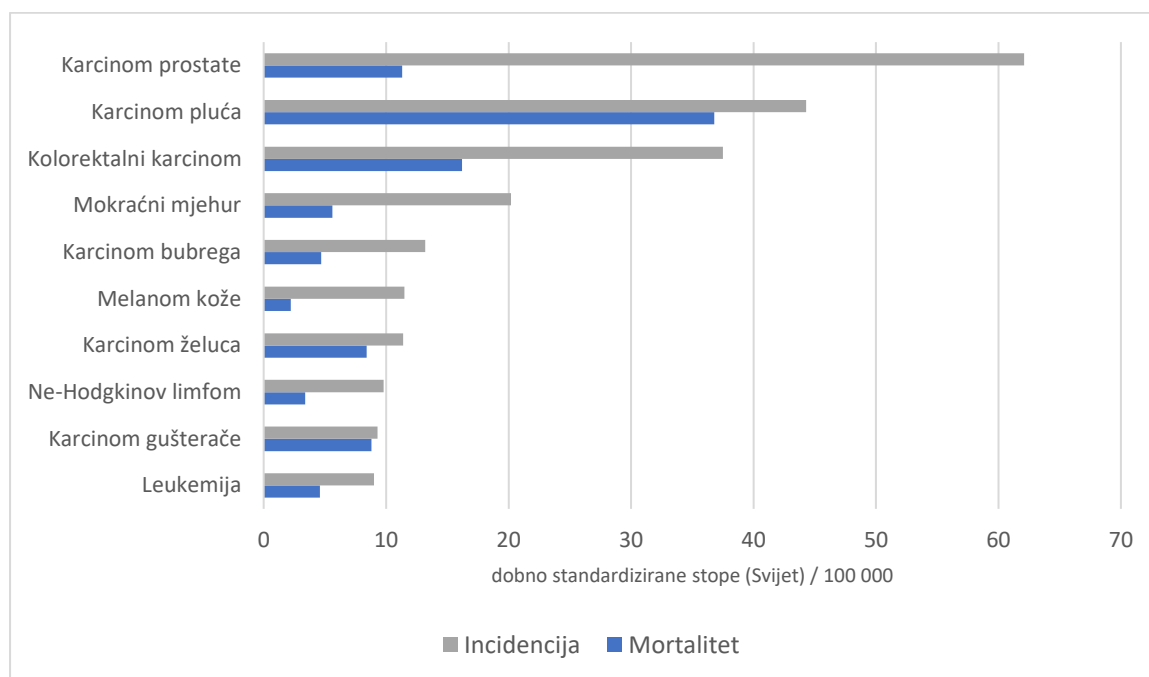
Ukupan broj osoba s novodijagnosticiranim zloćudnim bolestima u 2018. godini, prema posljednje objavljenim podacima Biltena, iznosio je 25623. Od toga je ukupno bilo 13952 muškaraca (54%), uz stopu incidencije za muškarce 706,4/100000 (1).

Najčešće sjelo raka kod muškaraca je karcinom prostate sa 21% oboljelih, kod 2867 muškaraca, uz stopu incidencije 145,2/100000. Stopa incidencije raste s dobi, posebno nakon 60. godine života pa je tako najviša od 65. do 69. godine života, 674/100 000.

Prema podacima za 2018. godinu karcinom prostate je na trećem mjestu mortaliteta od karcinoma u muškaraca, sa 772 umrla pacijenta, nakon karcinoma traheje, bronha i pluća te karcinoma kolona (1).

Karcinom prostate je drugi najčešći karcinom u muškaraca u cijelom svijetu, najčešći je karcinom u razvijenijim zemljama Europe, uz porast incidencije zadnjih desetljeća, zbog sve starije populacije te uvođenja boljih i dostupnijih postupaka za rano otkrivanje karcinoma prostate (primjerice određivanja ukupnog serumskog PSA, transrektalnog ultrazvuka i magnetne rezonancije zdjelice) (Tablica 1) (2).

Tablica 1. Procijenjene dobnostandardizirane stope incidencije i mortaliteta u 2018. godini za muškarce u Europi



Preuzeto sa GLOBOCAN 2018, <http://gco.iarc.fr/>, International Agency for Research on Cancer 2020

Razlike incidencije i mortaliteta između zemalja svijeta mogu se objasniti razlikom u prijavljivanju uzroka smrti, različitoj medicinskoj skrbi, okolišnim i prehranbenim faktorima, kao i genetskoj predispoziciji (28).

Rizični čimbenici obolijevanja od karcinoma prostate mogu biti podijeljeni u dvije grupe, oni promjenjivi i nepromjenjivi. Dob je najkarakterističniji nepromjenjivi rizični faktor, uz jasan porast incidencije karcinoma prostate s dobi (29).

U Sjevernoj Americi, prema podacima *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)* programa Nacionalnog instituta za rak, 0,6% karcinoma prostate dijagnosticira se prije 45. godine života, 9,7% prije 55. godine, a 86% između 55. – 84. godine života. Incidencija u Sjedinjenim Američkim Državama je u periodu 2009. – 2011. uglavnom bez promjene za muškarce između 45. – 54. godine života, s incidencijom 35,7/100000, uz porast na 609 i 769/100000 za muškarce između 65. – 74. i 75. – 84. godine života (30).

Osim dobi, u nepromjenjive čimbenike rizika ubrajaju se i pozitivna obiteljska anamneza, pojedini genetski faktori, primjerice BRCA mutacija (31), kao i pripadnost određenim etničkim identitetima (32).

U promjenjive rizične čimbenike za obolijevanje od karcinoma prostate ubrajaju se povećana tjelesna masa, smanjena tjelesna aktivnost, povećani unos masnoća, konzumiranje alkohola, dijabetes i drugi. Uz povećan rizik od obolijevanja, nalazi se i veći rizik smrtnosti od karcinoma prostate uz povećanu tjelesnu masu, kao i progresija nisko rizičnog karcinoma u tijeku aktivnog praćenja (33 – 36). Smanjena tjelesna aktivnost uz povećan unos kolesterola i alkohola također su promjenjivi rizični čimbenici (37, 38).

### **1.3 Genetika i patologija karcinoma prostate**

Gubitkom regulacije stanične proliferacije, diferencijacije i stanične smrti dolazi do promjene normalne stanice u zloćudnu. Genetskim i epigenetskim promjenama, primjerice genskim oštećenjima, starenjem i okolišnim čimbenicima, dolazi do inicijacije, progresije i metastaziranja karcinoma prostate, a velik broj molekularnih promjena odgovoran je za heterogenost fenotipova karcinoma prostate (39).

Inaktivacija gena metilacijom, mutacije onkogeni i tumor – supresorskih gena te veće delecije i translokacije brojnih gena povezuju se s nastankom karcinoma prostate. Genomskim studijama definirani su geni s čijim se mutacijama veže nastanak karcinoma prostate, primjerice BRCA 1 i 2, CYP 17, ELAC/HPC2, MYC, p53, PTEN, RAS, RNASEL/HPC1, VDR i drugi (40 – 43).

Nasljedne genetske promjene i mutacije u pojedinim genima povezuju se s oko 10 do 15% karcinoma prostate, uključujući mutacije u RNASEL/HPC1, HPC20, i CAPB genima, uz posebnu važnost mutacija BRCA 1 i 2 kao tumor – supresorskim genima, čija mutacija dovodi do grešaka u popravcima zavojnice DNA (44, 45). Mutacijama na genu Xq11-12 kromosoma X, koji kodira androgeni receptor, potiče se rast o androgenu ovisnih i neovisnih tumorskih stanica, uz aktivaciju mutiranog androgenog receptora različitim citokinima i faktorima rasta (46).

U oko 50 – 70% karcinoma prostate nalazi se fuzija 5'-kraja gena TMPRSS2, specifičnog za prostatu i ovisnog o androgenu, sa 3'-krajem gena ETS transkripcijskih faktora. Ova genetska mutacija povezuje se agresivnijim oblikom karcinoma prostate (47, 48).

Epigenetski proces hipermetilacije ugljik citozina u CpG sekvencama povezuje se sa supresijom GSTP1 (glutation S transferaza pi) gena, koji se nalazi u više od 90% karcinoma prostate (49).

Kronična upala uz upalni mikrookoliš može inicirati ili ubrzati karcinogenezu. Stvaranje oksidativnih i dušičnih vrsta vodi u stanične, epigenetske i genetske promjene i oštećenja, dok kronični stanični upalni odgovor podupire angiogenezu i proliferaciju stanica, a okolišni citokini promoviraju dijeljenje stanica i inhibiciju apoptoze (50, 51).

Patohistološka dijagnoza karcinoma prostate postavlja se na materijalu dobivenom biopsijom iglom ili transuretralnom resekcijom prostate.

Biopsija prostate izvodi se iglom od 14 ili 18 G (*Gauge*). Uzima se po 10, 12 ili više uzoraka tkiva te se analizira tračasti uzorak tkiva promjera 0,1 cm, duljine do 3 cm, iz apeksa, središnjih, i lateralnih dijelova prostate (52, 53). Materijal dobiven biopsijom se, nakon prikladne obrade, serijski resecira i boji, a preostali materijal se koristi za imunohistokemijsku analizu (54). Većina karcinoma prostate, oko 70%, nalazi se u perifernoj zoni. U tranzicijskoj zoni nalazi se oko 15 – 20%, a oko 10% tumora smješteno je u centralnoj zoni (52).

U patohistološkim uzorcima najčešće se nalazi acinarni adenokarcinom prostate, u oko 90% primarnih karcinoma prostate. Nastaje iz epitelnih stanica prostate, a patohistološki se nalazi abnormalna arhitektura žlijezde, odsutnost bazalnih stanica, infiltrativni rast te makronukleoli u jezgri stanica. Vidljiva je mucinozna fibroplazija, perineuralna invazija i glomerularizacija (55). Imunohistokemijski, najčešće korišteni biljezi su PSA, prostata specifična kiselina fosfataza (PAP) i alfa-metil-acil-CoA racemaza (AMACR), koji služe u razlikovanju benignih od malignih promjena (56, 57).

Histološki se različiti stupanj diferencijacije karcinoma prostate temelji na kombinaciji žljezdane diferenciranosti i nuklearne atipije, a predloženi su brojni sustavi stupnjevanja. Najzastupljeniji je Gleasonov sustav određivanja diferenciranosti karcinoma prostate, temeljen na arhitekturalnim karakteristikama stanica, a kasnije i nuklearnoj atipiji, predstavljen 1974. godine (58). Karakterizira ga stupnjevanje diferenciranosti adenokarcinoma od 1 do 5, gdje uzorak 1 označuje najbolje diferenciran, a uzorak 5 najslabije diferencirani tumor.

Zbrajanjem najzastupljenijeg i drugog po zastupljenosti Gleasonovog uzorka (primarni i sekundarni histološki oblik u uzorku biopsije) donosi se Gleasonov zbroj. Ako tumor ima samo jedan Gleasonov uzorak, zbroj se dobiva udvostručenjem uzorka. Tako je Gleasonov uzorak



stupnja 1 tumor karakteriziran proliferacijom malih do srednje velikih, gusto zbijenih acinusa, tek blage varijacije oblika, koji ne raste infiltrativno (52, 56).

Najzastupljeniji uzorak je Gleasonov uzorak 3, koji karakteriziraju nepravilne i veće žlijezde, više strome, s jezgrama izraženije atipije. Najslabije diferencirani je Gleasonov uzorak 5, velikih kribriformnih, nakupljenih atipičnih stanica s centralnim nekrozama (52, 56). Gleasonov zbroj manji od 6 upućuje na dobro diferencirane stanice, zbroj veći od 8 na loše diferencirane, a zbroj 7 na srednje diferencirane stanice tumora.

Napretkom tehnologije, kliničkog praćenja te predviđanju kliničkih ishoda, revizije ovog sustava stupnjevanja predložene su u nekoliko navrata (57, 58). Posljednji je prihvaćen modalitet karakteriziran grupiranjem Gleasonovih zbrojeva u stupnjeve (60, 61). Tako Gleasonov zbroj 6 pripada stupnju, odnosno gradusu 1, Gleason zbroj 3 + 4 gradusu 2, Gleason zbroj 4 + 3 gradusu 3, Gleason zbroj 8 gradusnoj grupi 4, a Gleason zbrojevi 9 i 10 u gradusnoj grupi 5 (Tablica 2).

Tablica 2. Gradus grupe karcinoma prostate Međunarodnog društva za urološku patologiju ISUP 2014

Gleasonov zbroj	Gradus grupa
X	Gradusna grupa se ne može odrediti
≤ 6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3)	4
9 - 10	5

Osim najčešćeg patohistološkog nalaza adenokarcinoma prostate, histološki se nalaze i drugi tipovi karcinoma, obično lošije kliničke prognoze (52). Tu se ubrajaju atrofični adenokarcinom, adenokarcinom prostatičnih duktusa, pseudohiperplastični adenokarcinom, adenokarcinom pjenušavih stanica, karcinom tipa 'prstena pečatnjaka', onkocitni adenokarcinom, bazaloidni, adenocistični, i urotelni karcinom, karcinoid te neuroendokrini karcinom.

## 1.4 Klinička slika i konvencionalna dijagnostika karcinoma prostate

Anamnestički, karcinom prostate je u ranim razvojnim fazama često asimptomatski. Bolesnici često nemaju specifične simptome te se dijagnoza postavlja biopsijom prostate nakon nalaza povišenih vrijednosti ukupnog PSA u serumu (62).

Rjeđi je simptomatski karcinom prostate, kod kojeg se u početku razvoja tumora najčešće radi o simptomima poremećaja donjeg urinarnog trakta, poremećajima mikcije i opstruktivnim simptomima.

Kod proširenih karcinoma prostate sa sekundarnim širenjem u koštani sustav javlja se bol. Obiteljska anamneza važna je za predikciju ishoda, a nasljedni genetski poremećaji koji dovode do karcinoma prostate nalaze se u oko 15% karcinoma prostate (44).

Klinički pregled uključuje digitorektalni pregled (DRP), koji uz suvremene oblike rane dijagnostike određivanjem ukupnog serumskog PSA, otkriva tek rjeđe, lokalno uznapredovale karcinome. Tipični nalaz uključuje tvrđi nodus koji se palpira u prostati, što vodi u pozitivan nalaz biopsije prostate u oko 30 – 50% bolesnika (63).

Do prije tridesetak godina dijagnoza karcinoma prostate najčešće se postavljala uz pojavu kliničkih simptoma već uznapredovale bolesti ili patološkim digitorektalnim pregledom, uz petogodišnje preživljenje od oko 70% (64).

Uvođenjem serumskog testiranja prostata specifičnog antigena (PSA test) primijećen je porast incidencije karcinoma prostate uz sve ranije otkrivanje lokaliziranog raka te pad mortaliteta i dulje preživljenje pacijenata s karcinomom prostate (65).

Krajem 1960-ih i početkom 1970-ih godina, kroz napredak imunologije i biokemijske tehnologije, otkriven je prostata specifični antigen, glikoprotein karakterističan i specifičan za epitelne stanice prostate iz obitelji kalikreina, poznat i pod imenima gama-seminoprotein ili kalikrein-3 (66, 67). PSA je 1986. godine odobren od američke Agencije za hranu i lijekove (*Food and Drug Administration*, FDA) kao marker praćenja učinka liječenja pacijenata koji boluju od karcinoma prostate, a 1994. godine i kao dijagnostički tumorski marker, te je jedan od najčešće korištenih tumorskih markera (68 – 70).

PSA sintetiziran u epitelnim stanicama nije tumor-specifičan marker. U serumu zdravih muškaraca nalazi se u koncentraciji 1 do 4 ng/ml, a uredna bazalna membrana stanica i

primjeren sloj bazalnih stanica sprječava utok većih količina PSA u serum. Više vrijednosti PSA u serumu, posebno do 10 ng/ml, osim kod karcinoma, nalaze se i kod benigne hiperplazije prostate (BPH), prostatitisa, ili nakon fizičke manipulacije prostate, primjerice nakon kateterizacije ili cistoskopije (71).

Vrijednost PSA u serumu, ukupni ili „total“ PSA - tPSA - uključuje zbroj slobodnog i vezanog prostata specifičnog antigena u serumu.

Vezani PSA ireverzibilno je kovalentno vezan na  $\alpha$ 1-antikimotripsin (ACT),  $\alpha$ 2-makroglobulin (A2M) i  $\alpha$ 1-proteazni inhibitor (API), dok je slobodni, „free“ PSA - fPSA - nevezan za proteine plazme (72). Slobodni PSA obično čini više od 25% ukupnog PSA, a pad postotka i manji udio fPSA (% fPSA) češći je kod muškaraca s karcinomom prostate. Tako se i omjer slobodnog i vezanog PSA, f:t PSA, može koristiti u probiru pacijenata kod kojih je potrebna biopsija prostate (73).

U procjeni rizika od karcinoma prostate razvijeni su brojni indeksi, testovi rizika, derivati PSA, te detekcija molekularnih formi PSA. Tu se ubraja primjerice i gustoća PSA (engl. *PSA density*), definirana omjerom ukupnog serumskog PSA i volumena prostate. Što je veća gustoća PSA, veći je i rizik od karcinoma prostate. Gustoća PSA veća od 0,15 ng/ml/g smatra se suspektom za karcinom prostate, a više vrijednosti povezane su i s agresivnijim formama tumora (74).

Kinetika PSA također pokazuje prediktivnu vrijednost u razlikovanju benignih i malignih promjena. Varijable kinetike PSA češće se koriste u detekciji povrata bolesti nakon provedenog inicijalnog liječenja, a uključuju brzinu porasta PSA (engl. *PSA velocity*) i vrijeme udvostručenja (engl. *PSA doubling time*).

Brzina porasta PSA je dinamika porasta vrijednosti ukupnog serumskog PSA kroz vrijeme, pa je tako brži porast vrijednosti PSA povezan s karcinomom prostate, posebno  $> 2$  ng/ml/godini, a vrijeme udvostručenja PSA je broj mjeseci u kojem se serumska vrijednost udvostručila (75).

Slobodni PSA nalazi se u nekoliko molekularnih izoformi. Poznate su pro-PSA, BPH-povezani PSA i intaktni slobodni PSA. Dijagnostički test, indeks zdravlja prostate (*Prostate Health Index*, PHI), test je koji uključuje ukupni, slobodni PSA i pro-PSA izoformu, prema jednadžbi  $([-2] \text{proPSA}/\text{free PSA}) \times \sqrt{\text{PSA}}$ . Veća je vjerojatnost karcinoma prostate uz viši ukupni PSA i pro-PSA izoformu, a upotrebom testa smanjuje se broj biopsija prostate (76).

Model četiri kalikreina (4K *score test*), PCA3 urinarni marker povišene ekspresije gena PCA3 povezanog s karcinomom prostate, i SelectMDx test urinarnih biomarkera vezanih za karcinom prostate neki su od dijagnostičkih i prognostičkih testova u detekciji karcinoma prostate (77 – 79).

Odluka o testiranju serumske vrijednosti ukupnog PSA donosi se individualno uz obrazloženje razloga, a preporuča se muškarcima starijim od 50 godina, odnosno starijima od 45 godina s pozitivnom obiteljskom anamnezom (10). Muškarci koji u dobi od 40 godina imaju vrijednost ukupnog serumskog PSA višu od 1 ng/ml, donosno u dobi od 60 godina višu od 2 ng/ml imaju i veći rizik od metastatskog karcinoma prostate i smrti od karcinoma prostate pa se vrijednost PSA treba određivati svake dvije godine. Prema trenutnim smjernicama, provođenje probira u asimptomatskih muškaraca nije opravdano (10).

U daljnjoj obradi bolesti prostate, a nakon uzimanja povijesti bolesti, obiteljske anamneze, kliničkog pregleda, i uz poznatu vrijednost PSA, slijedi analiza morfologije prostate. Vizualizaciju parenhima prostate i okolnih struktura omogućuje transrektalni ultrazvuk, TRUS. Metoda omogućava slikovni prikaz i volumetrijsku analizu prostate i okolnih struktura, biopsiju pod kontrolom ultrazvuka, a i terapijsku opciju fokusiranog ultrazvuka visoke frekvencije (HIFU – *high intensity focused ultrasound*).

Temelji se na odašiljanju ultrazvučnih valova generiranih piezoelektričnim efektom, koji se prolaskom kroz tkiva raspršuju, apsorbiraju ili reflektiraju u sondu frekvencije od 7 do 9 MHz (80).

TRUS metodom karcinom prostate obično se prikazuje kao hipoehogena lezija, ponekad nepravilnog ruba, nešto rjeđe izoehogene strukture (81, 82).

Prema smjernicama Europskog urološkog udruženja iz 2017. godine, TRUS ili DRP suspektna područja potrebno je analizirati ultrazvučno vođenom biopsijom, korištenjem 18 G igle uz periprostaticku anesteziološku blokadu, uz uzimanje 10 do 12 uzoraka obostrano od apeksa do baze prostate, dodatno i iz TRUS ili DRP suspektnih područja (83). Analiza bioptičkih uzoraka prema konsenzusu Međunarodnog društva za urološku patologiju (ISUP) od 2005. i 2014. godine, uključuje prikaz svakog mjesta biopsije, opis diferenciranosti stanica prema Gleasonu, procjenu limfovaskularne i perineuralne invazije ili ekstraprostaticnog širenja (59, 60).

U slučaju negativnog nalaza biopsije, a uz i dalje povišene vrijednosti ukupnog serumskog PSA i suspektan nalaz digitorektalnog pregleda, biopsija se ponavlja najranije nakon šest tjedana (84).

Magnetna rezonancija (MR) je slikovna tehnologija koja omogućuje kontrastni prikaz visoke rezolucije mekih tkiva, kvalitetan prikaz zonalne anatomije prostate i periprostatičkih struktura, kao i jasan prikaz anatomskih odnosa u zdjelici, eventualno ekstrakapsularno širenje karcinoma prostate, infiltraciju seminalnih vezikula i ostalih struktura u zdjelici (85).

Nalaz MR zdjelice može poboljšati detekciju karcinoma prostate u odnosu na transrektalni ultrazvuk, te se koristi u navođenju biopsije prostate uz ranije negativne TRUS – vođene biopsije, za lokalizaciju karcinoma prostate i lokalnu procjenu proširenosti bolesti, kao i nakon provedene terapije za procjenu lokalnog recidiva ili rezidua tumora (86).

Morfološka analiza i opis parenhima prostate te okolnog tkiva u zdjelici analizira se putem T1 i T2 mjerenih slika. Difuzijski mjerene slike, MR spektroskopija, dinamički kontrastni i multiparametrijski MR pružaju nove i detaljnije informacije o procjeni metabolizma tumorskih stanica (87).

Karcinom prostate se na MR zdjelice obično prikazuje kao fokalno područje smanjenog intenziteta signala na T2 mjerenim slikama, sa ili bez vidljivog ekstrakapsularnog širenja, asimetrije i zadebljanja neurovaskularnog snopa, nepravilnih rubova prostate ili nepravilne strukture seminalnih vezikula (88).

U svrhu standardizacije i veće kvalitete akvizicije slike, interpretacije te nalaza multiparametrijske magnetne rezonancije, ustanovljeni su PI-RADS kriteriji - *Prostate Imaging - Reporting and Data System*, verzije 2 iz 2015. godine (89).

Nakon inicijalne pripreme pacijenta preporuča se snimanje standardnih sekvenci uz upotrebu endorektalne zavojnice u magnetnom polju jakosti 1,5 ili 3 T (Tesla), uz analizu anatomije, zonalne raspodjele prostate, opisivanje benignih promjena (benigna hiperplazija prostate, ciste, kalcifikati, upalne promjene, atrofija, fibroza). Evaluacijom T2 sekvenci, difuzijski mjerenih i kontrastom pojačanih sekvenci se pojedinim suspektnim lezijama pridružuje vjerojatnost klinički značajnog karcinoma prostate (89).

Tako je kategorija PI-RADS 1 povezana s vrlo malom vjerojatnošću prisutnosti klinički značajnog karcinoma prostate, dok je PI-RADS 5 vjerojatno prisutan klinički značajan karcinom prostate (89).

U daljnjoj dijagnostici patohistološki dokazanog karcinoma prostate s pripadajućom vrijednosti dediferenciranosti tkiva putem Gleasonovog zbroja i određenog gradusa, potrebno je procijeniti proširenost bolesti (engl. *staging*).

Odluka o procjeni proširenosti bolesti te o odabiru daljnjih dijagnostičkih metoda ovisi o Gleasonovom zbroju, komorbiditetima, terapijskim mogućnostima te kliničkim parametrima svakog pojedinog bolesnika (83).

Prema Europskom društvu urologa (EAU), pacijentima se pridružuje niski, srednji ili visoki rizik za proširenu bolest (Tablica 3), a slični su stratifikacija rizika te daljnji plan dijagnostike preporučeni i prema američkoj Nacionalnoj sveobuhvatnoj mreži za rak (NCCN, engl. *National Comprehensive Cancer Network*) (Tablica 4) (91, 92).

Tablica 3. EAU rizične grupe za povrat bolesti i lokalno prošireni karcinom prostate

Niski rizik	Srednji rizik	Visoki rizik	
PSA < 10 ng/ml	PSA 10 – 20 ng/ml	PSA > 20 ng/ml	Bilo koji PSA
i GS < 7	ili GS 7	ili GS > 7	Bilo koji GS
cT1-2s	ili cT2b	ili cT2c	cT3-4 ili cN+
Lokalizirana bolest	Lokalizirana bolest	Lokalizirana bolest	Lokalno proširena bolest
GS – Gleasonov zbroj, PSA – prostata specifični antigen			

Tablica 4. Inicijalna stratifikacija rizika i procjena proširenosti bolesti za klinički lokaliziranu bolest prema NCCN Smjernicama Verzija 2.2020. - Karcinom prostate

RIZIK	Kliničke / Patohistološke karakteristike		Slikovne pretrage	Testiranje na nasljedne oblike bolesti	Molekularna / Biomarkerska Analiza Tumora	
Vrlo nizak	Prisutno sve navedeno: T1c Gradus grupa 1 PSA < 10 ng/ml Manje od 3 fragmenata biopsije pozitivno, ≤ 50% karcinoma u svakom fragmentu Gustoća PSA < 0,15 ng/ml/g		Nisu indicirane	Preporuča se uz pozitivnu obiteljsku anamnezu ili intraduktalnu/kribriformnu histologiju	Nije indicirana	
Nizak	Sve navedeno, a ne kvalificira se za skupinu vrlo niskog rizika: T1-T2a Gradus grupa 1 PSA < 10 ng/ml		Nisu indicirane	Preporuča se uz pozitivnu obiteljsku anamnezu ili intraduktalnu/kribriformnu histologiju	Ako je vjerojatnost preživljenja ≥10 g	
Srednji	Prisutno sve navedeno: Nema visokorizičnih karakteristika  Nema jako visokorizičnih karakteristika  Prisutan jedan od srednjerizičnih čimbenika: T2b-T2c Gradus grupa 2 ili 3 PSA 10-20 ng/ml	Povoljni srednjerizični	Prisutno sve navedeno: 1 čimbenik rizika Gradus grupa 1 ili 2 50% pozitivnih uzoraka biopsije	Scintigrafija kostiju nije indicirana za primarnu procjenu proširenosti bolesti Slikovni prikaz abdomena i zdjelice se preporuča uz >10% vjerojatnost zahvaćenosti limfnih čvorova Ako se nalaze regionalne ili udaljene metastaze	Preporuča se uz pozitivnu obiteljsku anamnezu ili intraduktalnu/kribriformnu histologiju	Ako je vjerojatnost preživljenja ≥10 g
		Nepovoljni srednjerizični	Prisutan jedan ili više faktora: 2 ili 3 čimbenika rizika Gradus grupa 3	Scintigrafija kostiju se preporuča uz T2 i PSA >10 ng/ml Slikovni prikaz	Preporuča se uz pozitivnu obiteljsku anamnezu ili intraduktalnu/kribriformnu histologiju	Ako je vjerojatnost preživljenja ≥ 10 g

			≥50% pozitivnih uzoraka biopsije	abdomena i zdjelice se preporuča uz >10% vjerojatnost zahvaćenosti limfnih čvorova Ako se nalaze regionalne ili udaljene metastaze		
Visok	Nema vrlo visokorizičnih karakteristika uz barem jedan čimbenik visokog rizika: T3a ILI Gradus grupa 4 ili 5 ILI PSA > 20 ng/ml			Scintigrafija kostiju se preporuča Slikovni prikaz abdomena i zdjelice se preporuča uz >10% vjerojatnost zahvaćenosti limfnih čvorova Ako se nalaze regionalne ili udaljene metastaze	Preporuča se	Ako je vjerojatnost preživljenja ≥10 g
Vrlo visok	Prisutan barem jedan čimbenik: T3b-T4 Primarni Gleasonov uzorak 5 2 – 3 visokorizična faktora >4 uzorka biopsije Gradus grupe 4 ili 5			Scintigrafija kostiju se preporuča Slikovni prikaz abdomena i zdjelice se preporuča uz >10% vjerojatnost zahvaćenosti limfnih čvorova Ako se nalaze regionalne ili udaljene metastaze	Preporuča se	Bez rutinske preporuke



Prema kriterijima vrijednosti PSA, Gleasonovog zbroja te rizika za proširenu bolest, odabire se najkvalitetnija dodatna morfološka dijagnostička obrada radi utvrđivanja TNM stadija (83, 90, 91, 92).

TNM klasifikacija široko je prihvaćen sustav klasifikacije proširenosti karcinoma koji opisuje veličinu primarnog tumora (T), zahvaćenost lokoregionalnih limfnih čvorova (N) i prisutnost udaljenih metastaza (M), opisana u priručniku Američkog zajedničkog odbora za rak, AJCC – *American Joint Committee on Cancer* (93) i prikazana u Tablici 5.

Tablica 5. TNM klasifikacija karcinoma prostate prema AJCC, 8. izdanje, 2017.

<p><b>Primarni tumor</b></p> <p><b>Klinički (T)</b></p> <p>Tx – primarni se tumor ne može otkriti</p> <p>T0 – nema znakova primarnog tumora</p> <p>T1 – klinički neprimjetan tumor bilo palpacijom ili slikovnim dijagnostičkim pretragama</p> <p>    T1a – slučajan nalaz tumora u 5% reseciranog tkiva ili manje</p> <p>    T1b – slučajan nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva</p> <p>    T1c – tumor dijagnosticiran pomoću biopsije iglom (zbog povišene vrijednosti PSA)</p> <p>T2 – tumor je ograničen na prostatu*</p> <p>    T2a – tumor obuhvaća polovinu jednog režnja ili manje</p> <p>    T2b – tumor obuhvaća više od polovine jednog režnja, ali ne oba režnja</p> <p>    T2c – tumor obuhvaća oba režnja</p> <p>T3 – tumor proširen izvan kapsule prostate**</p> <p>    T3a – izvankapsularna proširenost (jednostrana ili obostrana)</p> <p>    T3b – tumor proširen na sjemene mjehuriće</p> <p>T4 – tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture osim sjemenskih mjehurića: mokraćni mjehur, mišiće levatore i/ili zdjelične stijenke</p> <p><b>Patološki (pT)***</b></p> <p>pT2 – tumor je ograničen na prostatu</p> <p>pT3 – izvanprostatičko širenje</p> <p>    T3a – izvanprostatičko širenje ili mikroskopska infiltracija vrata mjehura****</p> <p>    T3b – infiltracija sjemenskih mjehurića</p> <p>pT4 – infiltracija mjehura, rektuma</p>
<p><b>Regionalni limfni čvorovi</b></p> <p><b>Klinički (N)</b></p> <p>Nx – prisutnost presadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se utvrditi</p> <p>N0 – nema presadnica u regionalne limfne čvorove</p> <p>N1 – presadnice u regionalne limfne čvorove</p> <p><b>Patološki (pN)</b></p> <p>Nx – regionalni limfni čvorovi nisu pregledani</p> <p>N0 – nema pozitivnih regionalnih čvorova</p> <p>N1 – presadnice u regionalne limfne čvorove</p>
<p><b>Udaljene metastaze (M)*****</b></p> <p>M0 – nema udaljenih presadnica</p> <p>M1 – prisutne su udaljene presadnice</p> <p>    M1a – u neregionalne limfne čvorove</p> <p>    M1b – u kost(i)</p> <p>    M1c – u ostala sjela s koštanim presadnicama ili bez njih</p>
<p>* Tumor nađen biopsijom u jednom ili oba režnja, ali je nepalpabilan ili se ne može vizualizirati dijagnostičkim pretragama, klasificira se kao T1c</p> <p>** Tumor koji infiltrira apeks prostate ili prostatičnu kapsulu (ali ne izvan nje) klasificira se kao T2, a ne T3.</p> <p>*** Ne postoji patološka T1c-klasifikacija</p> <p>**** Pozitivan kirurški rub treba biti obilježen oznakom R1 (ostatna mikroskopska bolest).</p> <p>***** Kad je prisutno više od jedne presadnice, klasificiramo prema najraširenijoj</p>

Vrlo nisko i nisko rizičnim pacijentima daljnja dijagnostička obrada nije potrebna, dok se ostalim pacijentima preporuča snimiti MSCT abdomena i zdjelice, uz MR zdjelice, kao konvencionalne slikovne metode.

MSCT abdomena i zdjelice (engl. *multislice computed tomography*) je radiološka dijagnostička metoda, kojom se korištenjem rendgenskih X zraka kroz brojne kutove snimanja dobiva tomografski presjek željenog objekta. Stvara se kvalitetna snimka visoke prostorne rezolucije u kratkom vremenu.

MSCT se koristi u detekciji širenja karcinoma prostate u limfne čvorove abdomena i zdjelice, visceralne organe i snimkom obuhvaćeni koštani sustav (94).

Karcinom prostate obično slijedi drenažu limfe iz prostate pa se širi u zdjelčne limfne čvorove, opturatorne, unutarne, vanjske i zajedničke ilijačne, a zatim u retroperitonealne limfne čvorove lumbalnih regija (95). Limfni čvorovi abdomena i zdjelice mogu biti povećani kod upalnih stanja i kod infiltracije karcinomom, a suspektni su ovalni limfni čvorovi kraćeg promjera većeg od 1 cm ili okrugli limfni čvorovi kraćeg promjera većeg od 0,8 cm (96).

Koštane metastaze karcinoma prostate obično su osteoblastične, u oko 80%, osteolitične u 5%, i miješane u oko 15% slučajeva, a hematogeno sekundarno širenje karcinoma prostate nalazi se i u parenhim pluća, jetre, u pleuru te u nadbubrežne žlijezde (97).

Nuklearno-medicinske metode karakteristične su i specifične zbog istodobnog pružanja morfoloških i funkcijskih informacija o ispitanom organu ili organskom sustavu (98). Razlike biodistribucije pojedinih radiofarmaka, odnosno medicinskih pripravaka radioaktivnih izotopa udruženih s određenim kemijskim spojevima, omogućuju uvid u metaboličke procese na staničnoj razini.

Scintigrafija je nuklearno-medicinska dijagnostička slikovna metoda kojom se pomoću gama kamere snima raspodjela radiofarmaka u tijelu. Gama zraka apliciranog radioizotopa emitira se iz subjekta i prolazi otvore kolimatora, olovne ploče koja dopušta prolaz samo okomitih gama zraka. Propuštene gama zrake dolaze do kristala detektora gama kamere, kristala natrij jodida aktiviranog talijem (NaI(Tl)), gdje uzrokuju scintilaciju, emisiju svjetla valne duljine na granici vidljivog spektra u plavom dijelu, a čija se emisija detektira katodama fotomultiplikatora. Fotomultiplikatorske cijevi pojačavaju primljeni signal, koji se zatim pohranjuje i analizira kompjutorskim sustavima i prezentira za daljnju evaluaciju i kvantifikaciju.

Gama kamere mogu pružiti planarnu, dvodimenzijsku snimku objekta statičkim snimanjem, ili tomografsku trodimenzionalnu snimku skupljanjem podataka kruženjem oko objekta – jednofotonsku emisijsku kompjutoriziranu tomografiju (SPECT, engl. *single photon emission computed tomography*).

Modernim sustavima gama kamera koje uključuju i niskodozni CT, omogućena je anatomska lokalizacija lezija i korekcija atenuacije gama zraka fuzioniranjem snimki SPECT snimanja i CT presjeka - jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija udružena s kompjutoriziranom tomografijom (SPECT/CT). Konvencionalne nuklearno-medicinske metode u inicijalnoj procjeni proširenosti karcinoma prostate najčešće prikazuju biodistribuciju radiofarmaka Tc-99m-MDP u koštanom sustavu radi dijagnostike pojačane koštane pregradnje kod osteoblastičnog sekundarnog širenja karcinoma prostate u koštani sustav (99). Tehnecij-99m jedan je od najčešće korištenih radioizotopa, umjetno stvoren element koji se svojim svojstvima približava idealnom radionuklidu, kratkog fizikalnog poluvremena raspada od 6 h, monokromatskog gama zračenja energije 140 keV, uz relativno jednostavnu produkciju kroz Mo-99m/Tc-99m generator (100). Tc-99m obilježen s metilen-difosfonatom (MDP), adsorbira se na površinu kristala hidroksiapatita koštanog sustava, intenzivnije kod veće prokrvljenosti, metaboličke aktivnosti, propusnosti kapilara, odnosno patološke koštane pregradnje.

Karcinom prostate s primarno osteoblastičnim hematogenim metastazama u koštani sustav u visokom postotku prikazuje se patološkim metabolizmom Tc-99m-MDP (101). Scintigrafski, sekundarno širenje karcinoma prostate može se prikazati kao fokalna lezija, multipla područja ili difuzna zahvaćenost koštanog sustava, ili rjeđe, kao posljedica smanjenog nakupljanja radiofarmaka, „hladna“ zona oslabljenog nakupljanja radiofarmaka u litičkim lezijama koštanog sustava (99). Scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP u primarnoj procjeni proširenosti karcinoma prostate obično se koristi kod pacijenata uz vrijednost ukupnog serumskog PSA > 10 ng/ml, uz stadij bolesti T2 i viši, ili uz gradusnu skupinu 3 i višu (83, 92).

## 1.5 Pozitronska emisijska tomografija u dijagnostici karcinoma prostate

Pozitronska emisijska tomografija s kompjutoriziranom tomografijom (PET/CT, engl. *positron emission tomography/computed tomography*) moderna je nuklearno-medicinska metoda koja omogućuje prikaz metaboličke aktivnosti stanica usko povezane s anatomskim, morfološkim podacima organa i organskih sustava (98).

Koriste se ciklotronski proizvedeni pozitronski emiteri, radioizotopi kratkog poluvremena raspada, primjerice F-18 (109,8 min) i C-11 (20,3 min), koji pozitronskim raspadom emitiraju positrone, čestice jednake mase, ali suprotnog naboja elektronima. One se sudaraju s blisko smještenim elektronima i anihiliraju, pri čemu nastaju dva fotona odbijena pod kutom od 180°, energije svaki po 511 keV (98). Fotone detektiraju blokovi prstenasto postavljenih detektora kamere unutar nekoliko nanosekundi, najčešće građenih od kristala bizmutova germanata (BGO), lutecijeva oksidortosilikata (LSO) ili gadolinijeva ortosilikata (GSO).

Doseg pozitrona u tkivu prije anihilacije s elektronom ograničava rezoluciju PET kamere na oko 4 mm. Napretkom tehnologije, fuzija slika s mapom koeficijenata atenuacije signala podacima dobivenim kompjutoriziranom tomografijom (CT), omogućuje korekciju atenuacije PET signala i točnu anatomsku lokalizaciju metabolički aktivnih lezija (98). Postignuta bolja rezolucija i osjetljivost omogućuje i kvantifikaciju nakupljanja radiofarmaka u određenoj zoni interesa, pomoću SUV vrijednosti. Standardizirana vrijednost nakupljanja (SUV, engl. *standardized uptake value*), brojčani je podatak koji uzima u obzir ukupnu injiciranu aktivnost, vrijeme injiciranja, masu ispitanika, visinu i površinu bolesnikova tijela (98).

Fluor-18 je ciklotronski izotop poluvremena raspada 109,8 min, koji emitira pozitron maksimalne energije  $E_{\beta^+max}$  0,63 MeV, dosega u mekim čestima oko 2,4 mm.

Najčešće primjenjivani pozitronski radiofarmak u redovnoj kliničkoj upotrebi je F-18-fluorodeoksiglukoz (FDG), koji oslikava pojačanu metaboličku aktivnost stanica hiperekspresijom staničnih transportnih proteina GLUT 1 – 14. Analog glukoze FDG prikazuje stanice s ubrzanom glikolizom, vrlo čestom kod karcinoma, ali rjeđe prisutnom kod stanica karcinoma prostate (102).

Iako vrlo često primjenjivan u dijagnostici onkoloških i neonkoloških dijagnoza, F-18-FDG je kod karcinoma prostate relativno niske osjetljivosti (103). U procjeni proširenosti karcinoma prostate u koštani sustav, visoku osjetljivost i točnost pokazuje PET/CT snimljen s F-18-

fluoridom (F-18-NaF), pozitronskim emiterom koji se kemisorpcijom ugrađuje u hidroksiapatit, veže visokom specifičnošću na mjestima stvaranja nove kosti i prikazuje osteoblastičnu aktivnost. Fuzijom s tomogramima kompjutorizirane tomografije, omogućuje anatomske točnije i osjetljivije lokalizacije koštanih metastaza u odnosu na scintigrafiju koštanog sustava s Tc-99m-MDP-om, uz mogućnost semikvantifikacije kroz određivanje SUV vrijednosti (104).

U detekciji proširenosti visokorizičnog karcinoma prostate, i češće povrata bolesti, a u svrhu procjene eventualne proširenosti bolesti ne samo u koštani sustav, nego i u limfne čvorove te parenhimske organe, koristi se PET/CT s radiofarmacima koji prikazuju metabolizam lipida, masnih kiselina i proteina staničnih membrana, primjerice acetat obilježen s ugljikom C-11 ili fluorom F-18, ili kolin obilježen s C-11 i F-18 izotopima.

Radiofarmaci obilježeni s C-11 nešto su rjeđi zbog kratkog poluvremena raspada C-11 od 20 minuta, što zahtijeva i ciklotronsku proizvodnju u blizini PET centra (105). Acetat je jednostavan metabolit koji se lako transportira kroz staničnu membranu te je povezan sa sintezom fosfolipida staničnih membrana, ubrzanom i povećanom u stanicama karcinoma prostate.

U nuklearno-medicinskoj dijagnostici karcinoma prostate, primarnoj procjeni proširenosti kod pojedinih pacijenata te češće u detekciji biokemijskog povrata bolesti, koristi se PET/CT s F-18-kolinom. Kolin je jedna od osnovnih sastavnica fosfolipida staničnih membrana.

Zbog ubrzanog metabolizma stanica karcinoma, povećane sinteze lipida te hiperekspresije enzima kolin-kinaze, dolazi do povećanog nakupljanja kolina obilježenog s C-11 ili F-18, putem kolin-transportera te povećane fosforilacije enzimom kolin-kinazom (106).

Tako se u Kennedyjevom metaboličkom putu kolin fosforilira u fosfatidilkolin staničnih membrana (107).

C-11-kolin pokazuje brzi klirens iz krvi, visoku koncentraciju nakupljanja u stanicama prostate uz difuzno nakupljanje u parenhimu jetre i relativno slabiju ekskreciju urinarnim traktom, no zahtijeva blisko smještenu adekvatnu ciklotronsku proizvodnju.

F-18-fluorokolin se fiziološki nakuplja u žljezdanim organima, jetri, gušterači, žlijezdama slinovnicama, a eliminira se mokraćnim sustavom (106).

Razvijeni su i drugi radiofarmaci s ciljem detekcije drugih karakterističnih molekula i biokemijskih puteva, specifičnih za primarnu procjenu proširenosti karcinoma prostate kod visokorizičnih pacijenata s većom vjerojatnošću inicijalne zahvaćenosti limfnih čvorova ili koštanog sustava, i češće u detekciji relapsa bolesti nakon provedenog primarnog liječenja (8, 108).

Sintetski analog amino kiseline, 1-amino-3-fluor-F-18-fluorociklobutan-1-karboksilna kiselina, F-18-FACBC, supstrat je za stanične transportere vezane uz stanične membrane L i ASC klase, primjerice LAT1 i ASCT2, koji pokazuju povećanu ekspresiju u stanicama karcinoma prostate. Fluciklovin ili F-18-FACBC karakterizira niska ekskrecija mokraćnim sustavom, kao i nespecifično nakupljanje u benignim upalnim bolestima prostate (108, 109). Prostata specifični transmembranski antigen (PSMA) pripada u skupinu glutamat karboksipeptidaza tip II te se kao transmembranski glikoprotein fiziološki nalazi i u citoplazmi ili apikalno u epitelnim stanicama prostate. U zloćudnoj transformaciji u stanicama karcinoma prostate dolazi do visoke ekspresije ovog transmembranskog glikoproteina. Razvijeno je više radioaktivnim izotopima obilježenih molekula, PSMA inhibitora, koji vezanjem na ekstracelularnu domenu PSMA molekule dovode do internalizacije antigen-antitijelo kompleksa, omogućavajući veću osjetljivost i kvalitetu snimki. Najčešća je molekula inhibitor PSMA Glu-NH-CO-NH-Lys(Ahx)-HBED-CC ili PSMA-HBED-CC, odnosno PSMA-11, vezana za radioizotop Ga-68 (110, 111). Galij-68 (Ga-68) je pozitronski izotop dobiven raspadom iz Ge-68/Ga-68 generatora, poluvremena raspada 67,63 min, energije  $E_{\beta^+} + 1,9 \text{ MeV}$  (112). Niskomolekularni inhibitor PSMA novije generacije je F-18 radioizotop, duljeg poluvremena raspada, vezan za N-[N-[(S)-1,3-dikarboksipropil]karbamoil]-4-F-18-fluorobenzil-L-cistein, F-18-DCFBC. Intenzivno i brzo nakupljanje radiofarmaka uz klirens iz neciljnih lokalizacija može koristiti u detekciji primarnog karcinoma prostate (113). Intenzivno nakupljanje radiofarmaka u tumorskim stanicama uz nisku pozadinsku aktivnost pokazuje i niskomolekularni inhibitor PSMA druge generacije, 2-(3-{1-karboksi-5-[(6-[F-18]fluoropiridin-3-karbonil)-amino]-pencil}-ureido)-pentanedioična kiselina, F-18-DCFPyL (114).

U razvoju i kliničkim istraživanjima su i spojevi gama emitera, Tc-99m i I-123, kojima bi bilo moguće detektirati nakupljanje radiofarmaka u prostati, kao i širenje karcinoma prostate u limfnim čvorovima, koštanom sustavu i visceralnim organima, pomoću šire dostupnih gama kamera, uz SPECT i SPECT/CT sustave (115, 116).

## 1.6 Liječenje karcinoma prostate

Provedenim dijagnostičkim metodama, uz poznate inicijalne parametre bolesti, vrijednost ukupnog serumskog PSA, gradusa bolesti i kliničkog stadija bolesti, moguće je grupirati pojedine slučajeve u rizične skupine prema kojima se odabire daljnji terapijski postupak. Plan liječenja donosi multidisciplinarni tim urologa, radiologa, patologa i onkologa (10).

Kod bolesnika s vrlo niskim i niskim rizikom, kliničkog stadija T1 ili T2a, PSA nižeg od 10 ng/ml, Gleasonovog zbroja 6 i nižeg, uz odsutnost pojedinih agresivnijih tumorskih karakteristika (limfovaskularne invazije, sarkomatoidnog karcinoma, sitnostaničnog ili intraduktalnog karcinoma) terapijske opcije su aktivan nadzor (engl. *active surveillance*) i pažljivo čekanje (engl. *watchful waiting*) (10, 83).

Kod bolesnika s očekivanim trajanjem života duljim od deset godina opravdan pristup je aktivan nadzor koji uključuje određivanje ukupnog PSA u serumu svakih 6 mjeseci, ponavljanje DRP-a svakih 12 mjeseci, ponavljanje biopsije prostate svake 1 – 2 godine, uz multiparametrijski MR zdjelice kod rasta PSA, a negativnu biopsiju (10).

Pažljivo čekanje terapijska je opcija koja se primjenjuje kod bolesnika s očekivanim trajanjem života kraćim od deset godina uz procijenjeni vrlo niski ili niski rizik primarne bolesti, a podrazumijeva praćenje tijeka bolesti do pojave simptoma, nakon čega se pristupa liječenju.

Klinički lokalizirani karcinom prostate do kliničkog stadija T3 bolesti zahtijeva lokalno radikalno liječenje, uzimajući u obzir i komorbiditete pojedinog bolesnika, mogućnost provedbe liječenja i očekivane nuspojave (10). Kod bolesnika s lokaliziranim karcinomom prostate i očekivanim trajanjem života duljim od deset godina, a kod kojih je moguće prostatu ukloniti u cijelosti, terapija izbora je radikalna prostatektomija (10, 92).

Radikalna prostatektomija uključuje otklanjanje prostate u cijelosti, resekciju sjemenih vezikula i okolnog masnog tkiva, kako bi se osigurao tumorski negativan resekcijski rub. Razlikujemo otvorenu, laparoskopsku i robotički potpomognutu radikalnu prostatektomiju (10, 117). Nisu nađene značajne razlike onkološke kontrole bolesti i kasnije komplikacije između otvorene, laparoskopske ili robotički potpomognute prostatektomije, uz ipak nešto manje izraženu perioperativnu bol i brži oporavak kod robotički potpomognute prostatektomije (83). Korištenjem nomograma i procjenom rizika zahvaćenosti limfnih čvorova koji je viši od 5%, preporuča se učiniti i proširena zdjelčna limfadenektomija. Ona uključuje odstranjivanje



limfnih čvorova uz vanjske ilijačne arterije i vene, resekciju opturatornih limfnih čvorova i čvorova uz unutarnje ilijačne arterije. Od najčešćih nuspojava nakon radikalne prostatektomije javljaju se postoperativna inkontinencija i erektilna disfunkcija (83, 119). Kod pacijenata s patohistološki dokazanim tumorski pozitivnim resekcijskim rubom i/ili širenjem bolesti izvan prostate (pT3-4), kao i kod pacijenata nakon operativnog zahvata s tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima (pN1), provodi se i adjuvantna radioterapija radi kvalitetnije lokalne kontrole bolesti (10, 83).

Radikalna radioterapija ravnopravan je postupak radikalnoj prostatektomiji u liječenju klinički lokaliziranog karcinoma prostate, uzimajući u obzir komorbiditete i odabir terapije prema mogućnosti adekvatne provedbe i očekivanih komplikacija (120).

Zlatni standard u radioterapiji vanjskim snopovima zračenja (EBRT, engl. *external beam radiation therapy*) provodi se snopovima promjenjivog intenziteta (IMRT, engl. *intensity-modulated radiation therapy*), uz svakodnevno slikovno navođenje (IGRT, engl. *image-guided radiation therapy*). Primjenjuju se eskalirajuće doze zračenja, optimalno u rasponu od 75 do 80 Gy, provedene u do 40 frakcija.

IGRT koristi ispravno pozicioniranje praćenjem markera putem CT-a, MR-a ili eventualno PET snimki (10, 83). Karcinom prostate kao biološki heterogen tumor, osjetljiv je i na različitu dozu po frakciji u nižem ukupnom broju frakcija, odnosno hipofrakcioniranje doze. Tako je primjerice 60 Gy u 20 frakcija jednako učinkovito kao 74 Gy u 37 frakcija (121), uz uvjet provođenja radioterapije snopovima promjenjivog intenziteta i slikovno navođenje. Mogućnost stereotaksijske tehnike (SBRT, stereotaksijska radioterapija tijela, engl. *stereotactic body radiation therapy*; SART, stereotaksijska ablativna radioterapija, engl. *stereotactic ablative radiotherapy*) omogućuje i ekstremno hipofrakcionirano zračenje od 35 Gy u 5 frakcija (122).

Klinički ciljni volumen (CTV, engl. *clinical target volume*), kao područje ozračivanja detektirano morfološkim metodama i detaljno isplanirano u planu zračenja, uključuje prostatu i sjemene mjehuriće, uz dodatni rubni volumen plana (PTV, engl. *planning target volume*) koji dopušta diskretne pomake pacijenta ili varijacije u namještaju pacijenta pod uređajima za radioterapiju, jer je detekcija samog tumora prostate (GTV, engl. *gross tumor volume*) konvencionalnim morfološkim metodama otežana.

Visoki linearni prijenos energije (LET, engl. *high linear energy transfer*) pojedinih fotona ili rjeđe, nabijenih čestica, uzrokuje ionizaciju atoma, razbijanje dvostruke zavojnice DNA,

ionizaciju molekula vode i stvaranje hidroksilnih radikala, čime dolazi do uništavanja stanica karcinoma prostate (123).

Nuspojave nakon radioterapije karcinoma prostate mogu biti rane, do 6 mjeseci nakon početka zračenja, koje mogu uključivati simptome akutnog proktitisa, proljeva, krvarenja, te opstruktivnih i iritativnih urinarnih simptoma, zatim lokalni eritem kože, suha deskvamacija ili umor (124). Nešto su češće kasne nuspojave, također gastrointestinalnog i genitourinarnog sustava, a uključuju perzistentni proktitis, krvarenje, anemiju, dizuriju ili lokaliziranu fibrozu (124).

Osim radioterapije vanjskim snopovima, koristi se i brahiterapija, niskodozna lokalna terapija koja se provodi intraprostatickom implantacijom trajnih izvora zračenja, joda-125 (I-125), paladija-103 (Pd-103) ili privremenom implantacijom izvora velike brzine doze, primjerice iridija-192, Ir-192 (125).

Prema inicijalnoj procjeni rizika, kod pojedinih je pacijenata potrebno liječenje androgenom deprivacijskom terapijom (10, 83, 92). Tako se pacijenata s tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima (pN1), detektiranim nakon prostatektomije, uz lokalnu dodatnu radioterapiju preostalih zdjeličnih limfnih čvorova te ležišta prostate uz adjuvantnu hormonsku terapiju u trajanju 24 – 36 mjeseci (10, 92).

Adjuvantna hormonska terapija provodi se i kod pacijenata nepovoljne podskupine srednjeg rizika prije, tijekom ili nakon lokalne radioterapije tijekom 6 mjeseci, a kod pacijenata visokog rizika nakon lokalne radioterapije tijekom 24 – 36 mjeseci (10, 92). Liječenje pacijenata s lokalno uznapredovalim ili regionalno proširenim karcinomom prostate (T3b-4N0-1M0), nakon lokalne terapije, najčešće radioterapije, zahtijeva neoadjuvantnu, konkomitantnu i adjuvantnu hormonsku terapiju tijekom 24 – 36 mjeseci, a s kojom se započinje barem 3 mjeseca prije početka EBRT (10, 92, 126).

Hormonska terapija jedna je od osnovnih načina liječenja karcinoma prostate, još od izvještaja Hugginsa i Hodgesa iz 1941. godine, kada je opisana povezanost između androgena i rasta karcinoma prostate. Daljnjim istraživanjima otkriven je androgeni receptor (AR), steroidni, hormonski ovisan receptor iz obitelji transkripcijskih faktora. Najčešći androgen, odnosno muški spolni hormon koji cirkulira plazmom, je testosteron sintetiziran u testisima, koji se putem enzima 5 $\alpha$ -reduktaze pretvara u dihidrotestosteron (DHT). I testosteron i DHT su ligandi za AR, DHT većeg afiniteta i do 10 puta veće biološke aktivnosti.

Vežanjem testosterona ili DHT za AR, receptor prolazi konformacijsku promjenu, dimerizira se, translocira u jezgru stanice, gdje aktivira transkripciju pojedinih gena, a može aktivirati pojedine kinaze, kao i receptor epidermalnog faktora rasta.

Karcinomskom promjenom aktivacije normalnih staničnih signalnih puteva dolazi do hiperekspresije pojedinih gena, tumorigeneze, gubitka stanične kontrole i apoptoze te nekontrolirane proliferacije stanica. Testosteron je glavni androgen, anabolički steroid, u serumu muškaraca, čija je sinteza iz kolesterola regulirana pomoću osi hipotalamus - hipofiza - testis. Kod niskih razina testosterona, hipotalamus luči LHRH, gonadotropin-oslobađajući hormon, koji stimulira hipofizu na lučenje FSH i LH, folikul-stimulirajućeg hormona i luteinizirajućeg hormona. Oni reguliraju Leydigove stanice testisa i sintezu testosterona. Taj put negativne povratne sprege od terapijskog je učinka u korištenju androgen-deprivacijske terapije (127, 128).

LHRH agonisti su sintetički spojevi slične strukture kao LHRH iz hipotalamusa, koji kroz prvi tjedan korištenja i dalje stimuliraju lučenje gonadotropina FSH i LH, time i testosterona, a zatim dolazi do potpunog prestanka lučenja LH i testosterona, tj. prestanka stvaranja testosterona u testisima. Od LHRH agonista poznati su goserelin, leuprolid i triptorelin. Osim agonista, poznati su i LHRH antagonisti, primjerice degareliks, koji pak ne uzrokuje inicijalni porast LH s posljedičnim rastom testosterona. Početni rast testosterona može uzrokovati bolove u kostima i pogoršanje uroopstrukcije (126, 129). Ciljano kompetitivno inhibiranje vezanja androgena na androgeni receptor funkcija je antiandrogena, koji tako snižavaju koncentraciju dihidrotestosterona, čime dolazi do inaktiviranja povratne sprege hipotalamus-hipofiza-testis. Dolazi do povećanja koncentracije LH, FSH i testosterona tako da se antiandrogeni redovno ne koriste u monoterapiji. Prednost njihovog korištenja je u izostanku kardiovaskularnih komplikacija. Razlikujemo steroidne i nesteroidne antiandrogene. Nesteroidni antiandrogeni uključuju flutamid, nilutamid i bikalutamid, uz razliku u selektivnosti. Tako flutamid, kao prvi dostupni antiandrogen, može uzrokovati ginekomastiju i gastrointestinalne tegobe, a bikalutamid karakterizira visok stupanj selektivnosti za periferna ciljna tkiva. Steroidni antiandrogen je ciproteron-acetat, sintetički proizvod koji dovodi i do parcijalne supresije LH, te periferno inhibira vezanje androgena. U nuspojave ubrajaju se impotencija, depresija i gastrointestinalne tegobe.

Terapija inicijalno proširenog metastatskog karcinoma prostate uključuje hormonsku terapiju LHRH agonistima sa ili bez antiandrogena ili kirurškim uklanjanjem testisa, obostranom

orhidektomijom, sve s ciljem snižavanja serumske razine testosterona. Obostrana orhidektomija uz terapiju LHRH agonistima u potpunosti suprimira funkciju androgena, sintetiziranih i u testisima i u nadbubrežnim žlijezdama, što dovodi do potpune androgene blokade. Kemoterapija docetakselom može biti uključena uz ADT, produžavajući ukupno preživljenje bolesnika s metastatskim karcinomom prostate (131 – 133).

Nakon provedenog inicijalnog lokalnog liječenja radikalnom prostatektomijom ili radioterapijom, bolesnike se redovito prati. Šest tjedana nakon radikalne prostatektomije vrijednost ukupnog serumskog PSA trebala bi biti nemjerljiva, ispod 0,2 ng/ml. Nakon radioterapije prati se postupni pad vrijednosti PSA, i do 3 godine. Najniža vrijednost PSA, nadir PSA, niži od 0,5 ng/ml smatra se prognostički povoljnim čimbenikom (10, 134).

Praćenje bolesnika nakon radikalnog lokoregionalnog liječenja uključuje određivanje ukupnog PSA u serumu svakih šest mjeseci kroz pet godina, a zatim jednom godišnje, uz redovite digitorektalne preglede nakon radioterapije, a kod rizičnih pacijenata i nakon radikalne prostatektomije (uz pT3+, GS 7+, pN1).

Dodatne funkcijske i konvencionalne morfološke pretrage provode se tek uz pojavu simptoma ili promjenom biokemijskih parametara (92).

## **1.7 Biokemijski relaps karcinoma prostate**

Porast vrijednosti ukupnog serumskog PSA nakon provedene inicijalne lokalne radikalne terapije definira se kao biokemijski relaps ili povrat bolesti. Biokemijski relaps bolesti različito je definiran u odnosu prema provedenom inicijalnom liječenju. Porast vrijednosti ukupnog serumskog PSA nakon radikalne prostatektomije na vrijednost višu od 0,2 ng/ml u dva mjerenja, odnosno rast PSA za više od 2 ng/ml od najniže zabilježene vrijednosti PSA (nadir) nakon provedene radioterapije, a bez ostalih znakova bolesti, definicije su relapsa karcinoma prostate (92, 135).

Prema Phoenix kriterijima, biokemijski relaps nakon radioterapije definiran je kao rast od 2 ng/ml iznad najniže izmjerene vrijednosti nakon radikalne radioterapije uz ponavljanje testa kako bi se isključio privremeni rast PSA (engl. „*bounce*“), povremeno vidljiv s medijanom 12 – 18 mjeseci nakon radioterapije, češće nakon brahiterapije (136, 137).

Prognoza nakon biokemijskog relapsa bolesti je lošija i povezana je s višom stopom mortaliteta uz vrijeme udvostručenja PSA, PSAdt, kraće od 3 mjeseca, kliničkim stadijem T3b i višim, gradusnu grupu 4 ili 5, te vremenom do biokemijskog relapsa kraćim od tri godine nakon primarne terapije (138).

Vrijeme do biokemijskog povrata bolesti je raznoliko. U oko trećine liječenih bolesnika doći će do porasta vrijednosti PSA, najčešće u oko 90% slučajeva, unutar 5 godina od provedene terapije (139, 140). Kasniji biokemijski povrat bolesti vjerojatniji je kod pacijenata s inicijalnim PSA nižim od 10 ng/ml i Gleasonovim zbrojem manjim od 7 (139). Porast vrijednosti PSA samostalno nije i obavezan prediktor mortaliteta od karcinoma prostate, uz varijabilno vrijeme preživljenja po povratu bolesti. Neovisni prediktori vezani za progresiju bolesti i njeno sekundarno širenje su kraće vrijeme udvostručenja PSA te više vrijednosti Gleasonovog zbroja (GS) patohistološkog uzorka nakon radikalne prostatektomije (141, 142). Pacijenti s vremenom udvostručenja PSA kraćim od 3 mjeseca pod većim su rizikom smrti od karcinoma prostate unutar pet godina (oko 75%), posebno uz GS veći od 8 (143, 144).

Nakon pojave biokemijskog povrata bolesti poslije radikalne radioterapije, medijan do razvoja metastatske bolesti je oko 5 godina (145). S ciljem izbjegavanja pretjeranih invazivnih terapija kod pacijenata kod kojih neće biti promjene u ukupnom preživljenju i kvaliteti života uz porast vrijednosti PSA nakon primarne terapije, razvijene su i smjernice Europskog društva urologa, koje razlikuju nisko rizični biokemijski relaps, uz vrijeme udvostručenja duže od 12 mjeseci i Gleasonov zbroj niži od 8, te visoko rizični biokemijski relaps uz vrijeme udvostručenja PSA kraće od 12 mjeseci i GS viši ili jednak zbroju 8 (146, 147).

Odluka o daljnjem liječenju nakon detekcije povrata bolesti ovisi o procjeni rizika, vremenu udvostručenja PSA, visini PSA i dobi. Kod sumnje na lokalni recidiv u zdjelici, uz dostupan visokokvalitetan MR zdjelice te specifične multiparametrijske sekvence, moguće je analizirati ložu prostate, detektirati eventualnu ostatnu bolest ili rezidue seminalnih vezikula, kao i ciljano provesti biopsiju (148 – 150). Kompjutorizirana tomografija limitirane je osjetljivosti kod detekcije lokalnog recidiva bolesti, procjeni širenja u limfne čvorove uredne i granične veličine, kao i procjeni sekundarnog širenja bolesti u koštani sustav uz lezije koje nisu sklerotične (151, 152). Pozitivan nalaz scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP-om naći će se u manje od 5% slučajeva uz vrijednost PSA nižu od 10 ng/ml (150, 151).

Radi što točnije detekcije aktivnosti bolesti kod biokemijskog porasta bolesti te individualiziranog pristupa liječenju bolesnika s porastom vrijednosti PSA, sve je češća

upotreba funkcijske molekularne dijagnostike PET/CT-om. Kombinacijom anatomskih informacija snimljenim presjecima cijelog tijela uz podatke o metaboličkoj aktivnosti bolesti u limfnim čvorovima, koštanom sustavu i visceralnim organima, moderne nuklearno-medicinske metode pokazuju veću korist u procjeni biokemijskog povrata karcinoma prostate (10, 92, 151).

## **1.8 Liječenje bolesnika s biokemijskim relapsom i metastatskim karcinomom prostate**

Terapijski postupci kod povrata bolesti razlikuju se ovisno o inicijalno provedenoj terapiji te procjeni proširenosti bolesti slikovnim tehnikama. Tako se kod pacijenata nakon radikalne prostatektomije indicira „salvage“, spasonosna radioterapija EBRT ležišta prostate sa ili bez zračenja ležišta sjemenih vezikula u dozama od 66 do 70 Gy na makroskopski nevidljivu bolest, odnosno 70 – 74 Gy na makroskopski vidljivu bolest (10, 92). Kod pacijenata s vrijednostima PSA > 0,7 – 1 ng/ml indicira se i upotreba hormonske konkomitantne ili adjuvantne hormonske terapije davanjem LHRH agonista tijekom šest mjeseci ili primjenom bikalutamida tijekom dvije godine (10, 92).

Kod pacijenata s biokemijskim povratom bolesti nakon inicijalno provedene radikalne radioterapije, a bez dokaza sekundarnog širenja bolesti može se učiniti spasonosna „salvage“ prostatektomija, i to kod pacijenata s očekivanim trajanjem života duljim od 10 godina, lokalnim recidivom dokazanim biopsijom, Gleasonovim zbrojem nižim ili jednakim zbroju 7 te PSA < 10 ng/ml, u centrima s velikim iskustvom budući da je često praćena postoperativnim komplikacijama (10).

Najčešće je indicirana intermitentna hormonska terapija LHRH agonistima, u kombinaciji s antiandrogenom tijekom 9 mjeseci, koja se prekida pri padu PSA ispod 0,5 ng/ml, a ponovno uvodi uz porast veći od 4 ng/ml (10, 135). Kod pojave metastatskog, hormonski ovisnog, „naivnog“ karcinoma prostate, bez već provedene kastracijske terapije, započinje se androgen deprivacijskom terapijom (ADT) agonistima LHRH, antiandrogenima i bilateralnom orhidektomijom, s ciljem snižavanja razine testosterona (10, 135). Kod pacijenata s najviše tri sekundarizma, definirane kao oligometastatske bolesti (153), može se provesti lokalna kontrola bolest SART, uz kratkotrajnu androgenu deprivaciju.

Prema tri velike studije (133, 154, 155), uz ADT kod metastatskog karcinoma prostate, s ciljem duljeg preživljenja koristi se i kemoterapija docetakselom ( $75 \text{ mg/m}^2$  svaka tri tjedna). Kod razvoja kastracijski rezistentnog metastatskog karcinoma prostate, definiranog radiološkom progresijom bolesti, porastom PSA uz vrijednost testosterona  $< 1,7 \text{ nmol/l}$  indicirana je sekundarna hormonska terapija (ovisno o provedenoj terapiji dodavanje odnosno ukidanje antiandrogena, zamjena antiandrogena, estramustin, deksametazon).

Metastatski kastracijski rezistentni karcinom prostate liječi se i dodavanjem novih linija hormonske antiandrogene terapije – abiraterona, enzalutamida (156, 157), ili kabazitaksela. Koštane metastaze su vrlo bolne te se u terapiji koristi palijativna radioterapija i bifosfonati, posebno zoledronička kiselina (158). Jedina terapija povezana s duljim preživljenjem ciljana za terapiju koštanih metastaza je terapija radijem-223, Ra-223, emiterom alfa čestica kod simptomatskih bolesnika s metastatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate s metastazama u koštanom sustavu (159).

Heterogenost tumora, varijabilnost biološkog ponašanja karcinoma prostate, individualni pristup pacijentima različitih dobnih skupina i komorbiditetima, kao i širok izbor terapija zahtijevaju kliničku sigurnost u provedene slikovne metode o čijim nalazima ovisi daljnji plan liječenja.

Smjernice različitih onkoloških i uroloških udruženja različito pristupaju potrebi i redoslijedu slikovnih metoda. Tako primjerice Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate izrađene od Hrvatskog onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskog urološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora preporučuju slikovnu obradu MSCT-om ili scintigrafiju koštanog sustava s Tc-99m-MDP uz vrijednost PSA višu od  $10 \text{ ng/ml}$ , multiparametrijski MR zdjelice radi otkrivanja lokalnog povrata bolesti nakon prostatektomije, F-18-kolin PET/CT uz vrijednost PSA višu od  $1 \text{ ng/ml}$ , dok Ga-68-PSMA PET/CT nije opravdan uz vrijednost PSA nižu od  $0,2 \text{ ng/ml}$  (10).

Smjernice Europskog društva za medicinsku onkologiju, ESMO, navode važnost praćenja vrijednosti PSA, inicijalne procjene rizika, važnost PSMA PET/CT tehnologije kao osjetljivije od konvencionalnih slikovnih metoda, uz napomenu da nisu zabilježene studije koje dokazuju bolji ishod bolesti ranijom detekcijom biokemijskog relapsa (90).

Zajedničke smjernice Europskog društva urologa, Europskog društva za radioterapiju i onkologiju te Međunarodnog društva za gerijatrijsku onkologiju EAU-ESTRO-SIOG kod procjene proširenosti bolesti biokemijskog relapsa karcinoma prostate navode nisku vjerojatnost pozitivnog nalaza scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP uz nisku vrijednost PSA, opravdanost MSCT-a tek kod PSA > 10 ng/ml i pozitivnih simptoma bolesti u koštanom sustavu, vjerojatnu korist od kolin PET/CT-a uz vrijednost PSA višu od 1 ng/ml nakon radikalne prostatektomije, dok se spasonosna radioterapija nakon radikalne prostatektomije uz dijagnozu biokemijskog relapsa provodi i bez učinjenih slikovnih tehnika (135).

Američke smjernice Nacionalne sveobuhvatne mreže za rak, NCCN, kod biokemijskog relapsa bolesti navode važnost stratifikacije rizika i vrijeme udvostručenja PSA, a potom donošenje odluke o provođenju dijagnostičke obrade. Tako se nakon prostatektomije može učiniti scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP, CT toraksa, CT ili MR abdomena i zdjelice, C-11-kolin ili F-18-fluciklovin, te biopsija ležišta prostate, a nakon radikalne radioterapije scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP, MR zdjelice i TRUS biopsija uz dodatnu odluku o eventualnom CT-u toraksa, CT-u ili MR abdomena i zdjelice, C-11-kolinu ili F-18-fluciklovin PET/CT-u (92).



## **II HIPOTEZA**

F-18-kolin PET/CT koristan je u procjeni aktivnosti bolesti u bolesnika nakon provedene inicijalne terapije karcinoma prostate, a pod sumnjom na metabolički aktivnu osnovnu bolest – povrat bolesti.

### III CILJEVI ISTRAŽIVANJA

#### OPĆI CILJ:

Procijeniti korisnost slikovne pretrage F-18-kolin PET/CT kod pacijenata s karcinomom prostate, a pod sumnjom na metabolički aktivnu bolest.

#### SPECIFIČNI CILJEVI:

Utvrđiti osjetljivost i specifičnost F-18-kolin PET/CT-a na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na lokalni recidiv i/ili relaps bolesti u limfnim čvorovima i koštanom sustavu.

Usporediti nalaze F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima drugih biokemijskih parametara i konvencionalnih pretraga (PSA, scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP, rendgen kosti, magnetna rezonancija zdjelice).

Ispitati važnost pretrage i utjecaj na daljnje praćenje pacijenata te predikciju ishoda odnosno promjenu terapijskog pristupa.

## IV ISPITANICI I METODE

### 4.1 Ispitanici

U prospektivno istraživanje uključeno je sto i pedeset (150) ispitanika s patohistološki dokazanim karcinomom prostate nakon provedene inicijalne terapije (radikalne prostatektomije ili radikalne radioterapije), upućenih na slikovnu pretragu F-18-kolin PET/CT od specijalista onkologije ili urologije zbog sumnje na metabolički aktivnu malignu bolest.

Slikovna pretraga F-18-kolin PET/CT provela se na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb između svibnja 2013. i kolovoza 2017. godine, a provedeno je i kliničko praćenje ispitanika od najmanje šest mjeseci uz usporedbu s referentnim „zlatnim“ standardom (patohistološka potvrda ili kliničko praćenje od najmanje šest mjeseci).

Svi podaci pohranjeni su i obrađivani u elektroničkom obliku (Microsoft Office Excel, MedCalc), a voditelj projekta i autor istraživanja su u potpunosti poštivali propisane postupke za zaštitu osobnih podataka. U baze podataka ispitanici su uneseni pomoću posebnog koda. Medicinsku dokumentaciju su pregledavali samo voditelj projekta i autor, a imena bolesnika nikada neće biti otkrivena trećim osobama.

Etički odbor Kliničkoga bolničkog centra Zagreb odobrio je ovo istraživanje, a svaki je ispitanik potpisao informirani pristanak prije početka pretrage.

#### **Kriterij uključivanja ispitanika u istraživanje:**

1. ispitanici iznad 18 godina starosti s patohistološki potvrđenom dijagnozom karcinoma prostate
2. ispitanici sa sumnjom na povrat maligne bolesti i porastom vrijednosti PSA, a nakon provedene inicijalne terapije (radikalne prostatektomije ili radikalne radioterapije) upućeni od specijalista onkologije ili urologije

### **Isključni kriteriji:**

1. ispitanici koje nismo bili u mogućnosti pratiti minimalno šest mjeseci nakon provedene dijagnostičke metode
2. ispitanici s poznatom alergijom na kontrastni medij ili poznatom alergijom na jod

## **4.2 Metode**

### **4.2.1. Radiofarmak**

U istraživanju se koristio radiofarmak F-18-kolin, punim nazivom fluorometil-(18F)-dimetil-2-hidroksietil-amonij klorid, IASOcholine, proizvođača IASON GmbH, Graz-Seiersberg, Austrija.

### **4.2.2 Postupak s ispitanikom**

Ispitanicima su se nakon usmenog objašnjenja daljnjeg postupka i potpisanog pismenog pristanka na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb, prikupili osnovni demografski i anamnestički podaci, uključujući i podatke o inicijalnoj patohistološkoj dijagnozi karcinoma prostate, TNM statusu, gradusnoj skupini, Gleasonovom zbroju, proteklom vremenu do biokemijskog relapsa, vrijednosti ukupnog serumskog PSA te provedenoj inicijalnoj terapiji.

Nakon gladovanja od minimalno 4 sata, intravenski se injicirala primjerena aktivnost radiofarmaka, 2 – 3 MBq aktivnosti po kilogramu tjelesne težine.

### **4.2.3 Protokol snimanja PET/CT-a**

Snimanje je učinjeno 20 minuta nakon injiciranja radiofarmaka, od baze lubanje do proksimalnih trećina natkoljenica, 2 – 3 minute snimanja po poziciji.

Snimanja su provedena na PET/CT kameri Siemens Biograph mCT PET/CT (Siemens Medical Solutions USA, Inc., SAD). Korekcija atenuacije te anatomska lokalizacija lezija provodila se niskodoznom kompjutoriziranom tomografijom snimljenom inicijalno po pokretanju studije u kраниокаудалном smjeru. Snimanje je provedeno nakon primjene oralnog vodotopivog jodnog kontrastnog sredstva (Gastrografin®, otopina za oralnu primjenu, natrijev amidotrizoat 100 mg/ml, meglumin amidotrizoat 660 mg/ml; 10 ml Gastrografina razrijeđeno u 500 ml vode, apliciranog peroralno prije akvizicije studije), zbog bolje vizualizacije probavnog trakta. Niskodozna kompjutorizirana tomografija snimljena je pri naponu rendgenske cijevi od 120 kV, jakosti struje na rendgenske cijevi od 25 mAs, a debljina pojedinog sloja iznosila je 3 mm (pitch 0,8, Kernel B19f) uz korištenje CARE Dose 4D tehnologije niskodoznog CT-a.

Akvizicija signala pozitronskog raspada F-18 snimljena je LSO scintilacijskim kristalima uz korištenje „*time-of-flight*“ tehnologije (TOF). Visokokvalitetni snimljeni neobrađeni podaci dobiveni LSO detektorima visoke rezolucije daju završne snimke spremne za rekonstrukciju. PET snimke rekonstruirane su pomoću TOF tehnologije i OSEM (engl. *ordered subset expectation maximization*) iterativne metode (3 iteracije, 21 podseta) s ciljem točne koregistracije PET snimki s kompjutoriziranom tomografijom.

Primjenjivana je korekcija atenuacije pomoću mu-mapa dobivenih iz snimki niskodozne kompjutorizirane tomografije.

### **4.2.4 Metodologija analize tomograma PET/CT-a s F-18-kolinom**

Sve snimke rekonstruirane su i analizirane pomoću *syngo.via* radne stanice (*syngo.via* VB40; Siemens Medical Solution, Erlangen, Njemačka).

Analiza tomograma uključivala je procjenu uredne biodistribucije radiofarmaka F-18-kolina (160), te vizualnu i semikvantitativnu procjenu patološkog nakupljanja radiofarmaka.

Patološki nalaz predstavlja fokalno nakupljanje radiofarmaka intenzivnije od okolne aktivnosti, koje nije u lokacijama poznatog fiziološkog nakupljanja radiofarmaka, bez slične aktivnosti na kontralateralnoj strani.

Patološke vrijednosti svake lezije izražene su semikvantitativnom analizom i prikazane veličinom SUVmax (engl. *standardized uptake value*).

Jasno vizualizirane lezije patološke akumulacije F-18-kolina u limfnim čvorovima ili koštanim strukturama u regijama poznatog širenja karcinoma prostate (zdjelica, koštani sustav) predstavljale su jasno pozitivan nalaz.

Analizirane su i zabilježene i F-18-kolin pozitivne lezije drugdje u snimljenom volumenu tijela, u parenhimu pluća, jetre, štitnjači te nakupljanje radiofarmaka u supradijafragmalnim limfnim čvorovima.

Rezultati PET/CT snimki uspoređeni su i dostupnim konvencionalnim dijagnostičkim metodama kod pojedinih ispitanika (MR zdjelice, scintigrafija koštanog sustava učinjena pomoću Tc-99m-MDP, RTG pojedinih kostiju) te dostupnim nalazom citološke punkcije limfnih čvorova.

Lezije vizualizirane na tomogramima PET/CT-a analizirane su temeljem broja i lokalizacije lezija te uspoređene s referentnim standardom.

Kao referentni „zlatni“ standard za utvrđivanje F-18-kolin pozitivne lezije korišteni su, prema dostupnosti, pozitivni nalazi konvencionalnih dijagnostičkih metoda, patohistološka potvrda biopsijom lezije ili kliničko praćenje od najmanje šest mjeseci uz praćenje vrijednosti ukupnog serumskog PSA.

Nalazi F-18-kolin PET/CT pretrage klasificirani su kao pozitivni ili negativni, dalje grupirani u četiri grupe: uredan nalaz bez metabolički aktivne bolesti, lokalnu metabolički aktivnu bolest lokaliziranu u zdjelici u području prostate, oligometastatsku bolest s do tri F-18-kolin pozitivne lezije te metastatsku, proširenu metabolički aktivnu bolest.

#### **4.2.5 Metode korištene u praćenju bolesnika**

Tijekom kliničkog praćenja ispitanika, u sklopu obrade metabolički aktivne bolesti i zbog sumnje na biokemijski povrat karcinoma prostate, primijenjene su različite dijagnostičke metode koje su uključivale MR zdjelice, scintigrafiju koštanog sustava učinjenu pomoću Tc-99m-MDP i RTG pojedinih kostiju. Praćene su vrijednosti ukupnog prostata specifičnog antigena u serumu. Kod pojedinih ispitanika učinjena je citološka punkcija F-18-kolin pozitivnih limfnih čvorova u preponama ili na vratu, citološka punkcija F-18-kolin pozitivnih lezija parenhima štitnjače te bronhoskopija ili transtorakalna biopsija pojedinih F-18-kolin pozitivnih lezija plućnog parenhima.

#### **4.2.6 Statistička obrada podataka**

Učinjena je analiza prikupljenih demografskih i anamnestičkih podataka ispitanika, analiza podataka prikupljenih snimljenim studijama F-18-kolin PET/CT-a te podataka drugih konvencionalnih dijagnostičkih metoda i podataka prikupljenih tijekom kliničkog praćenja ispitanika.

Podaci su prikazani tablično i grafički.

Kolmogorov-Smirnovljevim testom analizirana je raspodjela kontinuiranih numeričkih vrijednosti te su se shodno dobivenim podacima primijenili odgovarajući neparametrijski testovi. Kategorijske i nominalne vrijednosti su prikazane kroz odgovarajuće frekvencije i udjele. Kontinuirane vrijednosti prikazane su kroz medijane i interkvartilne raspone (obzirom na neparametrijsku raspodjelu). Razlike u kategorijskim varijablama analizirane su  $X^2$  testom, odnosno Fisherovim egzaktnim testom za tablice veličine 2x2, ili Fisher-Freeman-Halton egzaktnim testom u slučaju većeg broja kombinacija kada je u pojedinoj ćeliji bilo manje od 8 ispitanika.

Mann-Whitney U testom su analizirane razlike u kontinuiranim vrijednostima između skupina s pozitivnim i negativnim nalazom PET/CT-a. Izračunati su Spearmanovi koeficijenti korelacije između SUVmax vrijednosti sa PSA prije i nakon provedene terapije, Gleasonovim zbrojem, gradusnom skupinom i T stadijem tumora te ishodima.

Kod ordinalno-ordinalnih korelacija koristio se Spearmanov koeficijent korelacije Rho, a kod nominalno-ordinalnih korelacija Kendallov tau\_b. Apsolutne vrijednosti koeficijenata korelacije veće od 0,600 smatrane su jakom korelacijom, od 0,300 do 0,599 srednje jakom, dok su manje vrijednosti od 0,300 smatrane slabom korelacijom (bilo da je ona pozitivna ili negativna).

Izračunata je osjetljivost i specifičnost F-18-kolin PET/CT-a na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na lokalni recidiv i/ili relaps bolesti u limfnim čvorovima i koštanom sustavu, kao i dodatni parametri validacije te dijagnostičke tehnike poput pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti, preciznosti mjerenja (engl. *accuracy*), površine ispod ROC krivulje (engl. *receiver operating characteristic curve*), te dijagnostičkog omjera vjerojatnosti predikcije uspjeha nakon praćenja od šest mjeseci.

Kaplan-Meierova krivulja preživljenja s log-rank testom koristila se u analizi nalaza F-18-kolin PET/CT-a u odnosu na praćenje pacijenata te predikciju klinički nepovoljnog ishoda. Sve P vrijednosti manje od 0,05 su smatrane značajnima.

Priprema podataka izvršena je pomoću računalnog tabličnog kalkulatora Microsoft Office Excel.

U analizi se koristila statistička podrška MedCalc Statistical Software version 19.4 (MedCalc Software Ltd, Ostend, Belgija; <https://www.medcalc.org>; 2020).



## V REZULTATI

Podaci su prikazani tablično i grafički.

U ispitivanom uzorku od sto i pedeset muškaraca (N=150) prosječna dob ispitanika iznosila je 70,2 godine.

Inicijalno je kod bolesnika bio najčešće dijagnosticiran karcinom prostate Gleasonovog zbroja 7 (48%). Visokorizične gradusne skupine 4 i 5 prema NCCN klasifikaciji u patohistološkom uzorku kod postavljanja dijagnoze karcinoma prostate imalo je 32 ispitanika (21%). Najčešći T stadij u ispitivanoj skupini bio je T stadij 3, kod 82 ispitanika (54,7%).

Ispitanici su kod postavljanja primarne dijagnoze karcinoma prostate imali detektiranu prosječnu vrijednost ukupnog serumskog PSA od 21,2 ng/ml (medijan 12,8 ng/ml).

Kod bolesnika je inicijalna najčešća terapija bila radikalna prostatektomija, kod 110 ispitanika (73%). Adjuvantnu radioterapiju nakon radikalne prostatektomije zbog patohistološkog nalaza primilo je 47 ispitanika (31%). Adjuvantnu hormonsku terapiju LHRH agonistima preporučenu kod skupine intermedijarnog i visokog rizika primalo je 42 ispitanika (28%) u periodu prije biokemijskog povrata bolesti.

Prosječno vrijeme od provedene inicijalne terapije do dijagnoze biokemijskog povrata bolesti iznosilo je 16 mjeseci, uz maksimalnu vrijednost od 156 mjeseci nakon provedene primarne terapije.

Prosječna vrijednosti ukupnog serumskog PSA kod snimanja F-18-kolin PET/CT-a iznosila je 4,9 ng/ml uz medijan 2,6 ng/ml. Vrijednost PSA se udvostručila kod 91 pacijenta u periodu praćenja nakon inicijalne terapije (60,7%), a vrijeme udvostručenja iznosilo je od 2 do 20 mjeseci, prosječno 7 mjeseci, uz medijan 6 mjeseci.

Medijan aplicirane doze F-18-kolin prema tjelesnoj težini ispitanika je bio 200,5 MBq (raspon 102 – 350 MBq).

Medijan praćenja ispitanika nakon pretrage F-18-kolin PET/CT iznosio je 36 mjeseci, a prosjek 40,8 mjeseci, uz ukupni raspon od 10 do 84 mjeseca, a interkvartilni raspon 36 do 48 mjeseci.

Tablice 6., 7. i 8. prikazuju opisnu statistiku kliničkih kategorijskih i kontinuiranih varijabli vezanih za gradusnu skupinu, T stadij tumora prema patohistološkom nalazu, Gleasonov zbroj, vrijednost ukupnog serumskog PSA te vrstu provedene inicijalne terapije kod ispitanika uključenih u istraživanje.

**Tablica 6.** Opisna statistika kliničkih kontinuiranih varijabli vezanih uz dob, Gleasonov zbroj, inicijalni PSA kod dijagnoze, vrijednost PSA kod PET/CT snimanja te vrijeme od dijagnoze do biokemijskog relapsa i ukupno praćenje kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

	N	Min	Max	Centile		
				25.	Medijan	75.
Dob (godine)	150	53,00	87,00	65,00	70,50	75,00
Gleasonov zbroj	150	4,00	10,00	6,00	7,00	7,00
Vrijeme do biokemijskog relapsa (mjeseci)	150	2,00	156,00	8,00	16,00	36,00
Inicijalni PSA kod postavljanja dijagnoze karcinoma prostate, iPSA (ng/ml)	120	2,10	151,00	8,48	12,80	19,71
Vrijednost PSA kod snimanja pretrage F-18-kolin PET/CT-a (ng/ml)	150	0,20	51,00	1,38	2,60	4,77
Udvostručenje PSA (mjeseci)	91	2,00	20,00	4,00	6,00	10,00
Brzina rasta PSA (ng/ml/god)	150	0,10	24,70	0,40	1,00	2,10
Ukupno praćenje (mjeseci)	150	10,00	84,00	36,00	36,00	48,00

Opisna statistika kliničkih kontinuiranih varijabli vezanih uz dob, inicijalni Gleasonov zbroj i PSA kod postavljanja dijagnoze te kod snimanja F-18-kolin PET/CT-a prikazana je u Tablici 6.

Medijan dobi ispitanika je iznosio 70,5 godina uz interkvartilni raspon od 65 do 75 godina, a prosjek dobi iznosio je 70,2 godine uz raspon od 53 do 87 godina.

Medijan PSA kod snimanja F-18-kolin PET/CT-a izražen u ng/ml bio je 2,6, uz interkvartilni raspon 1,4 – 4,8 ng/ml.

**Tablica 7.** Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za gradusnu skupinu i T stadij tumora, Gleasonov zbroj, PSA grupe te dinamiku PSA kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

		N	%
Gradusna skupina	1	46	30,7%
	2	26	17,3%
	3	46	30,7%
	4	20	13,3%
	5	12	8,0%
Gleasonov zbroj	4	2	1,3%
	5	10	6,7%
	6	34	22,7%
	7	72	48,0%
	8	20	13,3%
	9	10	6,7%
T stadij prema patohistološkom nalazu uzorka	10	2	1,3%
	1	7	4,6%
	2	57	38,0%
	3	82	54,7%
Grupe PSA (ng/ml)	4	4	2,7 %
	<0,50	15	10,0%
	0,51-2,00	47	31,3%
	2,01-4,00	42	28,0%
Udvostručenje PSA	>4,01	46	30,7%
	Ne	59	39,3%
Vrijeme do udvostručenja PSA kraće od šest mjeseci	Da	91	60,7%
	Ne	86	57,3%
	Da	64	42,7%

Tablica 7. prikazuje opisnu statistiku kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za gradusne skupine i T stadij tumora, Gleasonov zbroj, PSA skupine kod svih ispitanika uključenih u istraživanje (N=150).

Većina ispitanika, gotovo 80%, imalo je tumor gradusne skupine 1 do 3, najviše ispitanika, njih 72 (48,0%) je imalo Gleasonov zbroj 7, a njih 82 (54,7%) T stadij 3.

PSA vrijednost iznad 4,01 ng/ml je imalo 46 (30,7%) ispitanika.

**Tablica 8.** Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli obzirom na vrstu provedenih inicijalnih terapija kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

		N	%
Radikalna prostatektomija	Ne	40	26,7%
	Da	110	73,3%
Radikalna radioterapija	Ne	63	42,0%
	Da	87	58,0%
Androgen deprivacijska terapija	Ne	108	72,0%
	Da	42	28,0%
Tip androgen deprivacijske terapije	LHRH agonist i antiandrogen	26	61,9%
	Samo antiandrogen	16	38,1%
Sistemska kemoterapija	Ne	150	100,0%
	Da	0	0,0%
Orhidektomija i kompletna androgena blokada	Ne	150	100,0%
	Da	0	0,0%

Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli obzirom na vrstu inicijalno provedenih terapija nakon postavljene dijagnoze karcinoma prostate kod ispitanika uključenih u istraživanje prikazana je u Tablici 8.

Od androgen deprivacijske terapije (ADT) koju je uzimalo 42 (28%) ispitanika najčešće je bila kombinacija LHRH agonist i antiandrogen (61,9%).

Kod niti jednog od ispitanika nije provedena kemoterapija niti bilateralna orhidektomija prije snimanja F-18-kolin PET/CT-a.

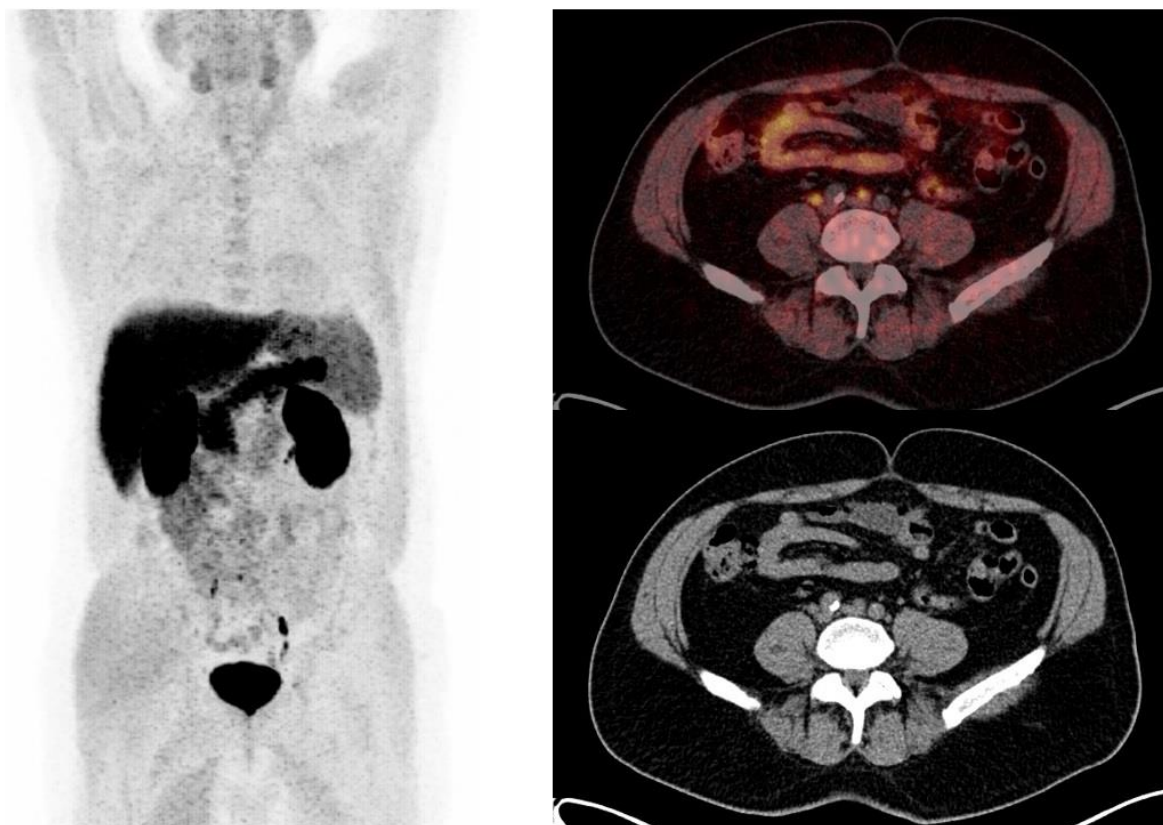
**Tablica 9.** Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za nalaz F-18-kolin PET/CT-a kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

		N	%
Nalaz F-18-kolin PET/CT-a	Negativan	28	18,7%
	Pozitivan	122	81,3%
Klinički status uz nalaz pretrage F-18-kolin PET/CT	Operirani i PET/CT pozitivni	85	56,7%
	Operirani i PET/CT negativni	24	16,0%
	Radioterapija i PET/CT pozitivni isključivo fokalno u parenhimu prostate	7	4,7%
	Radioterapija i PET/CT negativni	4	2,6%
Fokalno patološko nakupljanje F-18-kolina u parenhimu prostate	Radioterapija i PET/CT pozitivni	30	20,0%
	Ne	24	60,0%
	Da	16	40,0%
Patološko nakupljanje F-18-kolina u ležištu prostate nakon prostatektomije	Ne	94	85,5%
	Da	16	14,5%
Patološko nakupljanje F-18-kolina u seminalnim vezikulama	Ne	140	93,3%
	Da	10	6,7%
Patološko nakupljanje F-18-kolina u koštanom sustavu	Ne	98	65,3%
	Da	52	34,7%
Patološko nakupljanje F-18-kolina u limfnim čvorovima	Ne	60	40,0%
	Da	90	60,0%
Lokalizacija metabolički aktivnih F-18-kolin pozitivnih limfnih čvorova	Ilijačni limfni čvorovi	34	37,8%
	Ostali zdjelčni limfni čvorovi	10	11,1%
	Retroperitonealni limfni čvorovi lumbalnih regija i zdjelčni limfni čvorovi	39	43,3%
	Druge lokalizacije limfnih čvorova	7	7,8%
Patološko nakupljanje F-18-kolina u parenhimskim organima	Ne	143	95,3%
	Da	7	4,7%
Lokalizacija patološkog nakupljanja F-18-kolina u parenhimskim organima	Bez patološkog nakupljanja F-18-kolina u parenhimskim organima	143	95,4%
	Patološko nakupljanje F-18-kolina u parenhimu jetre	2	1,3%
	Patološko nakupljanje F-18-kolina u parenhimu pluća	5	3,3%
Nakupljanje F-18-kolina u drugim lokalizacijama	Ne	93	62,0%
	Da	13	8,7%
	Nakupljanje F-18-kolina u limfnim čvorovima medijastinuma	44	29,3%
Zaključak nalaza pretrage F-18-kolin PET/CT-a	Uredan nalaz bez patološkog nakupljanja F-18-kolina	28	18,7%
	Lokalna bolest zdjelice	11	7,3%
	Oligometastatska bolest	72	48,0%
	Metastatska bolest	39	26,0%

Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezanih uz nalaz F-18-kolin PET/CT-a navedena je u Tablici 9. Od ukupnog broja ispitanika upućenih zbog sumnje na lokalni recidiv i/ili relaps bolesti u limfnim čvorovima i koštanom sustavu pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a imalo je njih 122 (81,3%).

Primjerena, fiziološka biodistribucija F-18-kolina uz nakupljanje radiofarmaka u parenhimu jetre, gušterači, slezeni, žlijezdama slinovnicama te nešto slabijeg intenziteta u stijenci crijeva, uz eliminaciju urinarnim traktom opisana je kod 28 ispitanika (18,7%).

Kod najvećeg broja bolesnika, njih 90 (60%), patološko nakupljanje F-18-kolina nađeno je u limfnim čvorovima retroperitonealno i u zdjelici (Slika 1).

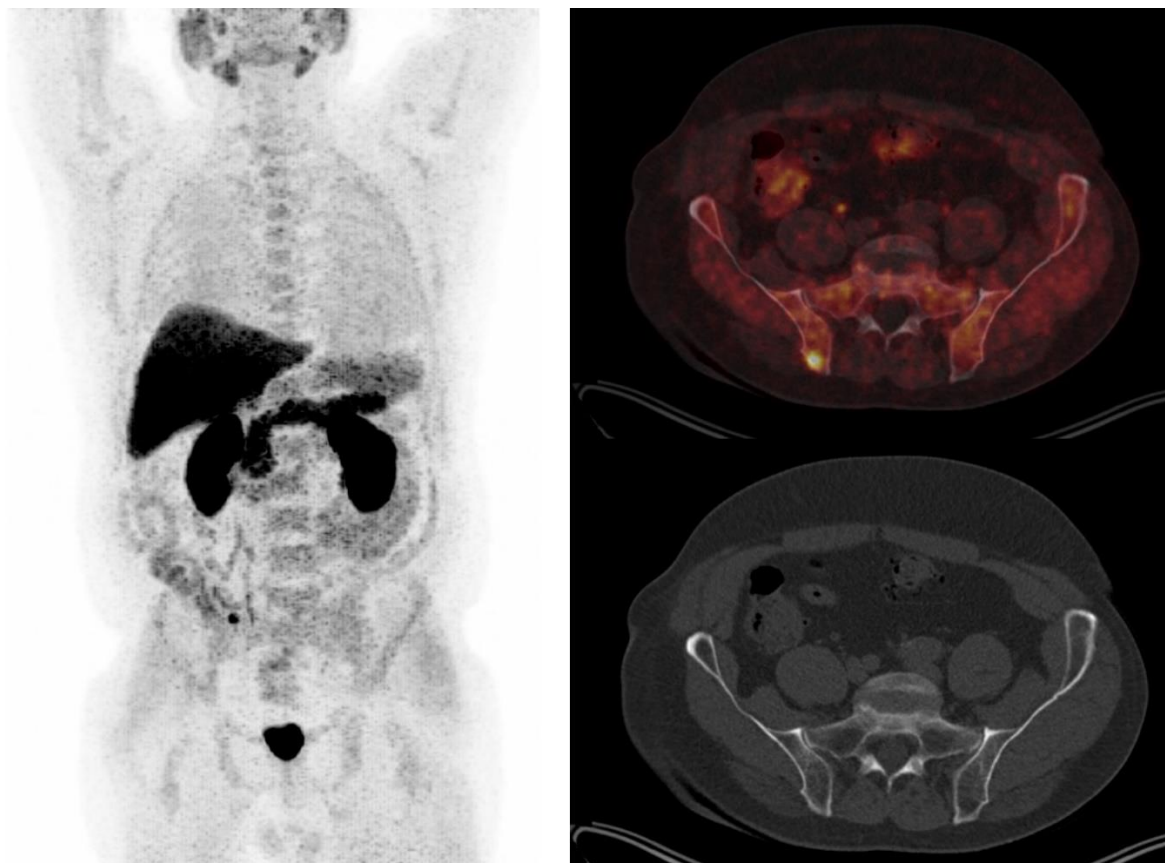


**Slika 1.** Projekcija najvećih intenziteta, fuzionirani PET/CT tomografski presjek i presjek niskodozne kompjutorizirane tomografije PET/CT-a s F-18-kolinom kod 66-godišnjeg pacijenta s biokemijskim povratom bolesti nakon radikalne prostatektomije (inicijalni PHD gradus 3), sa serumskom vrijednošću ukupnog PSA 0,5 ng/ml uz nekoliko metabolički aktivnih limfnih čvorova kaudalno od bifurkacije aorte i uz početni segment zajedničkih ilijačnih krvnih žila obostrano, kraćeg promjera 0,4 cm na aksijalnim presjecima, SUVmax vrijednosti do 7,9.



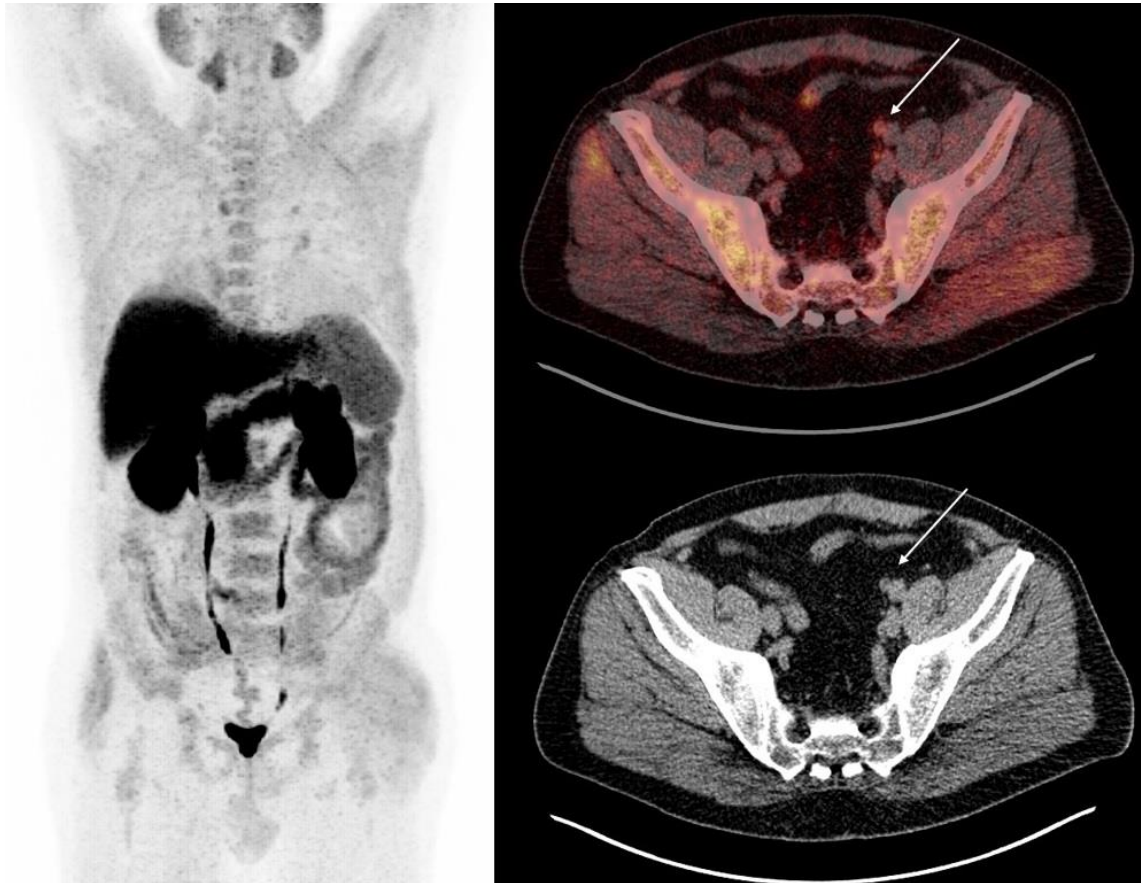
Sekundarno širenje bolesti u koštani sustav nađeno je u 52 ispitanika (34,7%).

Klinički su posebnu važnost imali nalazi F-18-kolin PET/CT-a s metabolički aktivnim lezijama koštanog sustava, a bez patomorfološkog supstrata na presjecima CT-a (Slika 2).



**Slika 2.** Metabolički aktivna lezija desne ilijačne kosti posteriorno, SUVmax vrijednosti 15,9, kod 68-godišnjeg bolesnika s biokemijskim relapsom karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije (PHD gradus 1), serumskom vrijednošću ukupnog PSA 0,6 ng/ml, bez patomorfološkog supstrata na presjecima niskodoznog CT-a zdjelice.

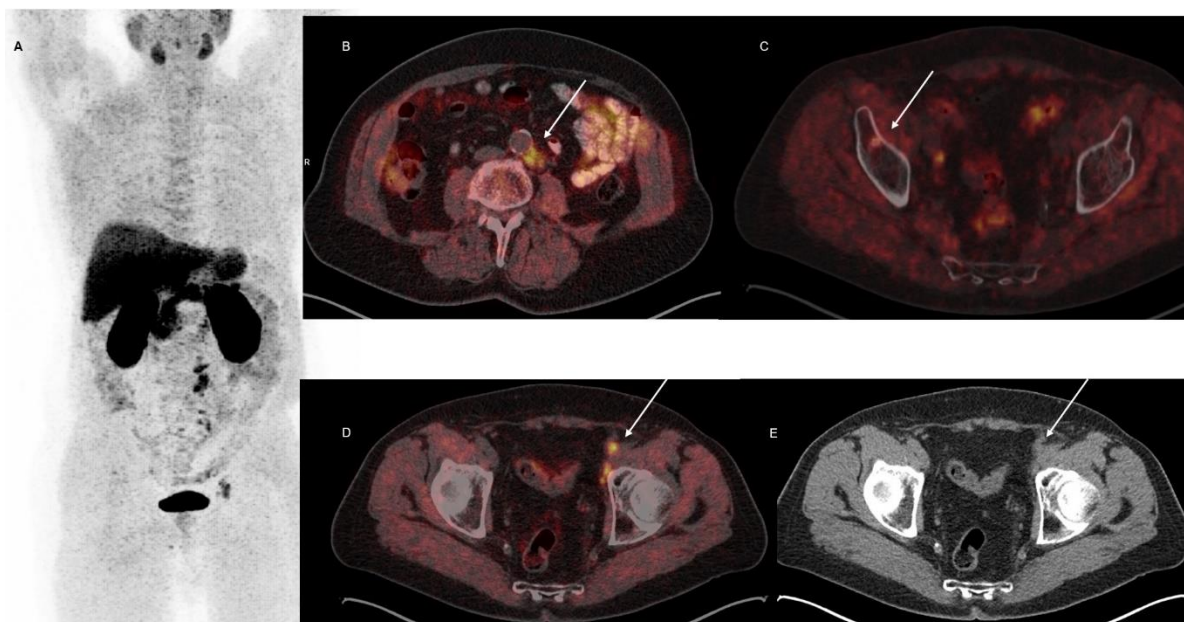
Oligometastatska bolest detektirana je kod većine bolesnika, njih 72 (48%), uz do tri metabolički aktivne lezije (Slika 3).



**Slika 3.** Metabolički aktivan limfni čvor aksijalnih dimenzija 0,5x0,4 cm uz vanjske ilijačne krvne žile lijevo, SUVmax vrijednosti 3,2, kod 60-godišnjeg ispitanika s biokemijskim povratom bolesti nakon radikalne prostatektomije (PHD gradus 1) i serumskom vrijednošću ukupnog PSA 0,4 ng/ml.

Proširena bolest opisana je kod 39 ispitanika (26 %) uz patološki nalaz i u limfnim čvorovima i u koštanom sustavu (Slika 4).

Sekundarno širenje bolesti u visceralne organe i plućni parenhim nađeno je kod 7 bolesnika iz ispitivane skupine, kod dvoje u parenhimu jetre, a kod petero u parenhimu pluća.



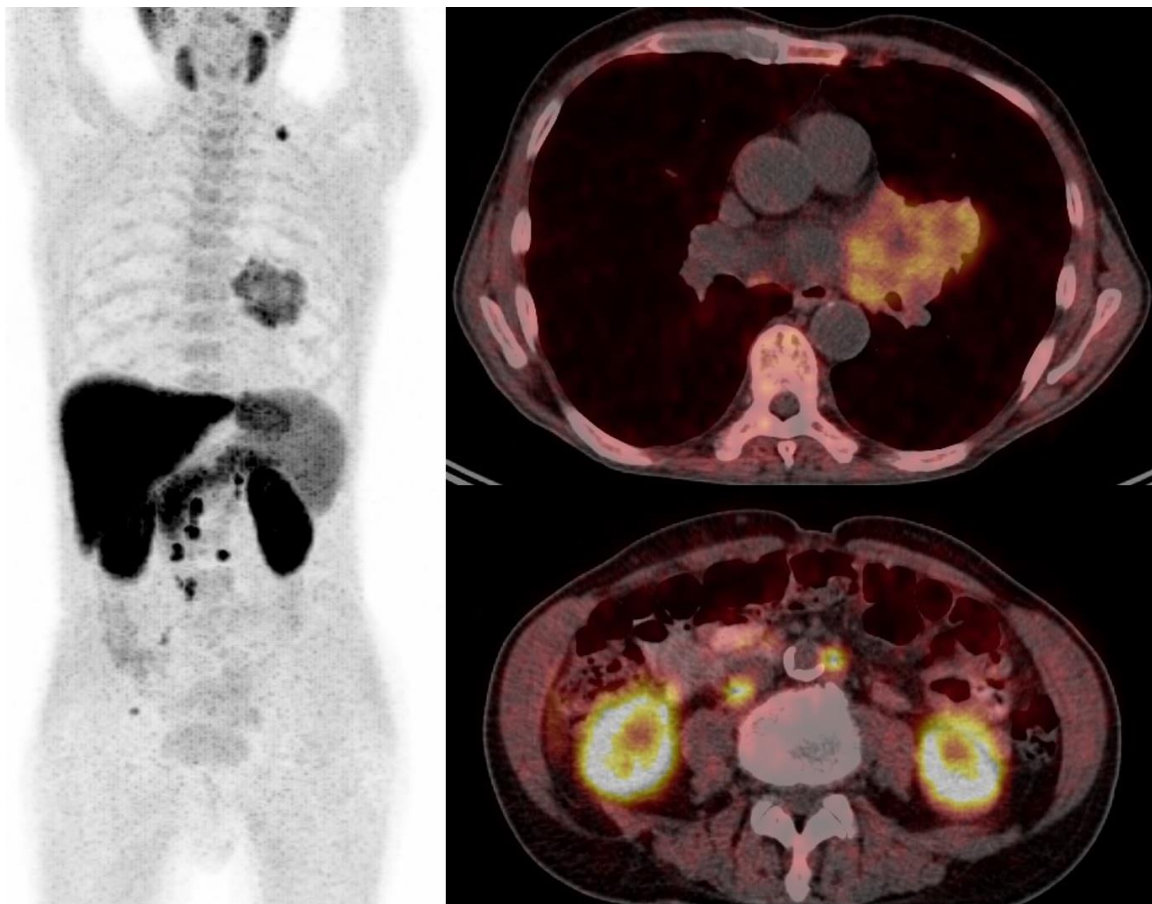
**Slika 4.** 68-godišnji bolesnik s biokemijskim relapsom karcinoma prostate nakon radikalne radioterapije (PHD gradus 3), s porastom serumske vrijednosti ukupnog PSA na 1,3 ng/ml uz vrijeme udvostručenja PSA od 8 mjeseci (A, MIP; B fuzionirani PET/CT presjek abdomena uz patološko nakupljanje F-18-kolina u limfnim čvorovima paraaortalno lijevo, SUVmax 13,9, dimenzija do 1x0,6 cm; C metabolčki aktivna lezija acetabuluma desne ilijačne kosti, SUVmax 6; D i E metabolčki aktivni limfni čvorovi uz distalni segment vanjskih ilijačnih krvnih žila lijevo, SUVmax do 9,3).

Kod 57 bolesnika (38%) opisane su i druga područja nakupljanja F-18-kolina. Kod njih 44 (29,3%) nađeno je nespecifično nakupljanje radiofarmaka u limfnim čvorovima medijastinuma.

Nakupljanje F-18-kolina opisano je i u 13 ispitanika u regijama izvan uobičajene biodistribucije radiofarmaka, ali u lokalizacijama koje morfološki nisu karakteristične za sekundarno širenje karcinoma prostate, pa je tako kod 4 ispitanika nađeno nakupljanje radiofarmaka u parenhimu štitnjače, uz jedan kasnije patohistološki dokazani papilarni karcinom štitnjače.

Kod 4 bolesnika opisane su nepravilne spikulirane lezije plućnog parenhima ili u raspletu plućnih hilusa te je kod jednog pacijenta patohistološki dokazan planocelularni karcinom glavnog bronha (Slika 5).

Kod jednog ispitanika je difuzno patološko nakupljanje F-18-kolina u zadebljanju pleure desnog prsišta patohistološki dokazano kao mezoteliom pleure. Kod 4 ispitanika dijagnosticirani su adenomi nadbubrežnih žlijezdi.



**Slika 5.** Difuzno patološko nakupljanje F-18-kolina u lijevom plućnom hilusu intenziteta SUVmax 11,3, kod 75-godišnjeg bolesnika s biokemijskim relapsom karcinoma prostate (PHD gradus 4) nakon radikalne radioterapije i porastom vrijednosti PSA na 5,4 ng/ml uz vrijeme udvostručenja PSA 3 mjeseca. Bronhoskopski je verificiran planocelularni karcinom lijevog glavnog bronha.

**Tablica 10.** Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za nalaze scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP, RTG kostiju i MR zdjelice kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

		N	%
Scintigrafija koštanog sustava učinjena s Tc-99m-MDP	Nije učinjena	71	47,3%
	Učinjena	79	52,7%
Zaključak nalaza scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP	Nema patološkog nakupljanja Tc-99m-MDP	21	26,6%
	Patološko nakupljanje Tc-99m-MDP	39	49,4%
	Ostali nalazi scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP („equivocal“)	19	24,0%
Patološko nakupljanje Tc-99m-MDP karakteristično za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno	21	35,0%
	Pozitivno	39	65,0%
Rendgen kostiju	Nije učinjen	129	86,0%
	Učinjen	21	14,0%
Nalaz rendgena kostiju karakterističan za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno	12	57,1%
	Pozitivno	9	42,9%
Magnetna rezonancija zdjelice	Nije učinjena	139	92,7%
	Učinjena	11	7,3%
Nalaz MR zdjelice karakterističan za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno	4	33,3%
	Pozitivno	6	50,0%
	Ostalo	2	16,7%

Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za nalaz ostalih dijagnostičkih metoda prikazana je u Tablici 10.

Scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP kod ispitanika uključenih u istraživanje snimljena je u ukupno 79 pacijenata. Jasno je pozitivnih nalaza scintigrafije koštanog sustava bilo kod 39 ispitanika (49,4%).

Od napravljenih nalaza RTG kostiju, pozitivno je bilo 9 (42,9%), od nalaza MR zdjelice bilo je 6 nedvojbeno pozitivnih nalaza (50,0%).

**Tablica 11.** Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezani za terapijski pristup nakon F-18-kolin PET/CT-a kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

		N	%
Terapijski pristup nakon pretrage F-18-kolin PET/CT	Nije uvedena nova terapija	23	15,3%
	Započeta nova terapija	119	79,4%
	Nastavljena androgen deprivacijska terapija	8	5,3%
Odabrani terapijski pristupi i daljnje liječenje	Androgen deprivacijska terapija LHRH agonistima uz antiandrogen	61	40,7%
	Kemoterapija uz ADT i/ili orhidektomiju	14	9,3%
	Samo orhidektomija	6	4,0%
	Radioterapija (EBRT i/ili SART)	11	7,3%
	Samo antiandrogen	4	2,7%
	Daljnje praćenje	22	14,7%
	Radioterapija uz androgen deprivacijsku terapiju	32	21,3%
	Operativni zahvat regionalne limfadenektomije ili prostatektomije	Ne	150
Da		0	0,0%
Radioterapija (EBRT i/ili SART)	Ne	107	71,3%
	Da	43	28,7%
Androgen deprivacijska terapija	Ne	40	26,7%
	Da	110	73,3%
Pristup hormonalnoj androgen deprivacijskoj terapiji	LHRH agonist i antiandrogen	101	91,8%
	Antiandrogen	9	8,2%
Promjena LHRH agonista	Ne	14	58,3%
	Da	10	41,7%
Kemoterapija	Ne	136	90,7%
	Da	14	9,3%
Orhidektomija	Ne	142	94,7%
	Da	8	5,3%

Tablica 11. prikazuje opisnu statistiku kliničkih kategorijskih varijabli vezani za terapiju nakon F-18-kolin PET/CT-a kod ispitanika uključenih u istraživanje.

Nakon snimljenog F-18-kolin PET/CT-a, kod 119 ispitanika (79,4%) proveden je terapijski postupak i započeta terapija. Kod većine pacijenata uvedena je androgen deprivacijska hormonska terapija LHRH agonistima uz antiandrogene (40,7%).

Radioterapijsko liječenje provedeno je u 43 ispitanika (28,7%). Od toga je kod 12 ispitanika provedena „salvage“ radioterapija ležišta prostate, a kod 17 bolesnika su uz ležište prostate

zračeni i zdjelični limfni čvorovi, uz dodatnu „*boost*“ dozu zračenja na područje F-18-kolin pozitivnih limfnih čvorova.

Palijativno zračenje koštanih F-18-kolin pozitivnih metastaza provedeno je u 5 bolesnika, u 6 bolesnika je provedena radioterapija samo F-18-kolin pozitivnih zdjeličnih i retroperitonealnih limfnih čvorova lumbalnih regija, dok je kod 3 bolesnika provedena radioterapija F-18-kolin pozitivnog ležišta prostate, zdjeličnih limfnih čvorova te sekundarne F-18-kolin pozitivne lezije u koštanom sustavu.

Kemoterapiju docetakselom primilo je 14 bolesnika (9,3%), kod 11 uz dodatnu androgen deprivacijsku terapiju.

Orhidektomija je učinjena kod 8 bolesnika (5,3%), od toga je kod dvoje provedeno i kemoterapijsko liječenje.



**Tablica 12.** Opisna statistika kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za praćenje i ishode kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

		N	%
Vrijednost serumskog ukupnog PSA nakon inicijalnih šest mjeseci kliničkog praćenja	Pad vrijednosti	112	74,7%
	Bez bitne promjene	24	16,0%
	Porast vrijednosti	14	9,3%
Klinički odgovor na provedenu terapiju nakon F-18-kolin PET/CT pretrage	Pozitivan odgovor na provedeno liječenje	112	74,7%
	Stacionaran nalaz	24	16,0%
	Progresija bolesti	14	9,3%
Daljnji terapijski postupci nakon prvih šest mjeseci kliničkog praćenja	Nastavljena androgen deprivacijska hormonska terapija	80	53,3%
	Provedena kemoterapija	2	1,2%
	Učinjena orhidektomija	1	0,7%
	Palijativno liječenje boli	1	0,7%
	Daljnje praćenje	63	42,0%
	Radioterapija	1	0,7%
	Uvedena terapija novom generacijom antiandrogena	1	0,7%
	Antiandrogeni nove generacije uz radioterapiju	1	0,7%
Klinički nalaz u daljnjem periodu praćenja	Klinički stacionaran nalaz bez progresije	70	46,7%
	Progresija bolesti	80	53,3%
Zadnji poznati terapijski pristup nakon ukupnog perioda praćenja	ADT	69	46,0%
	ADT uz kemoterapiju	3	2,0%
	ADT uz radioterapiju	9	6,0%
	Kemoterapija	3	2,0%
	Kemoradioterapija	3	2,0%
	Orhidektomija uz radioterapiju	1	0,7%
	Palijativno liječenje boli	2	1,2%
	Daljnje praćenje	56	37,4%
Radioterapija	3	2,0%	
Ra-223	1	0,7%	
Započeta terapija antiandrogenima nove generacije (enzalutamid/abirateron)	Ne	60	74,1%
	Da	21	25,9%
Zadnji poznati klinički status i terapija	Bez znakova aktivne bolesti	80	53,3%
	Smrtni ishod	10	6,7%
	Hormonska terapija	42	28,0%
	Kemoterapija	2	1,3%
	Progresija bolesti	16	10,7%
Smrtni ishod	Ne	140	93,3%
	Da	10	6,7%
Nepovoljan ishod (smrtni ishod, progresija, promjena ADT, uvođenje kemoterapije)	Ne	80	53,3%
	Da	70	46,7%
Povoljan ishod nakon odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja, uz pad PSA nakon inicijalnog praćenja od šest mjeseci	Ne	38	25,3%
	Da	112	74,7%

Tablica 12. prikazuje opisnu statistiku kliničkih kategorijskih varijabli vezanih za praćenje i ishode kod ispitanika uključenih u istraživanje.

Klinički povoljan ishod nakon odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja uz pad vrijednosti PSA nakon inicijalnog kliničkog praćenja od prvih šest mjeseci, zabilježen je kod 112 ispitanika (74,7%).

Klinički nepovoljni ishod (smrt, pogoršanje bolesti, promjena linije ili povećanje doze hormonske terapije i kemoterapija) u ukupnom periodu kliničkog praćenja zabilježen je kod 70 ispitanika (46,7%).

Pri zaključenju studije i perioda kliničkog praćenja, 80 ispitanika bilo je klinički bez znakova metabolički aktivne bolesti. Smrtni ishod je zabilježen kod 10 ispitanika (6,7%). Uzrok smrti se kod 5 pacijenata navodi kao posljedica proširene maligne bolesti karcinoma prostate, dok je kod petoro drugi uzrok smrti – po jedan ispitanik od posljedica kolangiokarcinoma, karcinoma pluća, karcinoma kolona, mezotelioma i sepse, bez kliničkih i laboratorijskih znakova aktivne bolesti prostate.

**Tablica 13.** Opisna statistika kliničkih kontinuiranih varijabli vezanih za praćenje i ishode kod ispitanika uključenih u istraživanje (N=150)

	N	Min	Max	Centile		
				25.	Medijan	75.
Dob (godine)	150	53,00	87,00	65,00	70,50	75,00
Gleasonov zbroj	150	4,00	10,00	6,00	7,00	7,00
Vrijeme do biokemijskog relapsa (mjeseci)	150	2,00	156,00	8,00	16,00	36,00
Inicijalni PSA kod postavljanja dijagnoze karcinoma prostate, iPSA (ng/ml)	120	2,10	151,00	8,48	12,80	19,71
Vrijednost PSA kod snimanja pretrage F-18-kolin PET/CT-a (ng/ml)	150	0,20	51,00	1,38	2,60	4,77
Udvostručenje PSA (mjeseci)	91	2,00	20,00	4,00	6,00	10,00
Brzina rasta PSA (ng/ml/god)	150	0,10	24,70	0,40	1,00	2,10
Aplicirana doza F-18-kolina (MBq)	150	102,00	350,00	174,50	200,50	230,00
SUVmax vrijednost intenziteta nakupljanja F-18-kolina pojedinačne metabolički najaktivnije lezije svih lokalizacija	122	2,00	24,10	4,50	7,80	11,45
SUVmax vrijednost intenziteta nakupljanja F-18-kolina lezija koštanog sustava	52	2,50	23,80	5,65	8,05	13,88
SUVmax vrijednost intenziteta nakupljanja F-18-kolina u limfnim čvorovima	90	1,00	24,10	3,58	5,00	9,20
Kraći promjer F-18-kolin pozitivnih limfnih čvorova (cm)	90	0,40	4,00	0,80	0,90	1,20
SUVmax F-18-kolin pozitivnih lezija ostalih lokalizacija	7	3,10	13,30	4,80	6,60	11,30
Vrijednost PSA nakon inicijalnih šest mjeseci praćenja (ng/ml)	150	0,00	80,90	0,01	0,19	1,00
Preživljenje bez znakova progresije bolesti (mjeseci)	150	6,00	72,00	12,00	24,00	36,00
Ukupno praćenje (mjeseci)	150	10,00	84,00	36,00	36,00	48,00

Opisna statistika kliničkih kontinuiranih varijabli vezanih za praćenje i ishode prikazana je u Tablici 13.

Medijan dobi ispitanika je iznosio 70,5 godina, uz interkvartilni raspon od 65 do 75 godina. Medijan PSA izražen u ng/ml iznosio je 2,6 (interkvartilni raspon 1,4 – 4,8) na početku terapije, a 0,19 (0,01 – 1,00) nakon inicijalnih šest mjeseci praćenja, što je ukupno gledajući statistički značajan pod ( $P < 0,001$ ).

Medijan kraćeg promjera metabolički aktivnih limfnih čvorova iznosio je 0,9 cm, uz raspon 0,4 do 4 cm.

Intenzitet patološkog nakupljanja radiofarmaka, SUVmax, bio je heterogen. Kod lezija ležišta prostate medijan intenziteta patološkog nakupljanja F-18-kolina iznosio je 7, uz raspon SUVmax od 2,1 do 22,6. Medijan SUVmax nakupljanja radiofarmaka u koštanom sustavu iznosio je 8,05, uz raspon od 2,5 do 23,8, dok je medijan SUVmax u limfnim čvorovima iznosio 5, najintenzivnije do 24,1.

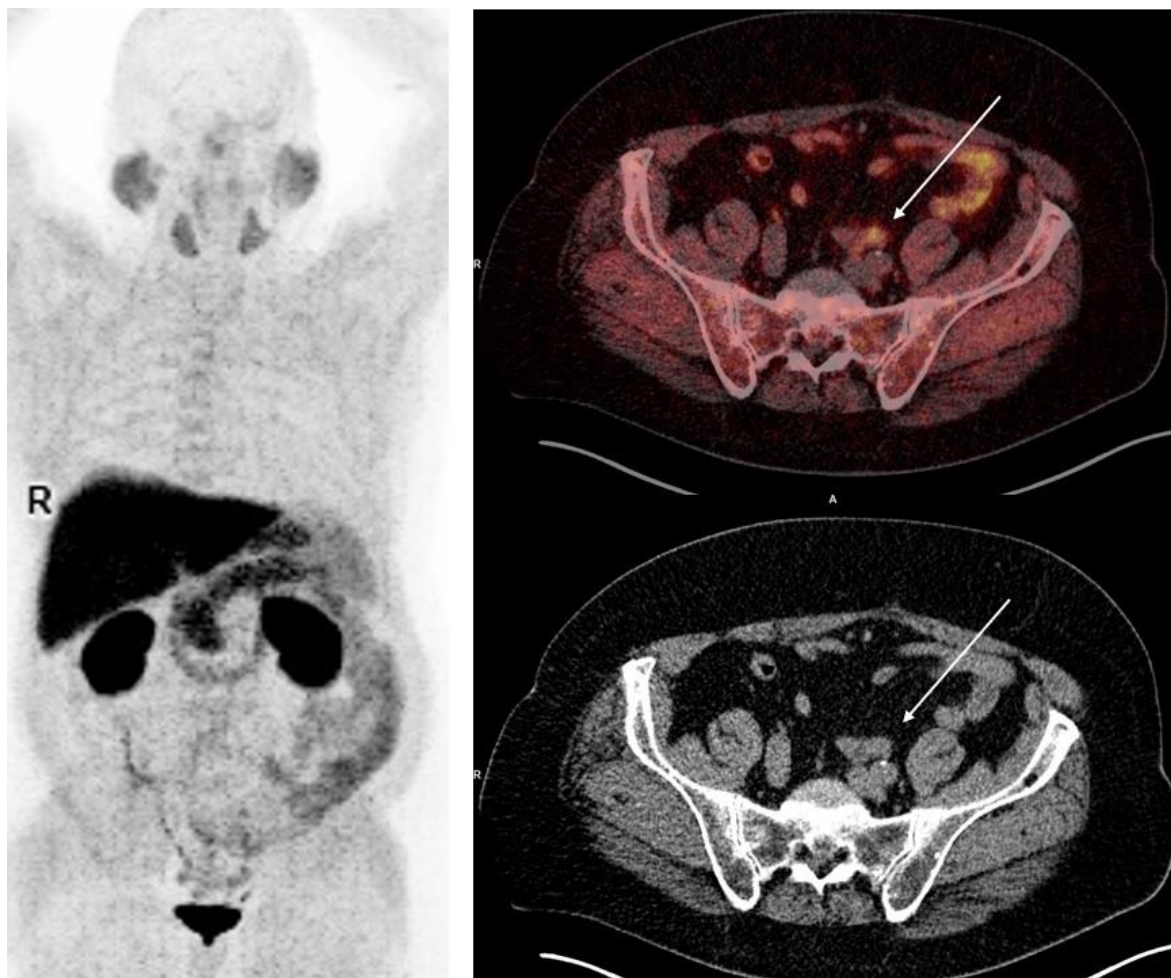
**Tablica 14.** Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima drugih kategorijskih kliničkih varijabli (PSA, gradusna skupina, kirurška terapija, hormonska terapija):  $X^2$  test

		Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a				P
		Negativni		Pozitivni		
		N	%	N	%	
Gradusna skupina	1	9	32,1%	37	30,3%	0,395
	2	7	25,0%	19	15,6%	
	3	9	32,1%	37	30,3%	
	4	3	10,8%	17	13,9%	
	5	0	0,0%	12	9,9%	
T stadij prema patohistološkom nalazu uzorka	1	1	3,6%	6	4,9%	0,944
	2	10	35,7%	47	38,5%	
	3	16	57,1%	66	54,1%	
	4	1	3,6%	3	2,5%	
Grupe PSA (ng/ml)	<0,50	7	25,0%	8	6,6%	0,024
	0,51-2,00	10	35,7%	37	30,3%	
	2,01-4,00	6	21,4%	36	29,5%	
	>4,01	5	17,9%	41	33,6%	
Udvostručenje PSA	Ne	14	50,0%	45	36,9%	0,207
	Da	14	50,0%	77	63,1%	
Vrijeme do udvostručenja PSA kraće od šest mjeseci	Ne	20	71,4%	66	54,1%	0,137
	Da	8	28,6%	56	45,9%	
Radikalna prostatektomija	Ne	4	14,3%	36	29,5%	0,154
	Da	24	85,7%	86	70,5%	
Radikalna radioterapija	Ne	11	39,3%	52	42,6%	0,833
	Da	17	60,7%	70	57,4%	
Androgen deprivacijska terapija	Ne	22	78,6%	85	69,7%	0,487
	Da	6	21,4%	37	30,3%	
Tip androgen deprivacijske terapije	LHRH agonist i antiandrogen	3	60,0%	23	62,2%	1,000
	Samo antiandrogen	2	40,0%	14	37,8%	
Kemoterapija	Ne	28	100,0%	122	100,0%	na
	Da	0	0,0%	0	0,0%	
Orhidektomija	Ne	28	100,0%	122	100,0%	na
	Da	0	0,0%	0	0,0%	

Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima drugih kategorijskih kliničkih varijabli (PSA, gradusna skupina, inicijalna provedena terapija, androgen deprivacijska terapija) prikazana je u Tablici 14.

Jedina značajna razlika bila je u zastupljenosti PSA grupa kod snimanja pretrage – kod ispitanika s pozitivnim nalazom F-18-kolin PET/CT-a bile su značajno više vrijednosti PSA, više od 4,01 ng/ml,  $P=0,024$ .

U skupini vrlo niskog PSA, odnosno u skupini 15 ispitanika s PSA nižim od 0,5 ng/ml, u ovom istraživanju pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a imalo je 8 od 15 ispitanika (Slika 6).



**Slika 6.** MIP, fuzionirani PET/CT aksijalni presjek i tomografski presjek niskodoznog CT-a kod 73-godišnjeg bolesnika s biokemijskim povratom karcinoma prostate (inicijalni gradus 1) nakon radikalne prostatektomije uz porast vrijednosti PSA na 0,2 ng/ml uz vrijeme udvostručenja PSA od 5 mjeseci. Bijelom strelicom označen je metabolički aktivan limfni čvor uz zajedničke ilijačne krvne žile lijevo, aksijalnih dimenzija 1x0,6 cm, SUVmax vrijednosti 4,2.

**Tablica 15.** Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima drugih kategorijskih kliničkih karakteristika osnovne bolesti: X<sup>2</sup> test

		Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a				P
		Negativni		Pozitivni		
		N	%	N	%	
Fokalno patološko nakupljanje F-18-kolina u parenhimu prostate	Ne	4	100,0%	20	55,6%	0,136
	Da	0	0,0%	16	44,4%	
Patološko nakupljanje F-18-kolina u ležištu prostate nakon prostatektomije	Ne	24	100,0%	70	81,4%	0,021
	Da	0	0,0%	16	18,6%	
Patološko nakupljanje F-18-kolina u seminalnim vezikulama	Ne	28	100,0%	112	91,8%	0,209
	Da	0	0,0%	10	8,2%	
Patološko nakupljanje F-18-kolina u koštanom sustavu	Negativni	28	100,0%	70	57,4%	<0,001
	Pozitivni	0	0,0%	52	42,6%	
Patološko nakupljanje F-18-kolina u limfnim čvorovima	Ne	28	100,0%	32	26,2%	<0,001
	Da	0	0,0%	90	73,8%	
Lokalizacija metabolički aktivnih F-18-kolin pozitivnih limfnih čvorova	Ilijačni limfni čvorovi	0	0,0%	34	37,8%	na
	Ostali zdjelčni limfni čvorovi	0	0,0%	10	11,1%	
	Retroperitonealni limfni čvorovi lumbalnih regija i zdjelčni limfni čvorovi	0	0,0%	39	43,3%	
	Druge lokalizacije limfnih čvorova	0	0,0%	7	7,8%	
Patološko nakupljanje F-18-kolina u ostalim parenhimskim organima	Ne	28	100,0%	115	94,3%	0,349
	Da	0	0,0%	7	5,7%	
Lokalizacija patološkog nakupljanja F-18-kolina u parenhimskim organima	Bez patološkog nakupljanja F-18-kolina u visceralnim organima	28	100,0%	115	94,3%	0,725
	Patološko nakupljanje F-18-kolina u parenhimu jetre	0	0,0%	2	1,6%	
	Patološko nakupljanje F-18-kolina u parenhimu pluća	0	0,0%	5	4,1%	
Nakupljanje F-18-kolina u drugim lokalizacijama	Ne	18	64,3%	75	61,5%	0,684
	Da	1	3,6%	12	9,8%	
	Nakupljanje F-18-kolina u limfnim čvorovima medijastinuma	9	32,1%	35	28,7%	
Zaključak nalaza pretrage F-18-kolin PET/CT-a	Uredan nalaz bez patološkog nakupljanja F-18-kolina	28	100,0%	0	0,0%	<0,001
	Lokalna bolest zdjelice	0	0,0%	11	9,0%	
	Oligometastatska bolest	0	0,0%	72	59,0%	
	Metastatska bolest	0	0,0%	39	32,0%	



Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima drugih kategorijskih kliničkih karakteristika osnovne bolesti prikazana je u Tablici 15.

Značajne razlike, očekivano, bile su vezane za zahvaćenost ležišta prostate ( $P=0,021$ ), sekundarno širenje bolesti u koštani sustav i limfne čvorove ( $P<0,001$ ).

**Tablica 16.** Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima ostalih konvencionalnih pretraga (scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP, RTG kosti, magnetna rezonancija zdjelice):  $\chi^2$  test

		Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a				P
		Negativni		Pozitivni		
		N	%	N	%	
Scintigrafija koštanog sustava učinjena s Tc-99m-MDP	Nije učinjena	15	53,6%	56	45,9%	0,300
	Učinjena	13	46,4%	66	54,1%	
Zaključak nalaza scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP	Nema patološkog nakupljanja Tc-99m-MDP	2	15,4%	19	28,8%	0,043
	Patološko nakupljanje Tc-99m-MDP	4	30,8%	35	53,0%	
	Ostali nalazi scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP („equivocal“)	7	53,8%	12	18,2%	
Patološko nakupljanje Tc-99m-MDP karakteristično za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno	2	33,3%	19	35,2%	1,000
	Pozitivno	4	66,7%	35	64,8%	
Rendgen kostiju	Nije učinjen	24	85,7%	105	86,1%	1,000
	Učinjen	4	14,3%	17	13,9%	
Nalaz rendgena kostiju karakterističan za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno	3	75,0%	9	52,9%	0,603
	Pozitivno	1	25,0%	8	47,1%	
Magnetna rezonancija zdjelice	Nije učinjena	23	82,1%	116	95,1%	0,033
	Učinjena	5	17,9%	6	4,9%	
Nalaz MR zdjelice karakterističan za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno	2	40,0%	2	28,6%	0,571
	Pozitivno	3	60,0%	3	42,8%	
	Ostalo	0	0,0%	2	28,6%	

Tablica 16. prikazuje usporedbu nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima ostalih konvencionalnih pretraga (scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP, RTG kosti, magnetna rezonancija zdjelice).

Kada isključimo nalaze scintigrafski vjerojatnih degenerativnih promjena ili ostalih nalaza scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP kojima se ne opisuje nakupljanje radiofarmaka karakteristično za sekundarno širenje karcinoma prostate, onda više nema značajnih razlika u odnosu na PET/CT. Razlike u nalazima učinjenih pretraga RTG i MR nisu značajne u odnosu na nalaz PET/CT-a.

**Tablica 17.** Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima ostalih kliničkih kategorijskih varijabli nakon praćenja: X<sup>2</sup> test

			Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a				P
			Negativni		Pozitivni		
			N	%	N	%	
Terapijski pristup nakon pretrage F-18-kolin PET/CT	Nije uvedena nova terapija	11	39,3%	12	9,8%	<0,001	
	Započeta nova terapija	13	46,4%	106	86,9%		
	Nastavljena androgen deprivacijska terapija	4	14,3%	4	3,3%		
Odabrani terapijski pristupi i daljnje liječenje	Androgen deprivacijska terapija LHRH agonistima uz antiandrogen	7	25,0%	54	44,3%	<0,001	
	Kemoterapija uz ADT i/ili orhidektomiju	0	0,0%	14	11,5%		
	Samo orhidektomija	0	0,0%	6	4,9%		
	Radioterapija (EBRT i/ili SART)	6	21,4%	5	4,1%		
	Samo antiandrogen	1	3,6%	3	2,5%		
	Daljnje praćenje Radioterapija uz androgen deprivacijsku terapiju	12	42,9%	10	8,2%		
Operativni zahvat regionalne limfadenektomije ili prostatektomije	Ne	28	100,0%	122	100,0%	na	
	Da	0	0,0%	0	0,0%		
Radioterapija (EBRT i/ili SART)	Ne	20	71,4%	86	70,5%	1,000	
	Da	8	28,6%	36	29,5%		
Androgen deprivacijska terapija	Ne	18	64,3%	22	18,0%	<0,001	
	Da	10	35,7%	100	82,0%		
Pristup hormonskoj androgen deprivacijskoj terapiji	LHRH agonist i antiandrogen	7	70,0%	94	94,0%	0,034	
	Antiandrogen	3	30,0%	6	6,0%		
Promjena LHRH agonista	Ostala ista	2	66,7%	12	57,1%	1,000	
	Da	1	33,3%	9	42,9%		
Kemoterapija	Ne	28	100,0%	108	88,5%	0,073	
	Da	0	0,0%	14	11,5%		
Orhidektomija	Ne	28	100,0%	114	93,4%	0,210	
	Da	0	0,0%	8	6,6%		

Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima ostalih kliničkih kategorijskih varijabli nakon praćenja prikazane su u Tablici 17.

Kod ispitanika koji su bili pozitivni na F-18-kolin PET/CT-u značajno je češće nešto od nove terapije bilo uvedeno (P<0,001), dok je većina pozitivnih ispitanika (82,0%) bila na androgen deprivacijskoj terapiji (P<0,001).

**Tablica 18.** Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima ostalih kliničkih kategorijskih varijabli nakon praćenja:  $\chi^2$  test

		Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a				P
		Negativni		Pozitivni		
		N	%	N	%	
Vrijednost serumskog ukupnog PSA nakon šest mjeseci kliničkog praćenja	Pad vrijednosti	14	50,0%	98	80,4%	<0,001
	Bez bitne promjene	12	42,9%	12	9,8%	
	Porast vrijednosti	2	7,1%	12	9,8%	
Klinički odgovor na provedenu terapiju nakon F-18-kolin PET/CT pretrage	Pozitivan odgovor na provedeno liječenje	14	50,0%	98	80,4%	<0,001
	Stacionaran nalaz	12	42,9%	12	9,8%	
	Progresija bolesti	2	7,1%	12	9,8%	
Daljnji terapijski postupci nakon prvih šest mjeseci kliničkog praćenja	Nastavljena androgen deprivacijska terapija	6	21,4%	74	60,7%	0,001
	Provedena kemoterapija	0	0,0%	2	1,7%	
	Učinjena orhidektomija	0	0,0%	1	0,8%	
	Palijativno liječenje boli	0	0,0%	1	0,8%	
	Daljnje praćenje	22	78,6%	41	33,6%	
	Radioterapija	0	0,0%	1	0,8%	
	Uvedena terapija novom generacijom antiandrogena	0	0,0%	1	0,8%	
Antiandrogeni nove generacije uz radioterapiju	0	0,0%	1	0,8%		
Klinički nalaz u daljnjem periodu praćenja	Klinički stacionaran nalaz bez progresije	15	53,6%	55	45,1%	0,529
	Progresija bolesti	13	46,4%	67	54,9%	
Započeta terapija antiandrogenima nove generacije (enzalutamid/ abirateron)	Ne	13	100,0%	47	69,1%	0,017
	Da	0	0,0%	21	30,9%	

Nakon šest mjeseci praćenja uz odabrani terapijski postupak ili inicijalno uvedenu terapiju nakon pozitivnog nalaza F-18-kolin PET/CT-a, kod 98 ispitanika (80,4%) zabilježen je pad vrijednosti PSA, dok je 12 pacijenata (9,8%) imalo progresiju bolesti i ponovni rast vrijednosti PSA nakon inicijalnih šest mjeseci terapije i praćenja. Kod 12 ispitanika nalaz je bio bez bitne promjene.

U daljnjem periodu praćenja, nakon inicijalnih šest mjeseci, daljnji rast serumskih vrijednosti ukupnog PSA imalo je 80 pacijenata (53,3%). U tom periodu lijekovi iz skupine nove generacije antiandrogena, odnosno inhibitori androgen receptora (abirateron, enzalutamid) uvedeni su kod 21 (30,9%) ispitanika koji su bili pozitivni na PET/CT-u u odnosu na negativne ispitanike (P=0,017).

**Tablica 19.** Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima ostalih kliničkih kategorijskih varijabli te ishoda nakon praćenja i primljene terapije:  $X^2$  test

		Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a				P
		Negativni		Pozitivni		
		N	%	N	%	
Zadnji poznati klinički status i terapija	Bez znakova aktivne bolesti	21	75,0%	59	48,4%	0,190
	Smrtni ishod	1	3,6%	9	7,4%	
	Hormonska terapija	5	17,8%	37	30,3%	
	Kemoterapija	0	0,0%	2	1,6%	
	Progresija bolesti	1	3,6%	15	12,3%	
Smrtni ishod	Ne	27	96,4%	113	92,6%	0,689
	Da	1	3,6%	9	7,4%	
Nepovoljan ishod (smrtni ishod, progresija, promjena ADT, uvođenje kemoterapije)	Ne	21	75,0%	59	48,4%	0,012
	Da	7	25,0%	63	51,6%	
Povoljan ishod nakon odabranog terapijskog pristupa i liječenja, uz pad PSA nakon inicijalnog praćenja od šest mjeseci	Ne	14	50,0%	30	24,6%	0,008
	Da	14	50,0%	92	75,4%	

Od ukupno 122 ispitanika s patološkim nalazom F-18-kolin PET/CT-a, kod njih 92 (75,4%), zabilježen je povoljan ishod odabranog terapijskog pristupa i provedene terapije uz pad vrijednosti PSA nakon inicijalnog praćenja od prvih šest mjeseci, u odnosu na 14 ispitanika (50,0%) koji su imali negativan nalaz F-18-kolin PET/CT-a. Također, nepovoljni ishod (smrt, progresija bolesti, promjena ili povećanje doze ADT, uvođenje kemoterapije) bio je značajno češći u skupini pozitivnih PET/CT nalaza,  $P=0,012$ .

**Tablica 20.** Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima kliničkih kvantitativnih varijabli: Mann-Whitney U test

Poziivan PET/CT-a	nalaz	F-18-kolin	N	Min	Max	Centile			P
						25.	Medijan	75.	
Dob (godine)	Negativni		28	57,00	82,00	64,00	69,00	74,75	0,393
	Pozitivni		122	53,00	87,00	65,75	71,00	75,00	
Gleasonov zbroj	Negativni		28	5,00	8,00	6,00	7,00	7,00	0,335
	Pozitivni		122	4,00	10,00	6,00	7,00	7,00	
Vrijeme do biokemijskog relapsa (mjeseci)	Negativni		28	2,00	96,00	13,00	36,00	60,00	0,001
	Pozitivni		122	2,00	156,00	6,00	12,00	36,00	
Inicijalni PSA kod postavljanja dijagnoze karcinoma prostate, iPSA(ng/ml)	Negativni		19	4,48	140,00	7,19	9,00	30,50	0,463
	Pozitivni		101	2,10	151,00	9,18	13,00	19,10	
Vrijednost PSA kod snimanja pretrage F-18-kolin PET/CT-a (ng/ml)	Negativni		28	0,20	7,00	0,58	1,42	2,59	0,001
	Pozitivni		122	0,20	51,00	1,50	2,98	5,16	
Udvostručenje PSA (mjeseci)	Negativni		14	2,00	18,00	4,00	6,00	11,00	0,493
	Pozitivni		77	2,00	20,00	4,00	6,00	9,50	
Brzina rasta PSA (ng/ml/god)	Negativni		28	0,10	3,73	0,23	0,40	0,70	<0,001
	Pozitivni		122	0,10	24,70	0,60	1,20	2,22	
Aplirana doza F-18-kolina (MBq)	Negativni		28	140,00	331,00	160,00	181,00	207,50	0,003
	Pozitivni		122	102,00	350,00	181,75	209,00	231,50	
Vrijednost PSA nakon inicijalnih šest mjeseci praćenja (ng/ml)	Negativni		28	0,00	9,20	0,03	0,22	1,23	0,407
	Pozitivni		122	0,00	80,90	0,01	0,15	0,99	
Preživljenje bez znakova progresije bolesti (mjeseci)	Negativni		28	10,00	60,00	16,50	31,00	48,00	0,332
	Pozitivni		122	6,00	72,00	12,00	24,00	36,00	
Ukupno praćenje (mjeseci)	Negativni		28	10,00	84,00	28,50	36,00	48,00	0,661
	Pozitivni		122	12,00	84,00	36,00	36,00	48,00	

Usporedba nalaza F-18-kolin PET/CT-a s nalazima i vrijednostima kliničkih kvantitativnih varijabli prikazana je u Tablici 20. U skupini ispitanika s pozitivnim F-18-kolin PET/CT nalazom značajno je kraće vrijeme do biokemijskog relapsa ( $P=0,001$ ), viša vrijednost inicijalnog PSA ( $P=0,001$ ) i veća brzina porasta PSA ( $P<0,001$ ).

**Tablica 21.** Korelacija SUVmax vrijednosti sa PSA prije i nakon provedene terapije, Gleasonovim zbrojem, gradusnom skupinom i T stadijem tumora te ishodima: Spearmanovi i Kendallovi tau\_b koeficijenti korelacije

		SUVmax najintenzivnije lezije ukupno	SUVmax ležište prostate	SUVmax lezija koštanog sustava	SUVmax limfnih čvorova
Vrijednost PSA kod snimanja pretrage F-18-kolin PET/CT-a (ng/ml)	Korelacijski koeficijent	<b>0,382</b>	0,293	0,195	<b>0,376</b>
	P	<b>&lt;0,001</b>	0,289	0,166	<b>&lt;0,001</b>
	N	<b>122</b>	15	52	<b>90</b>
Vrijednosti PSA nakon inicijalnih šest mjeseci praćenja (ng/ml)	Korelacijski koeficijent	0,068	-0,246	0,088	0,013
	P	0,458	0,378	0,533	0,900
	N	122	15	52	90
Povoljan ishod nakon odabranog terapijskog pristupa i liječenja, uz pad PSA nakon inicijalnog praćenja od šest mjeseci	Korelacijski koeficijent	-0,069	-0,386	-0,050	0,049
	P	0,449	0,156	0,727	0,649
	N	122	15	52	90
Gleasonov zbroj	Korelacijski koeficijent	0,159	0,074	<b>0,296</b>	0,110
	P	0,081	0,794	<b>0,033</b>	0,301
	N	122	15	<b>52</b>	90
Gradusna skupina	Korelacijski koeficijent	<b>0,179</b>	0,094	<b>0,303</b>	0,144
	P	<b>0,049</b>	0,740	<b>0,029</b>	0,176
	N	<b>122</b>	15	<b>52</b>	90
T stadij prema patohistološkom nalazu uzorka	Korelacijski koeficijent	0,059	0,131	-0,038	0,102
	P	0,520	0,642	0,789	0,340
	N	122	15	52	90
Smrtni ishod	Korelacijski koeficijent	-0,019		<b>0,308</b>	0,057
	P	0,838		<b>0,026</b>	0,596
	N	122	15	<b>52</b>	90
Nepovoljan ishod (smrtni ishod, progresija, ADT, uvođenje kemoterapije)	Korelacijski koeficijent	<b>0,281</b>	0,186	0,255	0,070
	P	<b>0,002</b>	0,508	0,068	0,513
	N	<b>122</b>	15	52	90

Korelacija SUVmax vrijednosti sa PSA prije i nakon provedene terapije, Gleasonovim zbrojem, gradusnom skupinom i T stadijem tumora te ishodima prikazana je u Tablici 21.



SUVmax vrijednost intenziteta nakupljanja F-18-kolina metabolički najaktivnije lezije značajno pozitivno korelira s razinom PSA ( $\rho=0,382$ ,  $P<0,001$ ), gradusom tumora ( $\rho=0,179$ ,  $P=0,049$ ) te nepovoljnim ishodom ( $\tau_b=0,281$ ,  $P=0,002$ ).

SUVmax u lezijama koštanog sustava značajno pozitivno korelira s Gleasonovim zbrojem ( $\rho=0,296$ ,  $P=0,033$ ), gradusnom skupinom ( $\rho=0,303$ ,  $P=0,029$ ) te smrtnim ishodom ( $\tau_b=0,308$ ,  $P=0,026$ ).

SUVmax F-18-kolin pozitivnih limfnih čvorova značajno pozitivno korelira s razinom PSA ( $\rho=0,376$ ,  $P<0,001$ ).

**Tablica 22.** Osjetljivost i specifičnost F-18-kolin PET/CT-a na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na metabolički aktivan povrat bolesti u odnosu na ishod odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja nakon kliničkog praćenja od šest mjeseci

		<b>Povoljan ishod odabranog terapijskog pristupa uz pad PSA nakon inicijalnog praćenja od šest mjeseci</b>			
		<b>Ne</b>		<b>Da</b>	
		<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a	Negativni	14	36,8%	14	12,5%
	Pozitivni	24	63,2%	98	87,5%

	<b>Vrijednost</b>	<b>95% CI</b>
Osjetljivost (%)	87,50%	79,92% do 92,99%
Specifičnost (%)	36,84%	21,81% do 54,00%
AUC	0,622	0,539 do 0,700
Pozitivni omjer vjerojatnosti	1,385	1,026 do 1,784
Negativni omjer vjerojatnosti	0,339	0,178 do 0,645
Pozitivna prediktivna vrijednost	80,33%	76,03% do 84,02%
Negativna prediktivna vrijednost	50,00%	34,46% do 65,54%
Preciznost mjerenja	74,67%	66,93% do 81,41%

Omjer izgleda OR (95% CI) = 4,04 (1,55 do 10,56)

Tablica 22. prikazuje procjenu korisnosti slikovne pretrage F-18-kolin PET/CT kod pacijenata s karcinomom prostate, a pod sumnjom na metabolički aktivnu bolest u odnosu na povoljan ishod nakon odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja uz pad vrijednosti PSA nakon inicijalnog kliničkog praćenja od šest mjeseci.

Osjetljivost od 87,5% i specifičnost od 36,8% F-18-kolin PET/CT-a upućuju na visoko osjetljivu, ali relativno nisko specifičnu metodu u predikciji uspjeha liječenja. Ipak, omjer izgleda (OR) u predikciji uspješnosti je statistički značajan (jedino kod PET/CT-a -  $P < 0,05$ ) i iznosi 4,04 (95% CI 1,55 – 10,56) te je preciznost mjerenja najveća u odnosu na ostale metode (74,7%).

**Tablica 23.** Osjetljivost i specifičnost nalaza scintigrafije koštanog sustava učinjene s Tc-99m-MDP na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na metabolički aktivan povrat bolesti u odnosu na ishod odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja nakon kliničkog praćenja od šest mjeseci

			Povoljan ishod odabranog terapijskog pristupa uz pad PSA nakon inicijalnog praćenja od šest mjeseci			
			Ne		Da	
			N	%	N	%
Nalaz scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP karakterističan za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno	14	56,0%	26	48,1%	
	Pozitivno	11	44,0%	28	51,9%	

	Vrijednost	95% CI
Osjetljivost (%)	51,85%	37,837% do 65,657%
Specifičnost (%)	56,00%	34,928% do 75,598%
AUC	0,539	0,423 do 0,652
Pozitivni omjer vjerojatnosti	1,178	0,707 do 1,965
Negativni omjer vjerojatnosti	0,86	0,551 do 1,341
Pozitivna prediktivna vrijednost	71,80%	60,416% do 80,935%
Negativna prediktivna vrijednost	35,00%	25,668% do 45,641%
Preciznost mjerenja	53,17%	41,595% do 64,490%

Omjer izgleda OR (95% CI) = 1,37 (0,47 do 3,98)

Osjetljivost i specifičnost nalaza scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na metabolički aktivan povrat bolesti u odnosu na ishod odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja nakon kliničkog praćenja od šest mjeseci prikazana je u Tablici 23.

Vrijednosti osjetljivosti su niže u odnosu na PET/CT, ali je specifičnost nešto viša, iako ne i značajno viša.

**Tablica 24.** Osjetljivost i specifičnost nalaza rendgena kostiju na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na metabolički aktivan povrat bolesti u odnosu na ishod odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja nakon kliničkog praćenja od šest mjeseci

			<b>Povoljan ishod odabranog terapijskog pristupa uz pad PSA nakon inicijalnog praćenja od šest mjeseci</b>			
			<b>Ne</b>		<b>Da</b>	
			<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nalaz rendgena kostiju karakterističan za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno		5	71,4%	7	50,0%
	Pozitivno		2	28,6%	7	50,0%

	<b>Vrijednost</b>	<b>95% CI</b>
Osjetljivost (%)	50,00%	23,036% do 76,964%
Specifičnost (%)	71,43%	29,042% do 96,331%
AUC	0,607	0,373 do 0,810
Pozitivni omjer vjerojatnosti	1,75	0,485 do 6,314
Negativni omjer vjerojatnosti	0,7	0,347 do 1,414
Pozitivna prediktivna vrijednost	77,78%	49,241% do 92,662%
Negativna prediktivna vrijednost	41,67%	26,129% do 59,057%
Preciznost mjerenja	57,14%	34,021% do 78,180%

Omjer izgleda OR (95% CI) = 2,5 (0,26 do 33,40)

Osjetljivost i specifičnost nalaza rendgena kostiju na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na metabolički aktivan povrat karcinoma prostate u odnosu na ishod odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja nakon kliničkog praćenja od šest mjeseci prikazana je u Tablici 24. Vrijednosti osjetljivosti su niže u odnosu na PET/CT, ali je specifičnost viša, iako ne i značajno.

**Tablica 25.** Osjetljivost i specifičnost nalaza MR zdjelice na populaciji pacijenata upućenih zbog sumnje na metabolički aktivan povrat bolesti u odnosu na ishod odabranog terapijskog pristupa i provedenog liječenja nakon kliničkog praćenja od šest mjeseci

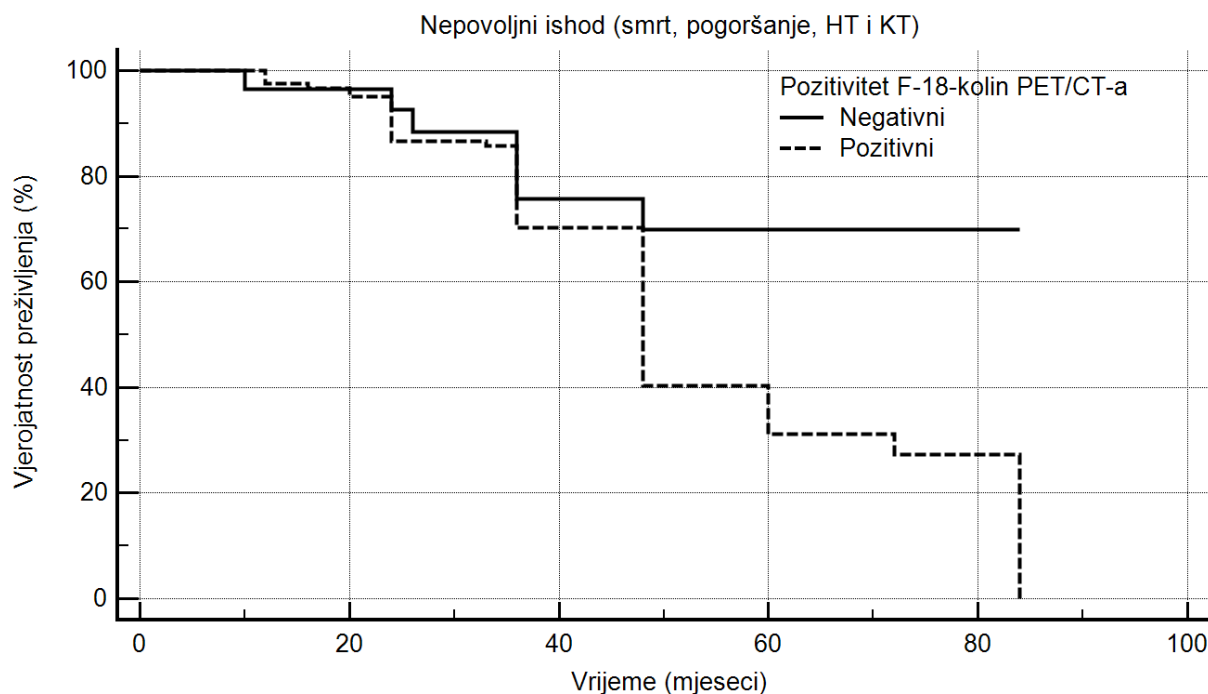
				<b>Povoljan ishod odabranog terapijskog pristupa uz pad PSA nakon inicijalnog praćenja od šest mjeseci</b>			
				<b>Ne</b>		<b>Da</b>	
				<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
Nalaz MR zdjelice karakterističan za sekundarno širenje karcinoma prostate	Negativno			1	100,0%	5	45,5%
	Pozitivno			0	0,0%	6	54,5%

	<b>Vrijednost</b>	<b>95% CI</b>
Osjetljivost (%)	54,55%	23,379% do 83,251%
Specifičnost (%)	100,00%	2,500% do 100,000%
AUC	0,773	0,451 do 0,956
Pozitivni omjer vjerojatnosti		
Negativni omjer vjerojatnosti	0,455	0,238 do 0,868
Pozitivna prediktivna vrijednost	100,00%	
Negativna prediktivna vrijednost	16,67%	9,476% do 27,646%
Preciznost mjerenja	58,33%	27,667% do 84,835%

Omjer izgleda OR (95% CI) = \* beskonačno (0,025 do inf\*)

Nalaz magnetne rezonancije zdjelice ima najbolju specifičnost (100%) u detekciji povoljnog ishoda nakon šest mjeseci kliničkog praćenja, ali nižu osjetljivost od F-18-kolin PET/CT-a. Ova visoka specifičnost može se objasniti prethodnom selekcijom pacijenata koji su išli na MR zdjelice, odnosno, išli su oni koji su imali indikacije koje je MR zdjelice samo dodatno potvrdila.

**Slika 7.** Nalaz F-18-kolin PET/CT-a u odnosu na praćenje pacijenata te predikciju nepovoljnog ishoda odnosno promjenu terapijskog pristupa: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja s log-rank testom



Usporedba krivulja preživljenja (Logrank test)

X2	6,0876
DF	1
Značajnost	P = 0,0136

Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a	Prosječno vrijeme preživljenja			
	Predviđena vrijednost	Standardna greška	95% CI	
Donji			Gornji	
Negativni	68,446	5,028	58,591	78,300
Pozitivni	54,211	2,375	49,555	58,867

Nalaz F-18-kolin PET/CT-a u odnosu na praćenje pacijenata te predikciju nepovoljnog ishoda odnosno promjenu terapijskog pristupa prikazan je na Slici 7.

Ispitanici koji su imali pozitivan nalaz imaju značajno kraće prosječno vrijeme preživljenja, P=0,014.

## VI RASPRAVA

Ovim istraživanjem utvrđena je visoka osjetljivost pretrage F-18-kolin PET/CT-a kod ispitanika s karcinomom prostate i sumnjom na biokemijski povrat bolesti, u odnosu na kliničko praćenje kao zlatni standard i pad vrijednosti PSA (Tablica 22).

Patološki nalaz F-18-kolin PET/CT-a povezan je sa višim vrijednostima ukupnog serumskog PSA, kao i brzinom rasta PSA, a u skupini vrlo niskog PSA, nižeg od 0,5 ng/ml, F-18-kolin PET/CT je bio pozitivan u čak 8 od 15 ispitanika.

U odnosu na ispitivane konvencionalne dijagnostičke metode, scintigrafiju koštanog sustava s Tc-99m-MDP, rendgen kostiju ili MR zdjelice, F-18-kolin PET/CT pokazuje veću snagu povezanosti odnosno omjer izgleda između pozitivnog nalaza i povoljnog ishoda u periodu kliničkog praćenja od najmanje šest mjeseci.

Nalaz F-18-kolin PET/CT-a značajno je utjecao na promjenu terapije, uvođenje novih terapija te odabir terapijskih postupaka, a patološki nalaz pretrage F-18-kolin PET/CT povezan je i s predikcijom nepovoljnog ishoda te kraćim vremenom preživljenja.

Prednost F-18-kolin PET/CT-a je u sveobuhvatnosti detekcije biokemijskog povrata bolesti kod bolesnika s karcinomom prostate nakon provedene inicijalne terapije, uz detekciju metabolički aktivnih limfnih čvorova i koštanih presadnica, detekciju eventualnih visceralnih presadnica, ali i otkrivanju drugih metabolički aktivnih lezija.

## 6.1 Usporedba s literaturom

Prema istraživanju Colombié i suradnika od retrospektivno analiziranih podataka 172 pacijenata s karcinomom prostate kojima je snimljen F-18-kolin PET/CT zbog biokemijskog povrata bolesti, kod 137 pacijenata (79,7%) opisan je pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a, uz najveći broj nalaza s pozitivnim zdjeličnim limfnim čvorovima, 42,3% (161), što je u skladu s rezultatima ovog istraživanja. Medijan vrijednosti PSA kod pacijenata s pozitivnim nalazom F-18-kolin, slično, iznosio je 4,1 ng/ml, a statistički je bila značajna razlika u brzini porasta PSA, varijabli PSAvel, uz veće vrijednosti kod pacijenata s pozitivnim nalazom F-18-kolin PET/CT-a, kao i kraće vrijeme do biokemijskog povrata bolesti kod pacijenata s udaljenim presadnicama. U periodu praćenja, usporedivim s rezultatima ovog istraživanja, nalaz F-18-kolin PET/CT-a utjecao je na promjenu terapije u 43,6% pacijenata, a vrijeme preživljenja bez naknadne progresije bilo je značajno kraće kod pacijenata s patološkim nalazom F-18-kolin PET/CT-a.

Značajna povezanost serumske vrijednosti ukupnog PSA i intenziteta metabolički aktivnih lezija (SUVmax) nađena je i u istraživanju Siminiak i suradnika (162). U navedenom istraživanju, a slično rezultatima ovog istraživanja, značajna je povezanost više vrijednosti PSA i intenziteta metabolički aktivnih lezija, SUVmax.

Dinamika vrijednosti PSA, odnosno indeksi kinetike PSA, vrijeme udvostručenja (PSAdt) i brzina porasta PSA (PSAvel) česti su parametri ispitivanja osjetljivosti F-18-kolin PET/CT-a kod pacijenata s karcinomom prostate i biokemijskim povratom bolesti, tako i u ovom istraživanju. U ovom istraživanju iako je udvostručenje vrijednosti PSA nađeno kod većine ispitanika s pozitivnim nalazom F-18-kolin PET/CT-a, od čega je gotovo 46% imalo brzi porast PSA i udvostručenje u periodu kraćem od 6 mjeseci, nije nađeno statistički značajne povezanosti (Tablice 14. i 20.). Statistički je značajna povezanost definirana kod varijable brzine porasta PSA kroz godinu, PSAvel i pozitivnog nalaza F-18-kolin PET/CT-a (Tablica 20.).

U istraživanju Graute i suradnika na populaciji od 82 ispitanika sa biokemijskim povratom karcinoma prostate nakon prostatektomije, nađena je statistički značajna povezanost PSAvel i pozitivnog F-18-kolin PET/CT-a uz prediktivnu vrijednost PSAvel 1,27 ng/ml/godini za pozitivni nalaz studije (163). Vrijeme udvostručenja PSA, PSAdt, bilo je slične srednje



vrijednosti od 6,7 mjeseci kod F-18-kolin PET/CT pozitivnih ispitanika, ali bez statistički značajne razlike. Prema ROC analizi podataka ove studije, PSA<sub>dt</sub> ima statističku značajnost predikcije pozitivnog nalaza studije uz vrijednost oko 3,2 mjeseca.

Schillaci i suradnici su u istraživanju nalaza F-18-kolin PET/CT-a na 49 pacijenata s biokemijskim povratom bolesti, a nakon radikalne prostatektomije, utvrdili statistički značajnu povezanost pozitivnog nalaza studije s kraćim vremenom udvostručenja PSA, 5,9 mjeseci, kao i statistički značajnu povezanost brzine rasta PSA kroz godinu i pozitivne studije, kod pacijenata s brzinom rasta PSA<sub>vel</sub> višom od 2 ng/ml/godini (164).

U istraživanju Chiaravallotija i suradnika skupine od 79 ispitanika s biokemijskim povratom bolesti nakon prostatektomije, iako nije nađena statistička povezanost pozitivnog nalaza F-18-kolin PET/CT-a sa serumskom vrijednošću ukupnog PSA, utvrđena je statistički značajna povezanost PSA<sub>dt</sub> i PSA<sub>vel</sub> s pozitivnim nalazom F-18-kolin PET/CT-a, i to PSA<sub>dt</sub> od 6 mjeseci i PSA<sub>vel</sub> od 1,05 ng/ml/godini (165).

U istraživanju provedenom u skupini od 102 bolesnika s biokemijskim povratom bolesti nakon prostatektomije uz PSA niži od 1,5 ng/ml, uz studije snimljene s C-11-kolin PET/CT-om, Castellucci i suradnici utvrdili su da nema statističke povezanosti u predikciji pozitivnog nalaza C-11-kolin PET/CT-a u odnosu na dob ispitanika, s inicijalnim T stadijem i Gleasonovim zbrojem, niti s vrijednošću PSA. Utvrđena je značajna povezanost varijable PSA<sub>dt</sub> s pozitivnim nalazom C-11-kolin PET/CT-a, i to uz vrijednost udvostručenja PSA od 4,3 mjeseca (166).

Rana i pravovremena detekcija sekundarnog širenja karcinoma prostate u koštani sustav od velike je važnosti u daljnjem liječenju, pristupu terapiji te od utjecaja na ukupno preživljenje (167). U retrospektivnom istraživanju Zattonija i suradnika, analizirani su podaci 58 bolesnika s karcinomom prostate i biokemijskim povratom bolesti kod kojih su snimljene studije F-18-kolin PET/CT i scintigrafija koštanog sustava s Tc-99m-MDP (168). Slično rezultatima ovog istraživanja, presadnice u koštanom sustavu nađene su F-18-kolin PET/CT-om u 38% ispitanika, dok je patološki nalaz scintigrafije koštanog sustava opisan u 41% ispitanika. Nakon perioda praćenja od prosječno 38 mjeseci, definirana je statistički značajna povezanost pozitivnog nalaza F-18-kolin PET/CT-a i perioda do daljnje progresije bolesti uz patološki nalaz u koštanom sustavu, uz značajnu predikciju ishoda (HR: 2,49; CI 95%: 1,23 – 5,04; P=0,012). Dodatno, funkcijska slikovna metoda F-18-PET/CT dijagnosticirala je i metabolički aktivne presadnice u limfnim čvorovima i loži prostate kod pojedinih ispitanika, dajući

neovisne prognostičke faktore za vrijeme do progresije bolesti u multivarijantnoj analizi (HR: 3,08; CI 95% 1,85-9,05; P=0,04). Patološki nalaz scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP nije statistički značajno povezan sa vremenom do daljnje progresije bolesti.

Picchio i suradnici procjenjivali su točnost metoda C-11-kolin PET/CT i scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP kod 78 pacijenata s karcinomom prostate i biokemijskim povratom bolesti, uz dodatnu analizu nejasnih nalaza konvencionalnim slikovnim metodama, rendgenom kostiju, CT-om ili MR-om (169). Srednja vrijednost PSA bila je 21,1 ng/ml, a patološki nalaz u koštanom sustavu opisan je kod 31% pacijenata na C-11-kolin PET/CT-u i 24% scintigrafijom koštanog sustava s Tc-99m-MDP, uz veći broj nejasnih nalaza scintigrafije koštanog sustava (27%). Pozitivni nalazi pretraga u koštanom sustavu uz period praćenja i dodatnu analizu nejasnih nalaza drugim radiološkom metodama u istraživanju su omogućili izračun osjetljivosti, specifičnosti, PPV, NPV i točnosti, za C-11-kolin PET/CT i scintigrafiju koštanog sustava s Tc-99m-MDP, od 89–89%, 98–100%, 96–100%, 94–96% i 95–96%, za C-11-kolin PET/CT, te 100–70%, 75–100%, 68–100%, 100–86% i 83–90% za scintigrafiju koštanog sustava s Tc-99m-MDP. Autori zaključuju da u kliničkoj praksi C-11-kolin PET/CT zbog nešto niže osjetljivosti neće u potpunosti zamijeniti upotrebu scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP.

U istraživanju Chondrogiannis i suradnika na 46 bolesnika s biokemijskim povratom bolesti nakon radikalne radioterapije opisivana je dijagnostička uloga F-18-kolin PET/CT-a (170). Rezultati su pokazali 80,4% detekciju lokalizacije relapsa bolesti, uz vrijednost PSA kao statistički značajnu varijablu povezanosti te veću vjerojatnost detekcije bolesti i pozitivan nalaz pretrage uz veću vrijednost ukupnog serumskog PSA, neovisno o androgen deprivacijskoj terapiji korištenoj u vrijeme snimanja.

Soyka i suradnici su retrospektivno analizirali nalaze F-18-kolin PET/CT-a u 156 pacijenata s biokemijskim povratom karcinoma prostate, uz procjenu promjene terapije pozitivnim nalazom studije (171). Slično ovom istraživanju, pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a opisan je u 79% ispitanika, uz signifikantno više vrijednosti PSA (medijan 4,5 ng/ml, P<0,001). Nakon perioda praćenja od prosječno 42 mjeseca analizirane su promjene u terapijskom pristupu. U oko polovine ispitanika (48%) promijenjen je terapijski plan ovisno o nalazu F-18-kolin PET/CT-a, uz promjenu iz palijativnog u kurativni pristup, korekciju radioterapijskog polja ili uvođenje sistemske terapije.

Meta-analiza i sustavni pregled kolin PET i PET/CT-a kod biokemijskog povrata karcinoma prostate autorice Evangeliste i suradnika objavljen 2013. godine opisuje nalaze 19 odabranih studija objavljenih u periodu od 2000. do 2012. kojima se procjenjivala važnost kolin (C-11 ili F-18) PET ili PET/CT-a (172). Zbrojena osjetljivost svih odabranih studija iznosi 85,6% (95% CI: 82,9%-88,1%), a ukupna specifičnost 92,6% (95% CI: 90,1 – 94,6%) za sve lokalizacije bolesti (loža prostate, limfni čvorovi, koštani sustav). Heterogenost varira od 0 do 88,6%, a dijagnostički omjer izgleda 62,123 (95% CI 24,783 – 155,72) za sve lokalizacije bolesti.

Od navedenih studija, F-18-kolin pokazuje veću osjetljivost u odnosu na C-11-kolin (zbrojena osjetljivost 91,8% vs. 81,8%), a sličnu specifičnost (95,6% vs. 91,4%). Vrijednosti osjetljivosti variraju u odabranim studijama od 60,6% do 100%, a specifičnosti od 36,4% do 100%. Prednost funkcijske slikovne metode s obilježenim kolinom predstavlja analizu većeg volumena, procjenu aktivnosti bolesti u loži prostate, limfnim čvorovima i koštanom sustavu, a niža specifičnost nalazi se primarno nakupljanjem u malim limfnim čvorovima ili potencijalnim artefaktima zbog aktivnosti iz blisko smještene stijenke crijeva ili u mokraćnom mjehuru. Najjači prediktori pozitiviteta kolin PET studija su vrijednost PSA > 1 ng/ml, PSAvel > 1 ng/ml/godini i PSA<sub>dt</sub> < 3 mjeseca, slično nalazima ovog istraživanja. Korištenje hormonske androgen deprivacijske terapije ne utječe na točnost studija.

Slične zaključke preglednih članaka, studija na većem broju pacijenata snimljenih s C-11-kolin ili meta-analizama kombinacije C-11 i F-18- kolin PET/CT-a kod pacijenata s karcinomom prostate i biokemijskim povratom bolesti, nalaze i von Eyben i suradnici (173), Fanti i suradnici (174) i Graziani i suradnici (175).

Navedene studije potvrđuju korist i važnost funkcijskog snimanja pacijenata s biokemijskim relapsom karcinoma prostate s kolin PET/CT-om (C-11 ili F-18), uz veću vjerojatnost pozitivnog nalaza PET/CT-a s višim vrijednostima ukupnog serumskog PSA, posebno vrijednostima iznad 1 ng/ml, uz korist jednokratnog snimanja za procjenu širenja bolesti i lokalno u ležištu prostate, limfnim čvorovima, kao i udaljenim presadnicama i koštanom sustavu.

Pregledni članak Giovacchini i suradnika objavljen 2017. godine donosi kritički osvrt na 20 godina upotrebe kolin PET i PET/CT-a u sklopu dijagnostike karcinoma prostate (176). Inicijalno korišten za indicaciju detekcije biokemijskog povrata bolesti karcinoma prostate, kolin (C-11 i F-18) PET i PET/CT, pruža visoku točnost otkrivanja metabolički aktivne bolesti,

uz mogućnost analize ležišta prostate, limfnih čvorova i eventualnih udaljenih presadnica u visceralnim organima i koštanom sustavu u jednoj dijagnostičkoj studiji.

Vjerojatnost pozitivnog nalaza raste sa vrijednostima PSA, uz najveću vjerojatnost iznad 1 ng/ml, a kod pacijenata s nižim vrijednostima PSA u obzir se uzimaju vrijednosti PSA indeksa, vrijeme udvostručenja i brzina porasta PSA. Nalaz kolin PET/CT studija pruža i uvid u ishod bolesti i vjerojatnost preživljenja, te kao i u ovom istraživanju ono je kraće kod pacijenata s pozitivnim nalazom studije i kod patološkog nalaza u koštanom sustavu. Autori navode i druge, novije indikacije za kolin PET/CT, koje uključuju i procjenu odgovora na provedenu terapiju snimkama nakon kemoterapije ili druge linije hormonske terapije, promjenu radioterapijskog pristupa i korekciju doze, odnosno odluku za zdjelichnu limfadenektomiju kod biokemijskog povrata bolesti.

Desetogodišnje iskustvo s F-18-kolin PET/CT-om opisano je u radu Zattoni i suradnika (177). Retrospektivnom analizom podataka za 2798 pacijenata upućenih na snimanje zbog biokemijskog povrata bolesti, nalazi se 71,2% pozitivnih studija, povezanih s vrijednostima ukupnog serumskog PSA ( $P < 0,01$ ), sa AUC 0,76 za sve lokalizacije bolesti. Zanimljiv podatak je i rast broja pozitivnih nalaza F-18-kolin PET/CT-a kod pacijenata s nižim vrijednostima PSA,  $< 1$  ng/ml, u kasnijim godinama korištenja pretrage, nakon 2014. godine, posebno kod inicijalno višeg Gleasonovog zbroja, iznad 7.

Tijekom ovog istraživanja osim lokalizacija standardnog, fiziološkog nakupljanja F-18-kolina u sklopu normalne biodistribucije, te lokalizacija patološkog nakupljanja radiofarmaka u limfnim čvorovima abdomena i zdjelice, koštanog sustava i morfološki metastatskih lezija parenhima jetre i pluća u sklopu sekundarnog širenja karcinoma prostate, opisana su i druga mjesta nakupljanja F-18-kolina. Nakupljanje radiofarmaka slabog intenziteta u limfnim čvorovima uredne veličine u medijastinumu opisano je kod 44 ispitanika (29,3%). U sklopu istraživanja Schillaci i suradnika iz 2009. godine (160), nakupljanje radiofarmaka u limfnim čvorovima medijastinuma opisano je u 4 pacijenta.

U istraživanju Rietbergen i suradnika iz 2011. godine nakupljanje radiofarmaka u medijastinalnim limfnim čvorovima opisano je u 56,3% bolesnika, bez jasne povezanosti s karakterističkama primarnog tumora, karcinoma prostate, i bez progresije u periodu praćenja (178). Golubic i suradnici su opisali na populaciji od 69 pacijenata s karcinomom prostate nespecifično nakupljanje F-18-kolina u limfnim čvorovima medijastinuma u 34,7% ispitanika,

bez statistički signifikantne povezanosti s vrijednostima ukupnog serumskog PSA ili SUV<sub>max</sub> vrijednostima i bez progresije nalaza u periodu praćenja (179).

Kod pacijenata uključenih u ovo istraživanje fokalno nakupljanje F-18-kolina opisano je u parenhimu štitnjače u četiri ispitanika, dok je kod jednog patohistološki dokazan papilarni karcinom štitnjače. U istraživanju Bertagna i suradnika u pregledu literature od 15 članaka opisano je nakupljanje F-18 ili C-11 kolina u parenhimu štitnjače (180). U 14 prikaza slučajeva citološki je u 7 dokazana maligna etiologija fokalnog nakupljanja radiofarmaka, najčešće papilarni karcinom štitnjače. U retrospektivnoj studiji uključenoj u istraživanje od 30 incidentaloma štitnjače, 14 je bilo benigne etiologije.

## **6.2 Ostali radiofarmaci u detekciji biokemijskog relapsa karcinoma prostate**

F-18-kolin PET/CT u višegodišnjoj redovnoj kliničkoj praksi pokazao se kao osjetljiv radiofarmak visoke preciznosti mjerenja i prognostički faktor kod pacijenata s biokemijskim povratom karcinoma prostate, posebno kod pacijenata sa vrijednošću PSA višom od 1 ng/ml (172). Drugi radiofarmaci razvijeni su kako bi se povećala specifičnost detekcije karcinoma prostate, posebno kod pacijenata nakon radikalne prostatektomije i vrijednostima PSA nižim od 1 ng/ml. U literaturi najčešće su spominjani PSMA ligandi, spojevi koji se vežu za transmembranski protein, prostata specifični membranski antigen, koji pokazuje staničnu hiperekspresiju povezanu s primarnom agresivnošću tumora, pojavnnošću presadnica i prijelazom u kastracijski rezistentni status (181).

U retrospektivnim studijama Afshar-Oromieh i suradnika na 319 pacijenata te Ceci i suradnika na 70 pacijenata s biokemijskim povratom bolesti nakon provedene inicijalne terapije, Ga-68-PSMA PET/CT pokazao se visoko specifičnim i točnim u detekciji lokalizacije bolesti (182, 183). Analizom podataka 319 pacijenata s biokemijskim povratom bolesti snimljenih s Ga-68-PSMA PET/CT-om utvrđena je osjetljivost pretrage prema pozitivnim nalazima lezija od 76,6%, specifičnost 100%, a negativna i prediktivna vrijednost studije od 91,4% i 100%. Osjetljivost utvrđena prema podacima pacijenata u periodu praćenja iznosila je 88,1%. Kao i kod drugih radiofarmaka, utvrđena je povezanost pozitiviteta studije s većim vrijednostima ukupnog serumskog PSA, uz detekciju pozitivnih nalaza kod pacijenata s PSA nižim od 0,2

ng/ml kod 47,1%. Tako je od 17 pacijenata s  $PSA \leq 0,2$  ng/ml, osmero imalo pozitivan nalaz Ga-68-PSMA PET/CT-a, a od 10 pacijenata s PSA vrijednostima  $0,2 - \leq 0,5$  ng/ml njih petoro imalo pozitivan nalaz studije (182).

U istraživanju Ceci i suradnika, patološko nakupljanje Ga-68-PSMA i pozitivan nalaz PET/CT studije imalo je 52 od 70 pacijenata s biokemijskim relapsom karcinoma prostate, signifikantno povezano s kraćim vremenom udvostručenja PSA (PSAdt „cut-off“ vrijeme od 6,5 mjeseci, AUC 0,868, 95% CI 0,767 – 0,969,  $P=0,0001$ ). Povezanost pozitivnog nalaza studije nađena je i za vrijednost ukupnog serumskog PSA ( $P=0,017$ ), uz odrednicu od PSA 0,83 ng/ml kao optimalnu (183).

U istraživanju Caroli i suradnika na 314 ispitanika uz medijan PSA 0,83 ng/ml (raspon 0,003 – 80 ng/ml), Ga-68-PSMA PET/CT bio je pozitivan u 62,7% ispitanika, uz pozitivitet studije značajno povezan s vrijednosti PSA u serumu ( $\leq 0,0001$ ) (184). U ovoj studiji optimalna vrijednost PSA izračunata je pak na 1,062 ng/ml.

Detaljnije analizirajući pozitivitet Ga-68-PSMA PET/CT-a kod vrlo niskih vrijednosti PSA, Farolfi i suradnici su u retrospektivnom istraživanju 119 ispitanika s biokemijskim povratom karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije i niskim vrijednostima PSA, nižim od 0,5 ng/ml, detektirali pozitivnu Ga-68-PSMA PET/CT studiju u 34% bolesnika, uz značajnu povezanost pozitivnog nalaza Ga-68-PSMA PET/CT-a i kraćeg vremena udvostručenja PSA (185).

Usporedbom Ga-68-PSMA liganda i F-18-fluorometilkolin PET/CT-a u istraživanju Afshar-Oromieh i suradnika, na populaciji od 37 pacijenata s biokemijskim povratom karcinoma prostate, 86,5% pacijenata imalo je pozitivan nalaz Ga-68-PSMA PET/CT-a, a 70,3% F-18-fluorometilkolin PET/CT-a (186). U navedenoj populaciji ispitanika, vrijednost PSA varirala je od 0,01 do 116 ng/ml, uz prosječnu vrijednost pozitivnih nalaza Ga-68-PSMA PET/CT-a od 12,5 ng/ml, a kod F-18-fluorometilkolin PET/CT- a od 14,6 ng/ml. U sklopu fiziološke biodistribucije radiofarmaka, detektirana je veća razlika u nakupljanju Ga-68-PSMA u tumorskim lezijama u odnosu na pozadinsku aktivnost.

U meta-analizi Treglie i suradnika iz 2019. godine, uspoređivani su rezultati pet studija s ukupno 257 ispitanika s biokemijskim povratom bolesti kod kojih su snimljeni kolin (C-11 i F-18) ili PSMA PET/CT (Ga-68 i Cu-64) (187). Zbrojena stopa detekcije bila je za kolin PET/CT 56% (95% CI 37 – 75%), a za studije s PSMA PET/CT-om 78% (95% CI 70 – 84%). Statistički

značajna povezanost stope detekcije nađena je samo kod pacijenata s vrijednostima PSA  $\leq 1$  ng/ml, gdje je stopa detekcije kolin PET/CT-a iznosila 27% (95% CI 17 – 39%), a kod PSMA PET/CT-a 54% (95% CI 43 – 65%). U navedenoj analizi kod pacijenata sa serumskom vrijednosti ukupnog PSA višom od 1 ng/ml nije nađena statički značajna razlika snimljenih kolin i PSMA PET/CT studija.

U sistematskom pregledu literature i meta-analizi Lin i suradnika, uključeno je 35 studija F-18-kolin i Ga-68-PSMA PET/CT na populaciji pacijenata s karcinomom prostate, zbrojeno i za primarnu procjenu proširenosti bolesti i procjenu biokemijskog povrata karcinoma prostate (188). Procjenom osjetljivosti, specifičnosti, pozitivne i negativne prediktivne vrijednosti, omjerom izgleda i ROC analizom baziranom i na pojedinom ispitaniku i na pojedinoj leziji, nađene su slične vrijednosti za Ga-68-PSMA i F-18-kolin PET/CT.

Autori zaključuju da nema ukupne statistički značajne razlike između F-18-kolin i Ga-68-PSMA PET/CT-a na populaciji ispitanika snimljenih za primarnu procjenu proširenosti bolesti i za biokemijski povrat karcinoma prostate.

Uz opisanu vrijednost Ga-68-PSMA radioliganda, treba uzeti u obzir i organizacijske i ekonomske aspekte pojedinih nuklearno-medicinskih jedinica te način proizvodnje Ga-68 iz vlastitog Ge-68/Ga-68 generatora, potrošni materijal te potrebno znanje i opremljenost odjela radiokemije i radiofarmacije za kvalitetnu i sigurnu sintezu Ga-68 liganda (189).

F-18-FACBC (anti 1-amino-3-(18)F-fluorociklobutan-1-karboksilna kiselina) ili fluciklovin, u istraživanju Nanni i suradnika objavljenom 2016. godine na 89 ispitanika s biokemijskim relapsom karcinoma prostate nakon radikalne prostatektomije, u usporedbi s C-11-kolin PET/CT-om pokazao je sličnu osjetljivost uz višu osjetljivost (190). Tako su usporedbom C-11-kolin i F-18-FACBC dobivene vrijednosti osjetljivosti pretraga 32% i 37%, specifičnost 40% i 67%, točnost 32% i 38%, PPV 90 i 97%, a NPV 3 i 4%. Kod PSA  $< 1$  ng/ml, C-11-kolin PET/CT bio je pozitivan u 14 ispitanika, a uz F-18-FACBC kod 21 ispitanika.

U procjeni pozitiviteta F-18-FACBC PET/CT-a i niskih vrijednosti PSA, u istraživanju Tayateeti i suradnika F-18-FACBC PET/CT snimljen je kod 94 ispitanika s biokemijskim povratom bolesti i niskim vrijednostima PSA nakon radikalne prostatektomije, nižim ili jednakim od 0,5 ng/ml (191). U ovom istraživanju fluciklovin PET/CT bio je pozitivan u 10,6% ispitanika, a najčešće lokalizacije patološkog nakupljanja radiofarmaka bile su limfni čvorovi zdjelice i ležište prostate.

U istraživanju Mena i suradnika na drugom PSMA F-18 ligandu, F-18-DCFBC, prospektivno je analizirano 68 pacijenata s biokemijskim povratom bolesti nakon primarne terapije (192). F-18-DCFBC PET/CT bio je pozitivan u 60,3% ispitanika, što je potvrđeno biopsijom, konvencionalnim slikovnim metodama i kliničkim praćenjem. I kod ovog radiofarmaka nalazi se povezanost s vrijednosti ukupnog serumskog PSA, uz 15% pozitivnih nalaza kod PSA < 0,5 ng/ml, a 77% pozitivnih nalaza uz PSA ≥ 2 ng/ml. U ovoj studiji kao optimalna vrijednost PSA za predikciju pozitivnog nalaza PET/CT-a navodi se 0,78 ng/ml.

Wondergem i suradnici su u istraživanju objavljenom 2019. godine analizirali PET/CT studije snimljene kod 248 ispitanika s radiofarmakom F-18-DCFPyl, također iz obitelji PSMA liganda (193). U visokih 214 (86%) nađeno je patološko nakupljanje radiofarmaka, najčešće u limfnim čvorovima zdjelice. Detekcija patološkog nakupljanja radiofarmaka i ovdje je veća uz više vrijednosti ukupnog serumskog PSA, ali uz visok postotak (59%) pozitivnih nalaza uz PSA < 0,5 ng/ml.

Usporedbom F-18-kolin PET/CT-a i F-18-PSMA-1007 PET/CT, u istraživanju Witkowska-Patene i suradnika, na populaciji 40 ispitanika s biokemijskim povratom karcinoma prostate i PSA ≤ 2 ng/ml, nađen je pozitivan nalaz F-18-PSMA u 60% ispitanika, uz veći broj metabolički aktivnih lezija u odnosu na F-18-kolin PET/CT (194). Statistički je bila značajna razlika u vrijednosti SUVmax, uz više vrijednosti u regijama interesa pri F-18-PSMA-1007 PET/CT. U studiji je korišteno kraće vrijeme snimanja po poziciji za F-18-kolin (1 minuta 45 sekundi) u usporedbi s F-18-PSMA-1007 (3 minute po poziciji).

U sistematskom pregledu literature i meta-analizi Crocero i suradnika, analizirane su 43 studije koje uključuju ukupno 5832 pacijenta s biokemijskim povratom bolesti nakon primarne terapije, snimljenih s Ga-68-PSMA-11, Ga-68-PSMA-I&T, Ga-68-THP-PSMA, Cu-614-PSMA-617, F-18-DCFPyl ili F-18-PSMA-1007 (195). Ukupna dijagnostička vrijednost i stopa detekcije (DR) za sve navedene radiofarmake iznosi 74,1% (95% CI 69,2-78,5%).

Nije nađeno statistički značajnih razlika između navedenih radiofarmaka. Već navedeno, ponavlja se veća osjetljivost i stopa detekcije uz više vrijednosti ukupnog serumskog PSA, pa je tako zbrojena DR za PSA < 0,2 ng/ml 33,7%, za PSA 0,2-0,49 ng/ml 50%, za PSA 0,50-0,99 ng/ml 62,8%, za PSA 1,0-1,99 ng/ml 73,1% i za PSA ≥ 2,0 ng/ml 91,7%.

Prema istraživanju, niti jedan od navedenih PSMA liganda nije statistički superiorniji od drugih.



Vrijednost PSMA pozitronskih radiofarmaka je u daljnjoj mogućnosti terapije, odnosno teranostici PSMA ligandima, kako je navedeno u radu Virgolini i suradnika (196). Specifične radiofarmake koji se koriste i u personaliziranoj terapiji karakteriziraju PERCIST odgovor u preko 75% ispitanika te pad serumskih vrijednosti ukupnog PSA. PSMA-ciljana terapija radioligandima lutecijem-177 (Lu-177), jodom-131 (I-131) te drugim radioizotopima postaje moderna, ciljana i individualizirana terapija karcinoma prostate.

### **6.3 Ograničenja istraživanja**

U ovom istraživanju prisutno je nekoliko ograničenja za spomenuti.

U većine bolesnika nismo bili u mogućnosti dobiti patohistološku potvrdu F-18-kolin pozitivnih lezija. Međutim, obzirom na dugačak vremenski period kliničkog, slikovnog i biokemijskog praćenja naših ispitanika nakon studije F-18-kolin PET/CT vjerojatnost lažno pozitivnih lezija ipak je niska.

Iako je F-18-kolin visoko osjetljiv u detekciji koštanih presadnica, postoji mala mogućnost i F-18-kolin lažno negativnih koštanih lezija, kako je i ranije opisano (197). U slučaju morfološki suspektog nalaza sklerotične ili eventualno litične lezije u koštanom sustavu ista se navodi u nalazu.

Također, određeno ograničenje studije je već napomenuta granica rezolucije PET kamere te je moguće da neki limfni čvorovi manji od 5 mm nisu detektirani radi slabog intenziteta nakupljanja radiofarmaka.

Nespecifičnost F-18-kolina i već opisano nakupljanje nespecifične ili reaktivne etiologije u limfnim čvorovima aksila, ingvinuma ili medijastinuma uzeto je u obzir te se tijekom istraživanja navode i aksijalne dimenzije spomenutih limfnih čvorova, kao i intenzitet nakupljanja radiofarmaka izražen pomoću SUVmax vrijednosti.

## VII ZAKLJUČCI

U ovom istraživanju dokazali smo vrijednost F-18-kolin PET/CT-a u detekciji aktivnosti bolesti u ispitanika s biokemijskim povratom bolesti.

Metoda F-18-kolin PET/CT visoko je osjetljiva metoda, visokog omjera izgleda u predikciji uspješnosti terapijskih postupaka.

Nalaz F-18-kolin PET/CT-a značajno je povezan i s terapijskim pristupom te odabirom terapije.

Pozitivan nalaz F-18-kolin PET/CT-a je i prediktor nepovoljnog ishoda, kao i promjene terapijskog pristupa.

Statistički je značajno kraće preživljenje ispitanika uz patološki nalaz F-18-kolin PET/CT-a.

Nalaz F-18-kolin PET/CT-a značajno je povezan sa serumskom vrijednošću ukupnog PSA u trenutku snimanja te vjerojatnost pozitivnog nalaza raste s višim vrijednostima PSA, kao i s većom brzinom porasta PSA kroz godinu, PSAvel. Kod niskih vrijednosti ukupnog serumskog PSA manji je, ali ipak još uvijek značajan udio pozitivnih nalaza F-18-kolin PET/CT-a.

Metoda F-18-kolin PET/CT otkrila je lokalizaciju biokemijskog relapsa kod većine naših ispitanika s karcinomom prostate, uz najčešće patološko nakupljanje radiofarmaka u lokoregionalnim limfnim čvorovima. Pozitivni limfni čvorovi prosječnom veličinom su u skupini morfološki urednih limfnih čvorova, malih dimenzija.

Intenzitet nakupljanja radiofarmaka u lezijama, SUVmax, povezan je s nepovoljnim ishodom, progresijom bolesti i smrtnim ishodom, što posebno vrijedi za sekundarne lezije koštanog sustava.

Osim poznatih lokalizacija sekundarnog širenja karcinoma prostate, metoda F-18-kolin sveobuhvatnim snimanjem otkrila je i druge, ranije nepoznate lezije tumorskog podrijetla.

U odnosu na druge ispitivane konvencionalne metode u dijagnostici biokemijskog povrata karcinoma prostate, F-18-kolin PET/CT pokazuje najveći omjer izgleda predikcije uspješnosti terapijskih postupaka, kao i najveću preciznost mjerenja.

Razvojem metodologije radiofarmacije prepoznati su i drugi radiofarmaci u detekciji biokemijskog povrata karcinoma prostate, posebno vrijedni zbog daljnjih terapijskih

mogućnosti PSMA-terapijskim ligandima, što omogućuje individualiziranu skrb i kvalitetnije liječenje.

F-18-kolin PET/CT je kvalitetna, vrijedna i dostupna metoda, visoke osjetljivosti za detekciju lokalizacije biokemijskog povrata bolesti, koja omogućava i predikciju ishoda te odabir što kvalitetnije individualizirane terapije.

## VIII SAŽETAK

**Cilj:** Karcinom prostate najčešća je zloćudna neoplazma u muškaraca te treći uzrok smrtnosti od karcinoma u zemljama Europske unije. Nakon provedene inicijalne terapije, u oko 20-50% pacijenata dolazi do biokemijskog povrata bolesti. Cilj ovog istraživanja bio je ispitati korist nuklearno-medicinske metode F-18-kolin PET/CT-a u procjeni aktivnosti bolesti u bolesnika nakon provedene inicijalne terapije karcinoma prostate, a pod sumnjom na biokemijski povrat bolesti.

**Metode:** U prospektivno istraživanje uključeno je 150 muškaraca nakon provedene inicijalne terapije karcinoma prostate, upućenih od specijalista onkologije ili urologije zbog porasta serumskih vrijednosti ukupnog PSA i sumnje na biokemijski povrat bolesti. Snimljena je pozitronska emisijska tomografija udružena s kompjutoriziranom tomografijom 20 minuta nakon intravenskog injiciranja radiofarmaka F-18-kolin, a injicirane aktivnosti individualizirane su prema tjelesnoj težini svakog ispitanika. Kliničko praćenje od najmanje šest mjeseci uz praćenje vrijednosti ukupnog serumskog PSA i nalaza drugih, konvencionalnih dijagnostičkih metoda (scintigrafije koštanog sustava s Tc-99m-MDP, RTG kostiju, MR zdjelice) smatrano je referentnim standardom.

**Rezultati:** Osjetljivost pretrage F-18-kolin PET/CT-a iznosila je 87,5%, uz specifičnost 36,8%. Preciznost mjerenja iznosila je 74,7%, a omjer izgleda u predikciji uspješnosti terapijskih postupaka 4,04 (95% CI 1,55-1,56), značajno više u odnosu na ostale metode. Nalaz F-18-kolin PET/CT-a ima i značajnu ulogu u predikciji ishoda te promjeni terapijskog pristupa, a ispitanici s pozitivnim nalazom pretrage imali su značajno kraće vrijeme preživljenja.

**Zaključak:** F-18-kolin PET/CT koristan je u procjeni aktivnosti bolesti kod pacijenata s karcinomom prostate i sumnjom na biokemijski povrat bolesti. Osjetljivost i omjer izgleda veći su u odnosu na druge ispitivane metode. Pretraga omogućuje i predikciju ishoda te utječe na promjenu terapijskog pristupa. Pozitivan nalaz pretrage povezan je s predikcijom nepovoljnog ishoda i kraćim vremenom preživljavanja.

## **IX SUMMARY**

### **The value of positron emission tomography/computed tomography with fluor-18-choline in follow-up of prostate cancer patients with biochemical relapse**

**Anja Tea Golubić, 2021.**

**Aim:** The aim of this study was to evaluate the value of F-18-choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical relapse.

**Methods:** In this prospective study, 150 men biochemical relapse of prostate cancer, underwent a whole-body PET/CT 20 minutes after intravenous application of F-18-choline. Clinical follow-up of at least six months was the referent standard with other, conventional diagnostic methods monitoring (Tc-99m-MDP bone scintigraphy, bone X-ray, pelvic MRI) with close follow-up of serum PSA values.

**Results:** F-18-choline PET/CT sensitivity was 87,5%, with 95% CI 79,92% to 92,99%, and specificity was 36,84% (95% CI 21,81% to 54,00%). Diagnostic accuracy was 74,67% (95% CI 66,93% to 81,41%) with odds ratio OR 4,04 (95% CI 1,55 to 10,56), significantly higher than other reported diagnostic methods. F-18-choline PET/CT findings were predictors of unfavourable outcomes, with an impact on treatment change and therapeutic strategies.

**Conclusion:** F-18-choline PET/CT is valuable in biochemical relapse detection in prostate cancer patients. Sensitivity, accuracy and odds ratio of the method are higher than in other reported conventional imaging methods. F-18-choline PET/CT is a predictor of outcomes and influences therapy and treatment changes. Positive findings of F-18-choline PET/CT are correlated with shorter survival times and unfavourable outcomes.

## X LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2018., Bilten 43. Šekerija M, ur. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.
2. ECIS - European Cancer Information System [Internet]. [Brussels, Belgium]: European Union; c2020 [pristupljeno 19. 9. 2020.]. Dostupno na: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>
3. Global cancer observatory: cancer today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 - . Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2018, Europe, males, all ages; [pristupljeno 19. 9. 2020.]; [oko 1 str.]. Dostupno na: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=908&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population\\_group\\_globocan\\_id=#collapse-group-0-4](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=908&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Afalse%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=#collapse-group-0-4)
4. Global cancer observatory: cancer today [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018 - . Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, Europe, males, all ages; [pristupljeno 19. 9. 2020.]; [oko 1 str.]. Dostupno na: [https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode\\_population=countries&population=900&populations=908&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population\\_group=0&ages\\_group%5B%5D=0&ages\\_group%5B%5D=17&nb\\_items=10&group\\_cancer=1&include\\_nmssc=1&include\\_nmssc\\_other=1&type\\_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type\\_sort=0&type\\_nb\\_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population\\_group\\_globocan\\_id=#collapse-by-country](https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars?v=2018&mode=cancer&mode_population=countries&population=900&populations=908&key=asr&sex=1&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmssc=1&include_nmssc_other=1&type_multiple=%257B%2522inc%2522%253Atrue%252C%2522mort%2522%253Atrue%252C%2522prev%2522%253Afalse%257D&orientation=horizontal&type_sort=0&type_nb_items=%257B%2522top%2522%253Atrue%252C%2522bottom%2522%253Afalse%257D&population_group_globocan_id=#collapse-by-country)
5. Testa U, Castelli G, Pelosi E. Cellular and molecular mechanisms underlying prostate cancer development: therapeutic implications. *Medicines (Basel)*. 2019;6(3):82. doi: 10.3390/medicines6030082
6. Nguyen-Nielsen M, Borre M. Diagnostic and therapeutic strategies for prostate cancer. *Semin Nucl Med*. 2016;46(6):484-90. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.002
7. Zhou CK, Check DP, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Ferlay J, i sur. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: an analysis of time trends overall and by age group. *Int J Cancer*. 2016;138(6):1388-400. doi: 10.1002/ijc.29894

8. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi L. Nuclear medicine in prostate cancer: a new era for radiotracers. *World J Nucl Med.* 2018;17(2):70-8. doi: 10.4103/wjnm.WJNM\_54\_17
9. Rayn KN, Elnabawi YA, Sheth N. Clinical implications of PET/CT in prostate cancer management. *Transl Androl Urol.* 2018;7(5):844-54. doi: 10.21037/tau.2018.08.26
10. Solarić M, Fröbe A, Huić D, Zahirović D, Kaštelan Ž, Bulimbašić S, i sur. Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate. *Lijec Vjesn.* 2019;141(11-12):313-25. doi: 10.26800/LV-141-11-12-41
11. Bhargava P, Ravizzini G, Chapin BF, Kundra V. Imaging biochemical recurrence after prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2020;214(6):1248-58. doi: 10.2214/AJR.19.21905
12. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol.* 2004;172(3):910-14. doi: 10.1097/01.ju.0000134888.22332.bb
13. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, i sur. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005;294(4):433-9. doi: 10.1001/jama.294.4.433
14. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, i sur. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006;24(24):3973-8. doi: 10.1200/JCO.2005.04.0756
15. Liu J, Chen Z, Wang T, Liu L, Zhao L, Guo G, i sur. Influence of four radiotracers in PET/CT on diagnostic accuracy for prostate cancer: a bivariate random-effects meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2016;39(2):467-80. doi: 10.1159/000445639
16. Juretić A, Marušić A, Ježek D, Šarić N, Bašić-Koretić M, Bišof V. Anatomija, histologija, embriologija i fiziologija prostate. U: Šamija M, ur. *Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 1-20.
17. Prendeville S, Van der Kwast TH. *Anatomo-pathology.* U: Bolla M, van Poppel H, ur. *Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach.* 2. izd. Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2017. Str. 57-75.
18. McNeal JE. Normal histology of the prostate. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(8):619-33. doi: 10.1097/00000478-198808000-00003

19. Cunha GR, Ricke W, Thomson A, Marker PC, Risbridger G, Hayward SW, i sur. Hormonal, cellular, and molecular regulation of normal and neoplastic prostatic development. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2004;92(4):221-36. doi: 10.1016/j.jsbmb.2004.10.017
20. Verze P, Cai T, Lorenzetti S. The role of the prostate in male fertility, health and disease. *Nat Rev Urol.* 2016;13(7):379-86. doi: 10.1038/nrurol.2016.89
21. Watt KW, Lee PJ, M'Timkulu T, Chan WP, Loo R. Human prostate-specific antigen: structural and functional similarity with serine proteases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1986;83(10):3166-70. doi: 10.1073/pnas.83.10.3166
22. Zambon CF, Prayer-Galetti T, Basso D, Padoan A, Rossi E, Secco S, i sur. Effectiveness of the combined evaluation of KLK3 genetics and free-to-total prostate specific antigen ratio for prostate cancer diagnosis. *J Urol.* 2012;188(4):1124-30. doi: 10.1016/j.juro.2012.06.030
23. Yousef GM, Diamandis EP. An overview of the kallikrein gene families in humans and other species: emerging candidate tumour markers. *Clin Biochem.* 2003;36(6):443-52. doi: 10.1016/s0009-9120(03)00055-9
24. Goustin AS, Leof EB, Shipley GD, Moses HL. Growth factors and cancer. *Cancer Res.* 1986;46(3):1015-29.
25. Centenera MM, Harris JM, Tilley WD, Butler LM. The contribution of different androgen receptor domains to receptor dimerization and signaling. *Mol Endocrinol.* 2008;22(11):2373-82. doi: 10.1210/me.2008-0017
26. Liao SS, Kokontis J, Sai T, Hiipakka RA. Androgen receptors: structures, mutations, antibodies and cellular dynamics. *J Steroid Biochem.* 1989;34(1-6):41-51. doi: 10.1016/0022-4731(89)90064-2
27. Guo C, Yeh S, Niu Y, Li G, Zheng J, Li L, i sur. Targeting androgen receptor versus targeting androgens to suppress castration resistant prostate cancer. *Cancer Lett.* 2017;397:133-43. doi: 10.1016/j.canlet.2017.03.022
28. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer.* 1991;63(6):963-6. doi: 10.1038/bjc.1991.210
29. Sweeney C. Prostate cancer therapy: going forwards by going backwards. *Lancet Oncol.* 2013;14(2):104-5. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70591-0



30. Kohler BA, Sherman RL, Howlader N, Jemal A, Ryerson AB, Henry KA, i sur. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2011, featuring incidence of breast cancer subtypes by race/ethnicity, poverty, and state. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107(6):djv048. doi: 10.1093/jnci/djv048
31. Easton DF, Schaid DJ, Whittemore AS, Isaacs WJ; International Consortium for Prostate Cancer Genetics. Where are the prostate cancer genes? – A summary of eight genome wide searches. *Prostate.* 2003;57(4):261-9. doi: 10.1002/pros.10300
32. Edwards BK, Noone AM, Mariotto AB, Simard EP, Boscoe FP, Henley SJ, i sur. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2010, featuring prevalence of comorbidity and impact on survival among persons with lung, colorectal, breast, or prostate cancer. *Cancer.* 2014;120(9):1290-314. doi: 10.1002/cncr.28509
33. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38. doi: 10.1056/NEJMoa021423
34. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D, i sur. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ.* 2007;335(7630):1134. doi: 10.1136/bmj.39367.495995.AE
35. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet.* 2008;371(9612):569-78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X
36. Bhindi B, Kulkarni GS, Finelli A, Alibhai SM, Hamilton RJ, Toi A, i sur. Obesity is associated with risk of progression for low-risk prostate cancers managed expectantly. *Eur Urol.* 2014;66(5):841-8. doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.005
37. Nilsen TI, Romundstad PR, Vatten LJ. Recreational physical activity and risk of prostate cancer: a prospective population-based study in Norway (the HUNT study). *Int J Cancer.* 2006;119(12):2943-7. doi: 10.1002/ijc.22184
38. Breslow RA, Weed DL. Review of epidemiologic studies of alcohol and prostate cancer: 1971-1996. *Nutr Cancer.* 1998;30(1):1-13. doi: 10.1080/01635589809514633
39. Levanat S, Levačić-Cvok M. Stanična i molekularna biologija raka prostate. U: Šamija M, ur. *Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor.* Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 51-64.

40. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. Breast cancer linkage consortium. *Lancet*. 1994;343(8899):692-5. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91578-4
41. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, Hamoudi R, Hope Q, Osin P, i sur. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the BRCA2 gene. *Am J Hum Genet*. 2003;72(1):1-12. doi: 10.1086/345310
42. Callen DF, Ricciardelli C, Butler M, Stapleton A, Stahl J, Kench JG, i sur. Co-expression of the androgen receptor and the transcription factor ZNF652 is related to prostate cancer outcome. *Oncol Rep*. 2010;23(4):1045-52. doi: 10.3892/or\_00000731
43. Cicek MS, Conti DV, Curran A, Neville PJ, Paris PL, Casey G, i sur. Association of prostate cancer risk and aggressiveness to androgen pathway genes: SRD5A2, CYP17, and the AR. *Prostate*. 2004;59(1):69-76. doi: 10.1002/pros.10358
44. Agalliu I, Gern R, Leanza S, Burk RD. Associations of high-grade prostate cancer with BRCA1 and BRCA2 founder mutations. *Clin Cancer Res*. 2009;15(3):1112-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1822
45. Gallagher DJ, Gaudet MM, Pal P, Kirchoff T, Balistreri L, Vora K, i sur. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(7):2115-21. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-2871
46. Ford OH 3rd, Gregory CW, Kim D, Smitherman AB, Mohler JL. Androgen receptor gene amplification and protein expression in recurrent prostate cancer. *J Urol*. 2003;170(5):1817-21. doi: 10.1097/01.ju.0000091873.09677.f4
47. Tomlins SA, Rhodes DR, Perner S, Dhanasekaran SM, Mehra R, Sun XW, i sur. Recurrent fusion of TMPRSS2 and ETS transcription factor genes in prostate cancer. *Science*. 2005;310(5748):644-8. doi: 10.1126/science.1117679
48. Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM. Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8(7):497-511. doi: 10.1038/nrc2402
49. Lee WH, Morton RA, Epstein JI, Brooks JD, Campbell PA, Bova GS, i sur. Cytidine methylation of regulatory sequences near the pi-class glutathione S-transferase gene accompanies human prostatic carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(24):11733-7. doi: 10.1073/pnas.91.24.11733
50. Federico A, Morgillo F, Tuccillo C, Ciardiello F, Loguercio C. Chronic inflammation and oxidative stress in human carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2381-6. doi: 10.1002/ijc.23192

51. Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 2):S6-11; discussion S11-2. doi: 10.1097/01.ju.0000142058.99614.ff
52. Krušlin B, Tomas D. Patologija raka prostate. U: Šamija M, ur. Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 39-50.
53. Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toubanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol.* 2000;164(2):393-6.
54. Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendtner A, Bartsch G, Mikuz G. Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate.* 2000;42(2):124-9. doi: 10.1002/(sici)1097-0045(20000201)42:2<124::aid-pros6>3.0.co;2-5
55. Varma M, Lee MW, Tamboli P, Zarbo RJ, Jimenez RE, Salles PGO, i sur. Morphologic criteria for the diagnosis of prostatic adenocarcinoma in needle biopsy specimens. A study of 250 consecutive cases in a routine surgical pathology practice. *Arch Pathol Lab Med.* 2002;126(5):554-61. doi: 10.1043/0003-9985(2002)126<0554:MCFTDO>2.0.CO;2
56. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(9):1161-8. doi: 10.1097/00000478-200209000-00006
57. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoA racemase: a novel tumor marker over-expressed in several human cancers and their precursor lesions. *Am J Surg Pathol.* 2002;26(7):926-31. doi: 10.1097/00000478-200207000-00012
58. Gleason DF, Mellinger GT; Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol.* 1974;111(1):58-64. doi: 10.1016/s0022-5347(17)59889-4
59. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005;29(9):1228-42. doi: 10.1097/01.pas.0000173646.99337.b1

60. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, Delahunt B, Srigley JR, Humphrey PA, i sur. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52. doi: 10.1097/PAS.0000000000000530
61. Epstein JI. Prostate cancer grading: a decade after the 2005 modified system. *Mod Pathol.* 2018;31(S1):S47-63. doi: 10.1038/modpathol.2017.133
62. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB. Pathologic and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA.* 1994;271(5):368-74. doi: 10.1001/jama.1994.03510290050036
63. Smith DS, Catalona WJ. Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology.* 1995;45(1):70-4. doi: 10.1016/s0090-4295(95)96812-1
64. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, i sur., ur. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017. Based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020 [Internet]. [Bethesda, MD]: National Cancer Institute (US); 2020 [pristupljeno 26. 9. 2020.]. Dostupno na: [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/)
65. Schröder F, Hugosson J, Roobol M, Tammela T, Ciatto S, Nelen V, i sur. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *New Engl J Med.* 2012;366(11):981-90. doi: 10.1056/NEJMoa1113135
66. Ablin RJ, Soanes WA, Bronson P, Witebsky E. Precipitating antigens of the normal human prostate. *J Reprod Fertil.* 1970;22(3):573-4. doi: 10.1530/jrf.0.0220573
67. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979;17(2):159-63.
68. Dijkstra S, Hendriks RJ, Leyten GHJM, Mulders PFA, Schalken JA. Biomarkers for prostate cancer. U: Bolla M, van Poppel H, ur. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach. 2. izd. Cham: Springer International Publishing Switzerland; 2017. Str. 77-96.
69. Rao AR, Motiwala HG, Karim OMA. The discovery of prostate-specific antigen. *BJU Int.* 2008;101(1):5-10. doi: 10.1111/j.1464-410X.2007.07138.x

70. Hernández J, Thompson IM. Prostate-specific antigen: a review of the validation of the most commonly used cancer biomarker. *Cancer*. 2004;101(5):894-904. doi: 10.1002/cncr.20480
71. Bradford TJ, Tomlins SA, Wang X, Chinnaiyan AM. Molecular markers of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006;24(6):538-51. doi: 10.1016/j.urolonc.2006.07.004
72. Christensson A, Laurell CB, Lilja H. Enzymatic activity of prostate-specific antigen and its reactions with extracellular serine proteinase inhibitors. *Eur J Biochem*. 1990;194(3):755-63. doi: 10.1111/j.1432-1033.1990.tb19466.x
73. Slev PR, La'ulu SL, Roberts WL. Intermethod differences in results for total PSA, free PSA, and percentage of free PSA. *Am J Clin Pathol*. 2008;129(6):952-8. doi: 10.1309/JYBPMFNUF6EYY9TB
74. Nash AF, Melezinek I. The role of prostate specific antigen measurement in the detection and management of prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2000;7(1):37-51. doi: 10.1677/erc.0.0070037
75. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):398-403. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1685
76. Loeb S, Catalona WJ. The Prostate Health Index: a new test for the detection of prostate cancer. *Ther Adv Urol*. 2014;6(2):74-7. doi: 10.1177/1756287213513488
77. Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, Pihl CG, Becker C, Pettersson K, i sur. A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med*. 2008;6:19. doi: 10.1186/1741-7015-6-19
78. de la Taille A, Irani J, Graefen M, Chun F, de ReijkeT, Kil P, i sur. Clinical evaluation of the PCA3 assay in guiding initial biopsy decisions. *J Urol*. 2011;185(6):2119-25. doi: 10.1016/j.juro.2011.01.075
79. Leyten GH, Hessels D, Smit FP, Jannink SA, de Jong H, Melchers WJ, i sur. Identification of a candidate gene panel for the early diagnosis of prostate cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2015;21(13):3061-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-3334
80. Ružić B, Tomašković I. Transrektalni ultrazvuk. U: Šamija M, ur. Rak prostate: najvarijabilniji zloćudni tumor. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. Str. 74-8.

81. Lee F, Gray JM, McLeary RD, Meadows TR, Kumasaka GH, Borlaza GS, i sur. Transrectal ultrasound in the diagnosis of prostate cancer: location, echogenicity, histopathology, and staging. *Prostate*. 1985;7(2):117-29. doi: 10.1002/pros.2990070202
82. Clements R. Ultrasonography of prostate cancer. *Eur Radiol*. 2001;11(11):2119-25. doi: 10.1007/s003300101028
83. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, i sur. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-29. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.003
84. Presti JC Jr. Prostate biopsy: how many cores are enough? *Urol Oncol*. 2003;21(2):135-40. doi: 10.1016/s1078-1439(03)00006-1
85. Moore CM, Roberston NL, Arsanious N, Middleton T, Villers A, Klotz L, i sur. Image-guided prostate biopsy using magnetic resonance imaging-derived targets: a systematic review. *Eur Urol*. 2013;63(1):125-40. doi: 10.1016/j.eururo.2012.06.004
86. Pinto PA, Chung PH, Rastinehad AR, Baccala AA Jr, Kruecker J, Benjamin CJ, i sur. Magnetic resonance imaging/ultrasound fusion guided prostate biopsy improves cancer detection following transrectal ultrasound biopsy and correlates with multiparametric magnetic resonance imaging. *J Urol*. 2011;186(4):1281-5. doi: 10.1016/j.juro.2011.05.078
87. Sciarra A, Panebianco V, Salciccia S, Cattarino S, Lisi D, Gentilucci A, i sur. Modern role of magnetic resonance and spectroscopy in the imaging of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2011;29(1):12-20. doi: 10.1016/j.urolonc.2009.06.001
88. Claus FG, Hricak H, Hattery RR. Pretreatment evaluation of prostate cancer: role of MR imaging and <sup>1</sup>H MR spectroscopy. *Radiographics*. 2004;24 Suppl 1:S167-80. doi: 10.1148/24si045516
89. Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, i sur. PI-RADS prostate imaging – reporting and data system: 2015, version 2. *Eur Urol*. 2016;69(1):16-40. doi: 10.1016/j.eururo.2015.08.052
90. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, i sur. Prostate cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31(9):1119-34. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.011

91. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, i sur. Prostate cancer, version 2.2019, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019;17(5):479-505. doi: 10.6004/jnccn.2019.0023
92. Schaeffer E, Srinivas S, Antonarakis ES, Armstrong AJ, Belekman JE, Cheng H, i sur., ur. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Prostate cancer, Version 2.2020, May 21, 2020 [Internet]. [Plymouth Meeting, PA]: National Comprehensive Cancer Network; 2020 [pristupljeno 21. 9. 2020.]. Dostupno na: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx)
93. American College of Surgeons. AJCC cancer staging manual. 8. izd. Chicago: Springer Nature, Springer International Publishing AG; 2017.
94. Perez-Lopez R, Tunariu N, Padhani AR, Oyen WJG, Fanti S, Vargas HA, i sur. Imaging diagnosis and follow-up of advanced prostate cancer: clinical perspectives and state of the art. *Radiology*. 2019;292(2):273-86. doi: 10.1148/radiol.2019181931
95. Flocks RH, Culp D, Porto R. Lymphatic spread from prostatic cancer. *Trans Southeast Sect Am Urol Assoc*. 1958;22:67-9.
96. Arenas LF, Füllhase C, Boemans P, Fichtner J. Detecting lymph nodes metastasis in prostate cancer through extended vs. standard laparoscopic pelvic lymphadenectomy. *Aktuelle Urol*. 2010;41 Suppl 1:S10-4. doi: 10.1055/s-0029-1224663
97. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, i sur. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. *Hum Pathol*. 2000;31(5):578-83. doi: 10.1053/hp.2000.6698
98. Dodig D, Kusić Z. *Klinička nuklearna medicina*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
99. Dodig D, Kovačić K. Ispitivanja koštanog sustava. U: Dodig D, Kusić Z, ur. *Klinička nuklearna medicina*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada, 2012. Str. 155-73.
100. de Jonge FA, Pauwels EK. Technetium, the missing element. *Eur J Nucl Med*. 1996;23(3):336-44. doi: 10.1007/BF00837634
101. Lin K, Szabo Z, Chin BB, Civelek AC. The value of a baseline bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 1999;24(8):579-82. doi: 10.1097/00003072-199908000-00007
102. Fletcher JW, Djulbegovic B, Soares HP, Siegel BA, Lowe VJ, Lyman GH, i sur. Recommendations on the use of <sup>18</sup>F-FDG PET in oncology. *J Nucl Med*. 2008;49(3):480-508. doi: 10.2967/jnumed.107.047787

103. Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME. A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med.* 2001;42(5 Suppl):1S-93S.
104. Langsteger W, Rezaee A, Pirich C, Beheshti M. <sup>18</sup>F-NaF-PET/CT and <sup>99m</sup>Tc-MDP bone scintigraphy in the detection of bone metastases in prostate cancer. *Semin Nucl Med.* 2016;46(6):491-501. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2016.07.003
105. Jadvar H. Molecular imaging of prostate cancer: PET radiotracers. *AJR Am J Roentgenol.* 2012;199(2):278-91. doi: 10.2214/AJR.12.8816
106. Cho SY, Szabo Z. Molecular imaging of urogenital diseases. *Semin Nucl Med.* 2014;44(2):93-109. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2013.10.008
107. Gibellini F, Smith TK. The Kennedy pathway – De novo synthesis of phosphatidylethanolamine and phosphatidylcholine. *IUBMB Life.* 2010;62(6):414-28. doi: 10.1002/iub.337
108. Li R, Ravizzini GC, Gorin MA, Maurer T, Eiber M, Cooperberg MR, i sur. The use of PET/CT in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2018;21(1):4-21. doi: 10.1038/s41391-017-0007-8
109. Huang C, McConathy J. Radiolabeled amino acids for oncologic imaging. *J Nucl Med.* 2013;54(7):1007-10. doi: 10.2967/jnumed.112.113100
110. Wester HJ, Schottelius M. PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Semin Nucl Med.* 2019;49(4):302-12. doi: 10.1053/j.semnuclmed.2019.02.008
111. Maurer T, Eiber M, Schwaiger M, Gschwend JE. Current use of PSMA-PET in prostate cancer management. *Nat Rev Urol.* 2016;13(4):226-35. doi: 10.1038/nrurol.2016.26
112. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, Bomanji J, Ceci F, Cho S, i sur. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(6):1014-24. doi: 10.1007/s00259-017-3670-z
113. Rowe SP, Gage KL, Faraj SF, Macura KH, Cornish TC, Gonzalez-Roibon N, i sur. <sup>18</sup>F-DCFBC PET/CT for PSMA-Based detection and characterization of primary prostate cancer. *J Nucl Med.* 2015;56(7):1003-10. doi: 10.2967/jnumed.115.154336
114. Rowe SP, Macura KJ, Mena E, Blackford AL, Nadal R, Antonarakis ES, i sur. PSMA-Based [<sup>18</sup>F]DCFPyL PET/CT is superior to conventional imaging for lesion



- detection in patients with metastatic prostate cancer. *Mol Imaging Biol.* 2016;18(3):411-9. doi: 10.1007/s11307-016-0957-6
115. Hillier SM, Maresca KP, Lu G, Merkin RD, Marquis JC, Zimmerman CN, i sur. <sup>99m</sup>Tc-labeled small-molecule inhibitors of prostate-specific membrane antigen for molecular imaging of prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1369-76. doi: 10.2967/jnumed.112.116624
116. Barrett JA, Coleman RE, Goldsmith SJ, Vallabhajosula S, Petry NA, Cho S, i sur. First-in-man evaluation of 2 high-affinity PSMA-avid small molecules for imaging prostate cancer. *J Nucl Med.* 2013;54(3):380-7. doi: 10.2967/jnumed.112.111203
117. Ilic D, Evans SM, Allan CA, Jung JH, Murphy D, Frydenberg M. Laparoscopic and robotic-assisted versus open radical prostatectomy for the treatment of localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9(9):CD009625. doi: 10.1002/14651858.CD009625.pub2
118. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, Capitanio U, Gallina A, Suardi N, i sur. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol.* 2012;61(3):480-7. doi: 10.1016/j.eururo.2011.10.044
119. Haglund E, Carlsson S, Stranne J, Wallerstedt A, Wilderäng U, Thorsteinsdottir T, i sur. Urinary incontinence and erectile dysfunction after robotic versus open radical prostatectomy: a prospective, controlled, nonrandomised trial. *Eur Urol.* 2015;68(2):216-25. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.029
120. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, i sur. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1415-24. doi: 10.1056/NEJMoa1606220
121. Dearnaley D, Sydikus I, Mossop H, Khoo V, Birtle A, Bloomfield D, i sur. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(8):1047-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30102-4
122. Morgan SC, Hoffman K, Loblaw DA, Buyyounouski MK, Patton C, Barocas D, i sur. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: an ASTRO, ASCO, and AUA evidence-based guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36(34):JCO1801097. doi: 10.1200/JCO.18.01097

123. Pugh TJ, Nguyen BN, Kange JE, Johnson JL, Hoffman KE. Radiation therapy modalities in prostate cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(4):414-21. doi: 10.6004/jnccn.2013.0056
124. Matta R, Chapple CR, Fisch M, Heidenreich A, Herschorn S, Kodama RT, i sur. Pelvic complications after prostate cancer radiation therapy and their management: an international collaborative narrative review. *Eur Urol*. 2019;75(3):464-76. doi: 10.1016/j.eururo.2018.12.003
125. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L, i sur. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2000;57(3):315-21. doi: 10.1016/s0167-8140(00)00306-6
126. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, i sur. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*. 2010;11(11):1066-73. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70223-0
127. Toledo-Pereyra LH. Discovery in surgical investigation: the essence of Charles Brenton Huggins. *J Invest Surg*. 2001;14(5):251-2. doi: 10.1080/089419301753170011
128. Shafi AA, Yen AE, Weigel NL. Androgen receptors in hormone-dependent and castration-resistant prostate cancer. *Pharmacol Ther*. 2013;140(3):223-38. doi: 10.1016/j.pharmthera.2013.07.003
129. Lieberman R. Androgen deprivation therapy for prostate cancer chemoprevention: current status and future directions for agent development. *Urology*. 2001;58(2 Suppl 1):83-90. doi: 10.1016/s0090-4295(01)01247-x
130. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol*. 2007;51(2):306-13. doi: 10.1016/j.eururo.2006.08.043
131. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA*. 2017;317(24):2532-42. doi: 10.1001/jama.2017.7248
132. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, i sur. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5

133. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, *i sur.* Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(8):737-46. doi: 10.1056/NEJMoa1503747
134. Ray ME, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, *i sur.* PSA nadir predicts biochemical and distant failures after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64(4):1140-50. doi: 10.1016/j.ijrobp.2005.07.006
135. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, *i sur.* EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71(4):630-42. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.002
136. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, *i sur.* Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):965-74. doi: 10.1016/j.ijrobp.2006.04.029
137. Satoh T, Ishiyama H, Matsumoto K, Tsumura H, Kitano M, Hayakawa K, *i sur.* Prostate-specific antigen 'bounce' after permanent <sup>125</sup>I-implant brachytherapy in Japanese men: a multi-institutional pooled analysis. *BJU Int.* 2009;103(8):1064-8. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08234.x
138. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, *i sur.* Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2008;299(23):2760-9. doi: 10.1001/jama.299.23.2760
139. Caire AA, Sun L, Ode O, Stackhouse DA, Malney K, Donatucci C, *i sur.* Delayed prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: how to identify and what are their clinical outcomes? *Urology.* 2009;74(3):643-7. doi: 10.1016/j.urology.2009.02.049
140. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol.* 2010;20(5):1254-66. doi: 10.1007/s00330-009-1647-4
141. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, *i sur.* Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA.* 2005;294(4):433-9. doi: 10.1001/jama.294.4.433

142. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, i sur. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int.* 2012;109(1):32-9. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x
143. Zhou P, Chen MH, McLeod D, Carroll PR, Moul JW, D'Amico AV. Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):6992-8. doi: 10.1200/JCO.2005.01.2906
144. Carver BS, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham AJ. Long-term outcome following radical prostatectomy in men with clinical stage T3 prostate cancer. *J Urol.* 2006;176(2):564-8. doi: 10.1016/j.juro.2006.03.093
145. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, i sur. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. *Eur Urol.* 2015;67(6):1009-16. doi: 10.1016/j.eururo.2014.09.028
146. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, Moris L, Briers E, i sur. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol.* 2019;75(6):967-87. doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.011
147. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Briers E, Cornford P, Cumberbatch M, Tilki D, i sur. Biochemical recurrence in prostate cancer: The European Association of Urology prostate cancer guidelines panel recommendations. *Eur Urol Focus.* 2020;6(2):231-34. doi: 10.1016/j.euf.2019.06.004
148. Casciani E, Poletti E, Carmenini E, Floriani I, Masselli G, Bertini L, i sur. Endorectal and dynamic contrast-enhanced MRI for detection of local recurrence after radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190(5):1187-92. doi: 10.2214/AJR.07.3032
149. Abd-Alazeez M, Ramachandran N, Dikaios N, Ahmed HU, Emberton M, Kirkham A, i sur. Multiparametric MRI for detection of radiorecurrent prostate cancer: added value of apparent diffusion coefficient maps and dynamic contrast-enhanced images. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2015;18(2):128-36. doi: 10.1038/pcan.2014.55
150. Beresford MJ, Gillatt D, Benson RJ, Ajithkumar T. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical

- recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010;22(1):46-55. doi: 10.1016/j.clon.2009.10.015
151. May EJ, Viers LD, Viers BR, Kawashima A, Kwon ED, Karners RJ, i sur. Prostate cancer post-treatment follow-up and recurrence evaluation. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(5):862-76. doi: 10.1007/s00261-015-0562-1
152. Ghafoor S, Burger IA, Vargas AH. Multimodality imaging of prostate cancer. *J Nucl Med*. 2019;60(10):1350-8. doi: 10.2967/jnumed.119.228320
153. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, i sur. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(5):446-53. doi: 10.1200/JCO.2017.75.4853
154. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, i sur. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149-58. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70560-0
155. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, i sur. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01037-5
156. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, i sur. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013;368(2):138-48. doi: 10.1056/NEJMoa1209096
157. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, i sur. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424-33. doi: 10.1056/NEJMoa1405095
158. Dy SM, Asch SM, Naeim A, Sanati H, Walling A, Lorenz KA. Evidence-based standards for cancer pain management. *J Clin Oncol*. 2008;26(23):3879-85. doi: 10.1200/JCO.2007.15.9517
159. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, i sur. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3

- ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1397-406. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70474-7
160. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Cicciò C, Carlini M, Caracciolo CR, i sur. <sup>18</sup>F-choline PET/CT physiological distribution and pitfalls in image interpretation: experience in 80 patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2010;31(1):39-45. doi: 10.1097/mnm.0b013e328330adc5
161. Colombié M, Campion L, Bailly C, Rusu D, Rousseau T, Mathieu C, i sur. Prognostic value of metabolic parameters and clinical impact of <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT in biochemical recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015;42(12):1784-93. doi: 10.1007/s00259-015-3123-5
162. Siminiak N, Wojciechowska K, Miechowicz I, Cholewiński W, Ruchała M, Czepczyński R. <sup>18</sup>F-choline positron emission tomography/computed tomography for the detection of prostate cancer relapse: assessment of maximum standardized uptake value correlation with prostate-specific antigen levels. *Nucl Med Commun.* 2019;40(12):1263-7. doi: 10.1097/MNM.0000000000001095
163. Graute V, Jansen N, Ubleis C, Seitz M, Hartenbach M, Scherr MK, i sur. Relationship between PSA kinetics and [<sup>18</sup>F]fluorocholine PET/CT detection rates of recurrence in patients with prostate cancer after total prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(2):271-82. doi: 10.1007/s00259-011-1970-2
164. Schillaci O, Calabria F, Tavolozza M, Caracciolo CR, Finazzi Agrò E, Miano R, i sur. Influence of PSA, PSA velocity and PSA doubling time on contrast-enhanced <sup>18</sup>F-choline PET/CT detection rate in patients with rising PSA after radical prostatectomy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(4):589-96. doi: 10.1007/s00259-011-2030-7
165. Chiaravalloti A, Di Biagio D, Tavalozza M, Calabria F, Schillaci O. PET/CT with <sup>18</sup>F-choline after radical prostatectomy in patients with PSA  $\leq$  2 ng/ml. Can PSA velocity and PSA doubling time help in patient selection? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(8):1418-24. doi: 10.1007/s00259-015-3306-0
166. Castellucci P, Fuccio C, Rubello D, Schiavina R, Santi I, Nanni C, i sur. Is there a role for <sup>14</sup>C-choline PET/CT in the early detection of metastatic disease in surgically treated prostate cancer patients with a mild PSA increase  $<1.5$  ng/ml? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38(1):55-63. doi: 10.1007/s00259-010-1604-0

167. Gandaglia G, Karakiewicz PI, Briganti A, Passoni NM, Schiffmann J, Trudeau V, i sur. Impact of the site of metastases on survival in patients with metastatic prostate cancer. *Eur Urol.* 2015;68(2):325-34. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.020
168. Zattoni F, Agostini E, Cattaneo F, Maruzzo M, Basso U, Zattoni F, i sur. Fluorocholine PET/CT predicts skeletal progression, skeletal event and cancer specific survival in patients with biochemical relapse for prostate cancer. *Clin Imaging.* 2017;43:110-6. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.02.003
169. Picchio M, Spinapolice EG, Fallanca F, Crivellaro C, Giovacchini G, Gianolli L, i sur. [<sup>11</sup>C]Choline PET/CT detection of bone metastases in patients with PSA progression after primary treatment for prostate cancer: comparison with bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(1):13-26. doi: 10.1007/s00259-011-1920-z
170. Chondrogiannis S, Marzola MC, Ferretti A, Maffione AM, Rampin L, Grassetto G, i sur. Role of <sup>18</sup>F-choline PET/CT in suspicion of relapse following definitive radiotherapy for prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(9):1356-64. doi: 10.1007/s00259-013-2433-8
171. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, i sur. Clinical impact of <sup>18</sup>F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(6):936-43. doi: 10.1007/s00259-012-2083-2
172. Evangelista L, Zattoni F, Guttilla A, Saladini G, Zattoni F, Colletti PM, i sur. Choline PET or PET/CT and biochemical relapse of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med.* 2013;38(5):305-14. doi: 10.1097/RLU.0b013e3182867f3c
173. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of <sup>11</sup>C-choline and <sup>18</sup>F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun.* 2014;35(3):221-30. doi: 10.1097/MNM.0000000000000040
174. Fanti S, Minozzi S, Castellucci P, Balduzzi S, Herrmann K, Krause BJ, i sur. PET/CT with <sup>11</sup>C-choline for evaluation of prostate cancer patients with biochemical recurrence: meta-analysis and critical review of available data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):55-69. doi: 10.1007/s00259-015-3202-7
175. Graziani T, Ceci F, Castellucci P, Polverari G, Lima GM, Lodi F, i sur. <sup>11</sup>C-Choline PET/CT for restaging prostate cancer. Results from 4,426 scans in a single-

- centre patient series. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(11):1971-9. doi: 10.1007/s00259-016-3428-z
176. Giovacchini G, Giovannini E, Leoncini R, Riondato M, Ciarmiello A. PET and PET/CT with radiolabeled choline in prostate cancer: a critical reappraisal of 20 years of clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(10):1751-76. doi: 10.1007/s00259-017-3700-x
177. Zattoni F, Ravelli I, Rensi M, Capobianco D, Borsatti E, Baresic T, i sur. 10-year clinical experience with <sup>18</sup>F-choline PET/CT: an italian multicenter retrospective assessment of 3343 patients. *Clin Nucl Med*. 2020;45(8):594-603. doi: 10.1097/RLU.00000000000003125
178. Rietbergen DDD, van der Hiel B, Vogel W, Stokkel MPM. Mediastinal lymph node uptake in patients with prostate carcinoma on F18-choline PET/CT. *Nucl Med Commun*. 2011;32(12):1143-7. doi: 10.1097/MNM.0b013e32834b76fa
179. Golubic AT, Mutvar A, Zuvic M, Huic D. The nonspecific lymph node uptake of <sup>18</sup>F-choline in patients with prostate cancer – a prospective observational study. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2015;18(2):56-60. doi: 10.5603/NMR.2015.0015
180. Bertagna F, Albano D, Giovanella L, Giubbini R, Treglia G. F18-choline/C11-choline PET/CT thyroid incidentalomas. *Endocrine*. 2019;64(2):203-8. doi: 10.1007/s12020-019-01841-z
181. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, i sur. <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience. *J Nucl Med*. 2017;58(1):81-4. doi: 10.2967/jnumed.116.181800
182. Afshar-Oromieh A, Avtzi E, Giesel FL, Holland-Letz T, Linhart HG, Eder M, i sur. The diagnostic value of PET/CT imaging with the <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand HBED-CC in the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(2):197-209. doi: 10.1007/s00259-014-2949-6
183. Ceci F, Uprimny C, Nilica B, Geraldo L, Kendler D, Kroiss A, i sur. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT for restaging recurrent prostate cancer: which factors are associated with PET/CT detection rate? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(8):1284-94. doi: 10.1007/s00259-015-3078-6
184. Caroli P, Sandler I, Matteucci F, De Giorgi U, Uccelli L, Celli M, i sur. <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT in patients with recurrent prostate cancer after radical treatment:



- prospective results in 314 patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(12):2035-44. doi: 10.1007/s00259-018-4067-3
185. Farolfi A, Ceci F, Castellucci P, Graziani T, Siepe G, Lambertini A, *i sur.* <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy and PSA <0.5 ng/ml. Efficacy and impact on treatment strategy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(1):11-9. doi: 10.1007/s00259-018-4066-4
186. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, *i sur.* Comparison of PET imaging with a <sup>68</sup>Ga-labelled PSMA ligand and <sup>18</sup>F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41(1):11-20. doi: 10.1007/s00259-013-2525-5
187. Treglia G, Pereira Mestre R, Ferrari M, Bosetti DG, Pascale M, Oikonomou E, *i sur.* Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;9(2):127-139.
188. Lin CY, Lee MT, Lin CL, Kao CH. Comparing the staging/restaging performance of <sup>68</sup>Ga-labeled prostate-specific membrane antigen and <sup>18</sup>F-choline PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2019;44(5):365-76. doi: 10.1097/RLU.0000000000002526
189. Evangelista L, Bonavina MG, Bombardieri E. Clinical results and economic considerations of <sup>68</sup>Ga-PSMA and radiolabeled choline in prostate cancer. *Nucl Med Biol*. 2017;50:47-9. doi: 10.1016/j.nucmedbio.2017.04.001
190. Nanni C, Zanoni L, Pultrone C, Schiavina R, Brunocilla E, Lodi F, *i sur.* <sup>18</sup>F-FACBC (anti1-amino-3-<sup>18</sup>F-fluorocyclobutane-1-carboxylic acid) versus <sup>11</sup>C-choline PET/CT in prostate cancer relapse: results of a prospective trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(9):1601-10. doi: 10.1007/s00259-016-3329-1
191. Tayateeti A, Khan B, Tayateeti A, Chen B, Bridhkitti J, Pan T, *i sur.* Diagnostic performance of F-18 fluciclovine PET/CT in post-radical prostatectomy prostate cancer patients with rising prostate-specific antigen level ≤0.5 ng/mL. *Nucl Med Commun*. 2020;41(9):906-15. doi: 10.1097/MNM.0000000000001228
192. Mena E, Lindenberg ML, Shih JH, Adler S, Harmon S, Bergvall E, *i sur.* Clinical impact of PSMA-based <sup>18</sup>F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(1):4-11. doi: 10.1007/s00259-017-3818-x

193. Wondergem M, Jansen BHE, van der Zant FM, van der Sluis TM, Knol RJJ, van Kalmthout LMW, i sur. Early lesion detection with <sup>18</sup>F-DCFPyL PET/CT in 248 patients with biochemically recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(9):1911-8. doi: 10.1007/s00259-019-04385-6
194. Witkowska-Patena E, Gizewska A, Dziuk M, Miśko J, Budzyńska A, Wałęcka-Mazur A. Head-to-head comparison of <sup>18</sup>F-prostate-specific membrane antigen-1007 and <sup>18</sup>F-fluorocholine PET/CT in biochemically relapsed prostate cancer. *Clin Nucl Med*. 2019;44(12):e629-e633. doi: 10.1097/RLU.0000000000002794
195. Crocerossa F, Marchioni M, Novara G, Carbonara U, Ferro M, Russo GI, i sur. Detection rate of prostate specific membrane antigen tracers for positron emission tomography/computed tomography in prostate cancer biochemical recurrence: a systematic review and network meta-analysis. *J Urol*. 2021;205(2):356-69. doi: 10.1097/JU.0000000000001369. Epub 2020 Sep 19.
196. Virgolini I, Decristoforo C, Haug A, Fanti S, Uprimny C. Current status of theranostics in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(3):471-95. doi: 10.1007/s00259-017-3882-2
197. Guo Y, Wang L, Hu J, Feng D, Xu L. Diagnostic performance of choline PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203400. doi: 10.1371/journal.pone.0203400

## XI ŽIVOTOPIS

Rođena je 28.12.1986. godine u Zagrebu, gdje je završila osnovnu školu i V. prirodoslovno – matematičku gimnaziju, s odličnim uspjehom. Na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu diplomirala je 2011. godine, a pripravnički staž odradila je tijekom 2012. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb.

Na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb 2013. godine započela je specijalizaciju iz nuklearne medicine, a specijalistički ispit položila je 19.7.2017. godine. Od tada je na Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja KBC Zagreb zaposlena kao specijalist nuklearne medicine.

U rujnu 2014. godine upisala je Poslijediplomski doktorski studij „Biomedicina i zdravstvo“ na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.

U veljači 2021. godine izabrana je u suradničko zvanje asistenta na Katedri za nuklearnu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, u Kliničkom zavodu za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Znanje iz područja nuklearne medicine i zaštite od zračenja, kao i znanje o pisanju znanstvenih projekata usavršavala je na tečajevima u Austriji, Švedskoj, Portugalu, Mađarskoj, Bugarskoj i Sjedinjenim Američkim Državama. Tijekom 2016. godine boravila je na stručnom usavršavanju i edukaciji iz područja nuklearne medicine u Innsbrucku, Austrija, kao stipendist Međunarodne agencije za atomsku energiju (IAEA, *International Atomic Energy Agency*).

Autor je i koautor znanstvenih radova objavljenih u međunarodno indeksiranim časopisima, a kao predavač je sudjelovala na više znanstvenih i stručnih nacionalnih i međunarodnih skupova.

Sudjeluje u izradi i provođenju nekoliko projekata Međunarodne agencije za atomsku energiju (IAEA).

Član je Hrvatskog i Europskog Društva za nuklearnu medicinu.