

Smjernice | Guidelines



Smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i praćenje bolesnika s rakom prostate

Clinical Recommendation for Diagnostics, Treatment and Monitoring of Patients with Prostate Cancer

Mladen Solarić¹, Ana Fröbe^{2,3}, Dražen Huić⁴, Dag Zahirović⁵, Željko Kaštelan⁶, Stela Bulimbašić^{7,8}, Igor Tomašković^{9,10}, Tomislav Kuliš⁶, Marija Gamulin¹, Blanka Jakšić², Vesna Bišof^{1,10}, Ante Punda¹¹, Tomislav Omrčen¹², Tihana Boraska Jelavić¹², Katarina Vilović¹³, Ana Marija Alduk¹⁴, Kristijan Krpina¹⁵, Tomislav Sorić¹⁶, Zvonimir Čurić¹⁷, Borislav Belev¹

¹ Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

² Klinika za onkologiju i nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice

³ Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁴ Klinički zavod za nuklearnu medicinu i zaštitu od zračenja, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

⁵ Klinika za radioterapiju i onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

⁶ Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

⁷ Klinički zavod za patologiju i citologiju, Klinički bolnički centar Zagreb

⁸ Farmaceutsko-biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

⁹ Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice

¹⁰ Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

¹¹ Klinički zavod za nuklearnu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

¹² Klinika za onkologiju i radioterapiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

¹³ Klinički zavod za patologiju, sudsku medicinu i citologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

¹⁴ Klinički zavod za dijagnostiku i intervencijsku radiologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb

¹⁵ Klinika za urologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Klinički bolnički centar Rijeka

¹⁶ Odjel za urologiju, Opća bolnica Zadar

¹⁷ Odjel za onkologiju, Opća bolnica Dubrovnik

Deskriptori

TUMORI PROSTATE – dijagnoza, liječenje, patologija;
ADENOKARCINOM – dijagnoza, liječenje, patologija;
ANTIGEN SPECIFIČAN ZA PROSTATU – u krvi;
TUMORSKI STADIJ; PROSTATEKTOMIJA – metode;
RADIOTERAPIJA; HORMONSKI PROTUTUMORSKI
LIJEKOVI – terapijska uporaba; ANTIANDROGENI
– terapijska uporaba; PROTUTUMORSKI
KEMOTERAPIJSKI PROTOKOLI – terapijska uporaba;
MULTIMODALNO LIJEČENJE; SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

PROSTATIC NEOPLASMS – diagnosis, pathology,
therapy; ADENOCARCINOMA – diagnosis, pathology,
therapy; PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN – blood;
NEOPLASM STAGING; PROSTATECTOMY – methods;
RADIOTHERAPY; ANTINEOPLASTIC AGENTS,
HORMONAL – therapeutic use; ANDROGEN
ANTAGONISTS – therapeutic use; ANTINEOPLASTIC
COMBINED CHEMOTHERAPY PROTOCOLS
– therapeutic use; COMBINED MODALITY THERAPY;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK. Adenokarcinom prostate najčešća je zloćudna neoplazma u muškaraca u Republici Hrvatskoj. Klinički je često asimptomatski, a najčešće se otkriva na osnovi povišenih vrijednosti PSA u serumu. Odluka o liječenju donosi se na temelju TNM-klasifikacije, gradusne skupine i vrijednosti PSA. Klinički lokalizirana bolest vrlo se uspješno liječi radikalnom prostatektomijom ili radikalnom radioterapijom s hormonskom terapijom ili bez nje. Klinički lokalno uznapredovala bolest najčešće se liječi združenom primjenom radikalne radioterapije i hormonske terapije. Metastatska bolest godinama se može kontrolirati androgenom deprivacijom, a nakon razvoja kastracijski rezistentne bolesti opravdani su kemoterapija ili dodatni oblici hormonske terapije. U radu su prikazane kliničke upute radi ujednačenja postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja i praćenja bolesnika s rakom prostate u Republici Hrvatskoj.

SUMMARY. Prostate adenocarcinoma is the most common solid neoplasm in male population in Croatia. It is often asymptomatic. The finding of PSA rise is the most common reason for diagnostic workout. Treatment plan is based on TNM classification, grade group and PSA. Clinically localized disease is successfully treated by radical prostatectomy or radiotherapy with or without hormonal therapy. Locally advanced disease is treated with radiotherapy and hormonal therapy. Metastatic disease can be controlled for many years by androgen deprivation. For castration resistant metastatic disease appropriate treatment is chemotherapy or secondary hormonal therapy. The following paper presents the clinical guidelines to standardize procedures for the diagnosis, treatment and follow-up of patients with prostate cancer in the Republic of Croatia.

Ove su smjernice napisane za sve medicinske stručnjake koji sudjeluju u skrbi za bolesnike s rakom prostate, a radi postizanja najviših standarda pri dijagnosticiranju, liječenju i praćenju tih bolesnika. U njihovoj su izradi sudjelovali članovi Hrvatskoga onkološkog društva, Hrvatskog društva za internističku onkologiju, Hrvatskog društva za patologiju i sudsku medicinu, Hrvatskog društva radiologa i Hrvatskoga urološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora.

Pisanje ovih smjernica nije financijski potpomognuto.

Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Mladen Solarić,
Klinika za onkologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu,
Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb;
e-mail: mladen.solaric@kbc-zagreb.hr

Primljeno 6. kolovoza 2019., prihvaćeno 23. rujna 2019.

Inicijalni plan liječenja bolesnika s rakom prostate treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa. Liječenje se može započeti bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Pojavnost i smrtnost

Godine 2015. incidencija raka prostate u Hrvatskoj iznosila je 49,8 na 100.000 muškaraca (standardna stopa), a zabilježen je ukupno 2141 novooboljeli. U ukupnoj populaciji novooboljelih muškaraca od zloćudnih tumora udio bolesnika s rakom prostate iznosio je 18%, jednako kao i oboljelih od raka traheje, bronha i pluća. Time je rak prostate, zajedno s rakom pluća, postao najčešći zloćudni tumor u muškaraca u Republici Hrvatskoj. Iste su godine od raka prostate umrla 824 bolesnika uz omjer smrtnosti i pojavnosti od 0,38. Prema učestalosti, rak prostate drugi je uzrok smrti među muškarcima sa zloćudnim tumorima.¹

Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja na temelju patohistološke potvrde bolesti nakon transrektalne biopsije prostate s pomoću igle i vođene ultrazvukom ili nakon transuretralne resekcije prostate ili prostatektomije.

Probir

Provođenje probira u asimptomatskih muškaraca nije opravdano (IC).²

Radi ranog otkrivanja raka prostate individualno se može predložiti određivanje PSA muškarcima starijima od 50 godina i muškarcima s pozitivnom obiteljskom anamnezom starijima od 45 godina (IIIA). Učestalost ponovnog određivanja PSA određena je rizičnim čimbenicima, a razdoblje između pojedinih mjerenja može biti do 8 godina. Muškarci koji u dobi od 40 godina imaju vrijednost PSA višu od 1 ng/mL i/ili u dobi od 60 godina vrijednost PSA višu od 2 ng/mL imaju povišen rizik od metastaze i smrti od raka prostate. Vrijednost PSA treba određivati svake 2 godine (VB).³ Određivanje PSA u asimptomatskih muškaraca s očekivanim trajanjem života kraćim od 15 godina nije opravdano (VA).^{2,4}

Biopsija prostate

Primjenjuje se shematska transrektalna biopsija vođena transrektalnim ultrazvukom i uporabom biopsijske igle 18G uz uzimanje 10 – 12 uzoraka (IIIA). Prethodno su nužni periprostaticki blok lokalnim anestetikom (IIA) i preventivna primjena kinolonskih antibiotika (IA).

Indikacije za biopsiju jesu sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda i povišene vrijednosti PSA. Povišene

TABLICA 1. GRADUSNE SKUPINE PREMA KONSENZUSNOJ KONFERENCIJI MEĐUNARODNOG DRUŠTVA ZA UROLOŠKU PATOLOGIJU GODINE 2014. (ISUP 2014.)

TABLE 1. GRADE GROUPS ACCORDING TO THE 2014 CONSENSUS CONFERENCE OF INTERNATIONAL SOCIETY OF UROLOGICAL PATHOLOGY (ISUP 2014)

	Gradusna skupina (ISUP 2014.) /Grade Group (ISUP 2014)
Gleasonov zbroj X /Gleason score X	Gradusna se skupina ne može odrediti /Grade Group cannot be processed
Gleasonov zbroj 2 – 6 /Gleason score 2 – 6	1
Gleasonov zbroj 7 (3 + 4) /Gleason score 7 (3+4)	2
Gleasonov zbroj 7 (4 + 3) /Gleason score 7 (4+3)	3
Gleasonov zbroj 8 (4 + 4, 3 + 5, 5 + 3) /Gleason score 8 (4+4, 3+5, 5+3)	4
Gleasonov zbroj 9 – 10 /Gleason score 9 – 10	5

vrijednosti PSA u jednom navratu ne nalažu trenutacnu biopsiju. Vrijednost PSA valja ponovo odrediti u nekoliko tjedana. Primjena antibiotske terapije prije ponovnog određivanja vrijednosti PSA nije opravdana ako ne postoji klinička slika cistitisa ili prostatitisa.

Kod asimptomatskih muškaraca i PSA u rasponu od 2 do 10 ng/mL ne postoji konsenzus o vrijednostima PSA iznad kojih je indicirana biopsija prostate. Gustoća PSA, omjer slobodnog i ukupnog PSA te razdoblje do udvostručenja njegove vrijednosti mogu pomoći pri odlučivanju o indiciranosti biopsije.²

Ponovljena biopsija prostate

Ponovljena biopsija može biti shematska, združena shematska i ciljane te saturacijska (uzimanje više od 20 uzoraka). Indikacije za ponovljenu biopsiju prostate jesu: stalno povišen ili rastući PSA, sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda, nalaz atipične sitnoacinarne proliferacije (ASAP), intraepitelna neoplazija visokoga gradusa (HGPN) u barem 3 uzorka, atipične žlijezde uz intraepitelnu neoplaziju (PIN), intraduktalni karcinom, pozitivan nalaz mpMR-a (multiparametrijska magnetska rezonancija). Preporučuje se provedba samo jedne ponovljene biopsije. Prije ponavljanja biopsije, preporučuje se snimiti mpMR prostate (IA). MpMR pokazuje dobru osjetljivost u otkrivanju i lokalizaciji raka prostate Gleasonova zbroja većeg od 7. Suspektan nalaz omogućuje istodobnu primjenu ciljane i shematske biopsije prostate (IIIA).²

TABLICA 2. TNM-KLASIFIKACIJA RAKA PROSTATE (8. IZDANJE, 2017.)⁵TABLE 2. TNM STAGING SYSTEM FOR PROSTATE CANCER (8TH ED., 2017)⁵

Primarni tumor/Primary tumor	
Klinički (T)/Clinical (T)	
Tx	– primarni se tumor ne može otkriti/ <i>Primary tumor cannot be assessed</i>
T0	– nema znakova primarnog tumora/ <i>No evidence of primary tumor</i>
T1	– klinički neprimjetan tumor bilo palpacijom ili slikovnim dijagnostičkim pretragama <i>/Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging</i>
T1a	– slučajan nalaz tumora u 5% reseciranog tkiva ili manje/ <i>Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected</i>
T1b	– slučajan nalaz tumora u više od 5% reseciranog tkiva/ <i>Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected</i>
T1c	– tumor dijagnosticiran s pomoću biopsije iglom (zbog povišene vrijednosti PSA) <i>/Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)</i>
T2	– tumor je ograničen na prostatu*/ <i>Tumor confined within prostate*</i>
T2a	– tumor obuhvaća polovicu jednog režnja ili manje/ <i>Tumor involves one-half of one lobe or less</i>
T2b	– tumor obuhvaća više od polovice jednog režnja, ali ne oba režnja <i>/Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes</i>
T2c	– tumor obuhvaća oba režnja/ <i>Tumor involves both lobes</i>
T3	– tumor proširen izvan kapsule prostate**/ <i>Tumor extends through the prostate capsule**</i>
T3a	– izvankapsularna proširenost (jednostrana ili obostrana)/ <i>Extracapsular extension (unilateral or bilateral)</i>
T3b	– tumor proširen na sjemenske mjehuriće/ <i>Tumor invades the seminal vesicle(s)</i>
T4	– tumor fiksiran ili proširen na okolne strukture osim sjemenskih mjehurića: mokraćni mjehur, mišići levatore i/ili zdjelične stijenke/ <i>Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.</i>
Patološki (pT)/Pathologic (pT)***	
pT2	– tumor je ograničen na prostatu/ <i>Organ confined</i>
pT3	– izvanprostatičko širenje/ <i>Extraprostatic extension</i>
T3a	– izvanprostatičko širenje ili mikroskopska infiltracija vrata mjehura**** <i>/Extraprostatic extension or microscopic invasion of the bladder neck****</i>
T3b	– infiltracija sjemenskih mjehurića/ <i>Seminal vesicle invasion</i>
pT4	– infiltracija mjehura, rektuma/ <i>Invasion of bladder rectum</i>
Regionalni limfni čvorovi/Regional lymph nodes	
Klinički (N)/Clinical (N)	
Nx	– prisutnost rasadnica u regionalnim limfnim čvorovima ne može se utvrditi/ <i>Regional lymph nodes were not assessed</i>
N0	– nema rasadnica u regionalne limfne čvorove/ <i>No regional lymph node metastasis</i>
N1	– rasadnice u regionalne limfne čvorove/ <i>Metastases in regional lymph node(s)</i>
Patološki (pN)/Pathologic (N)	
Nx	– regionalni limfni čvorovi nisu pregledani/ <i>Regional lymph nodes not sampled</i>
N0	– nema pozitivnih regionalnih čvorova/ <i>No positive regional nodes</i>
N1	– rasadnice u regionalne limfne čvorove/ <i>Metastases in regional node(s)</i>
Udaljene rasadnice (M)*/Distant metastasis (M)*****	
M0	– nema udaljenih rasadnica/ <i>No distant metastasis</i>
M1	– prisutne su udaljene rasadnice/ <i>Distant metastasis</i>
M1a	– u neregionalne limfne čvorove/ <i>Non-regional lymph node(s)</i>
M1b	– u kost(i)/ <i>Bone(s)</i>
M1c	– u ostala sjela s koštanim rasadnicama ili bez njih/ <i>Other site(s) with or without bone disease</i>

* Tumor nađen biopsijom u jednom ili oba režnja, ali je nepalpabilan ili se ne može vizualizirati dijagnostičkim pretragama, klasificira se kao T1c.
/Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.

** Tumor koji invadira apeks prostate ili u prostatičku kapsulu (ali ne izvan nje) klasificira se kao T2, a ne T3.
/Invasion into the prostate apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is not classified as T3, but as T2.

*** Ne postoji patološka T1c-klasifikacija.
/There is no pathologic T1 classification.

**** Pozitivan kirurški rub treba biti obilježen oznakom R1 (ostatna mikroskopska bolest).
/Positive surgical margin should be indicated by R1 descriptor (residual microscopic disease).

***** Kad je prisutno više od jedne rasadnice, klasificiramo prema najraširenijoj.
/When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used.

Patologija

Patohistološki opis nakon transuretralne resekcije prostate treba sadržavati histološki tip tumora, primarni i sekundarni Gleasonov stupanj, Gleasonov zbroj, gradusnu skupinu (tablica 1.), postotak Gleasonova stupnja 4 u Gleasonovu zbroju $3 + 4 = 7$, postotak zahvaćenosti tkiva prostate karcinomom te infiltraciju

periprostatičkoga masnog tkiva i sjemenskih mjehurića, ako se vidi u uzorku (tablica 2.).

Patohistološki opis nakon biopsije prostate treba sadržavati histološki tip tumora, Gleasonov primarni i sekundarni stupanj (minimalni Gleasonov stupanj pri biopsiji može biti 3), Gleasonov zbroj, gradusnu skupinu, postotak Gleasonova stupnja 4 u Gleasonovu

TABLICA 3. RIZIČNE SKUPINE ZA RAK PROSTATE⁵TABLE 3. RECURRENCE RISK FOR PROSTATE CANCER⁵

Rizična skupina/Recurrence risk	
Klinički lokalizirana bolest <i>/Clinically localized</i>	
Vrlo niski rizik/ <i>Very low</i>	T1c i Gleasonov zbroj ≤ 6 (gradusna skupina 1) i PSA < 10 ng/mL i manje od 3 pozitivna cilindra i $\leq 50\%$ raka u bilo kojem cilindru i gustoća PSA $< 0,15$ ng/mL/g/ <i>T1c and Gleason score ≤ 6 (grade group 1) and PSA < 10 ng/mL and fewer than 3 prostate cores positive and $\leq 50\%$ core in any core and PSA „density“ < 0.15 ng/mL/g</i>
Niski rizik/ <i>Low</i>	T1 – T2a i Gleasonov zbroj ≤ 6 (gradusna skupina 1) i PSA < 10 ng/mL <i>/T1-T2a and Gleason score ≤ 6 (grade group 1) and PSA < 10 ng/mL</i>
Povoljna podskupina srednjeg rizika <i>/Favorable intermediate</i>	T2b – T2c ili Gleasonov zbroj 3 + 4 (gradusna skupina 2) ili PSA 10 – 20 ng/mL i udio tumorski zahvaćenih uzoraka $< 50\%$ / <i>T2b-T2c or Gleason score 3+4 (grade group 2) or PSA 10-20 ng/mL and percentage of positive biopsy cores $< 50\%$</i>
Nepovoljna podskupina srednjeg rizika <i>/Unfavorable intermediate</i>	T2b – T2c ili Gleasonov zbroj 4 + 3 (gradusna skupina 3) ili PSA 10 – 20 ng/mL <i>/T2b-T2c or Gleason score 4+3 (grade group 3) or PSA 10-20 ng/mL</i>
Visoki rizik/ <i>High</i>	T3a ili Gleasonov zbroj 8 (gradusna skupina 4) ili PSA > 20 ng/mL <i>/T3a or Gleason score 8 (grade group 4) or PSA > 20 ng/mL</i>
Vrlo visoki rizik/ <i>Very high</i>	T3b – T4 ili Gleasonov zbroj 9 – 10 (gradusna skupina 5) ili > 4 uzorka s gradusnom skupinom 4 ili 5 <i>/T3b-T4 or Gleason score 9-10 (grade group 5) or > 4 cores with grade group 4 or 5</i>
Regionalna bolest/ <i>Regional</i>	bilo koji T i N1M0/ <i>any T and N1M0</i>
Metastatska bolest/ <i>Metastatic</i>	bilo koji T ili bilo koji N i M1/ <i>any T or any M and M1</i>

zbroju 7 (tablica 1.), prisutnost intraduktalnog karcinoma, broj pregledanih cilindara s precizno navedenim položajem u prostati, broj zahvaćenih cilindara, duljinu pojedinih cilindara i postotak zahvaćenosti pojedinih cilindara karcinomom te infiltraciju periprostatičkoga masnog tkiva i sjemenskih mjehurića, ako se vidi u uzorku.

Patohistološki opis nakon prostatektomije sa zdjelničnom limfadenektomijom ili bez nje treba sadržavati histološki tip tumora, Gleasonov primarni, sekundarni i tercijarni stupanj, Gleasonov zbroj, gradusnu skupinu (tablica 1.), postojanje limfovaskularne invazije i perineuralne invazije, zonski smještaj tumora u prostati s postotnim udjelom njezine zauzetosti, širenje izvan prostate, invaziju vrata mokraćnog mjehura, invaziju sjemenskih mjehurića, nalaz reseksijskog ruba, smještaj eventualno tumorski pozitivnoga reseksijskog ruba, broj i smještaj pregledanih limfnih čvorova, broj i smještaj zahvaćenih limfnih čvorova, dodatne patološke nalaze kao što je HGPIN, patološku T-kategoriju i N-kategoriju (pTpN) (tablica 2.).

Dijagnostička obrada

Početna dijagnostička obrada uključuje anamnezu, klinički pregled uz obvezatno određivanje lokalnog stadija bolesti na osnovi digitorektalnog pregleda (DRP), određivanje vrijednosti PSA u serumu, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi. Temeљem nalaza početne dijagnostičke obrade bolesnika treba razvrstati u jednu od rizičnih skupina uporabom

kliničkog T-stadija, Gleasonova zbroja, udjela tumorski zahvaćenih biopsijskih uzoraka i vrijednosti PSA (tablica 3.). Daljnja dijagnostička obrada određena je pripadnošću rizičnoj skupini i nomogramima (<http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>): kod bolesnika vrlo niskog i niskog rizika dodatna obrada nije potrebna, kod bolesnika povoljne podskupine srednjeg rizika i s vjerojatnosti zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova $> 10\%$ valja snimiti CT/MR zdjelice i trbuha, kod bolesnika nepovoljne podskupine srednjeg rizika, uz vjerojatnost zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova $> 10\%$ treba snimiti CT/MR zdjelice i trbuha, u stadiju T2 i PSA > 10 ng/mL valja učiniti scintigrafiju kostiju, kod bolesnika u skupini visokog rizika učiniti scintigrafiju kostiju, a uz vjerojatnost zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova $> 10\%$ snimiti CT/MR zdjelice i trbuha.⁵ Rendgenogram srca i pluća treba snimiti kod simptomatskih bolesnika. Bolesnicima sa PSA > 40 ng/mL u kojih ostala obrada nije pokazala diseminaciju bolesti valja snimiti FCH (kolin)-PET/CT.⁶ Završetkom obrade omogućeno je konačno razvrstavanje bolesnika u rizičnu skupinu temeljem kojeg se donosi terapijska odluka (tablica 3.).

Odluka o opravdanosti pažljivog čekanja (engl. *watchful waiting, observation*), aktivnog nadzora (engl. *active surveillance*) i liječenja

Aktivan nadzor terapijska je opcija u bolesnika s vrlo niskim i niskim rizikom koja je jednako vrijedna kao aktivno liječenje (IIA).^{2,5}

Aktivan nadzor opravdan je kod bolesnika s očekivanim trajanjem života duljim od 10 godina u skupini vrlo niskog ili niskog rizika:

- T1 ili T2a i
- nalaz tumora u jednom ili dva cilindra i
- zahvaćenost do 50% volumena cilindra i
- PSA < 10 ng/mL i
- Gleasonov zbroj 6 ili manje i
- odsutnost limfovaskularne invazije, sarkomatoidnog karcinoma, sitnostaničnog karcinoma, intraduktalnog karcinoma.^{2,5}

Aktivan nadzor uključuje:

- ponavljanje PSA u serumu svakih 6 mjeseci,
- ponavljanje DRP-a prostate svakih 12 mjeseci,
- ponavljanje biopsije prostate svake 1 – 2 godine,
- razmatranje mpMR-a prostate ako je uz rast vrijednosti PSA shematska biopsija bila negativna na tumor.^{2,5}

Kod aktivno nadziranih bolesnika aktivnom se liječenju pristupa kada je pri ponovljenoj biopsiji nastupila promjena Gleasonova zbroja, većeg broja tumorski zahvaćenih cilindara ili većeg volumena tumorske zahvaćenosti u pojedinim cilindrima, pri lokalnoj kliničkoj progresiji te kod bolesnika koji žele početak aktivnog liječenja. Promjena vrijednosti PSA nije dostatna za početak aktivnog liječenja.²

Pažljivo čekanje može se primijeniti u svih bolesnika s kratkim očekivanim trajanjem života. Preporučuje se kod bolesnika s očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina u skupini vrlo niskog ili niskog rizika, a jedna je od terapijskih opcija kod bolesnika s očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina u skupini srednjeg rizika.⁵

Pažljivo čekanje podrazumijeva praćenje tijeka bolesti do pojave simptoma ili znakova koji upućuju na skoriju pojavu simptoma.⁵ Pri pažljivu čekanju liječenju se pristupa nakon pojave simptoma.

Kod asimptomatskih bolesnika s lokoregionalnom bolesti, s vremenom udvostručenja vrijednosti PSA > 12 mjeseci, PSA < 50 ng/mL i gradusne skupine 1 – 3, a koji ne žele ili nisu primjereni za lokalno liječenje, početak sustavnog liječenja može se dogoditi.²

Liječenje klinički lokaliziranog raka prostate (T1 – T3aN0M0)

Primarna radioterapija i radikalna prostatektomija ravnopravni su postupci u radikalnom liječenju bolesnika (IIB). Odabir liječenja valja temeljiti na komorbiditetima te bolesnika upoznati s prednostima i nedostacima terapijskih postupaka s obzirom na njihovo trajanje, mogućnost provedbe i očekivane komplikacije.^{6,7}

Radikalna prostatektomija

Radikalna prostatektomija indicirana je u bolesnika s lokaliziranim rakom prostate kod kojih se prostata

može ukloniti u cijelosti, koji imaju očekivano trajanje života 10 godina ili dulje te kod kojih ne postoje kontraindikacije za elektivni zahvat (IA).⁵

Radikalna prostatektomija uključuje uklanjanje cijele prostate između uretre i mokraćnog mjehura te resekciju sjemenskih mjehurića zajedno s dostatnim okolnim tkivom kako bi se osigurao tumorski negativan reseksijski rub. Cilj radikalne prostatektomije jest potpuna lokalna eradikacija bolesti uz očuvanje kontrole mokrenja i erektilne funkcije ako je to moguće.⁸

Radikalna prostatektomija može biti otvorena, laparoskopna i potpomognuta robotom. Prednost su robotički potpomognute prostatektomije manje izražene perioperativne komplikacije i brži oporavak, no bez utjecaja je na kasne komplikacije i onkološku kontrolu (IIA).^{9,10}

Pri provedbi prostatektomije prednost treba dati urolozima s velikim brojem zahvata zbog manje učestalosti tumorski pozitivnih reseksijskih rubova (IVB).¹¹

Kod bolesnika s rizikom od zahvaćenosti zdjeličnih limfnih čvorova > 5% (<http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>), uz prostatektomiju potrebno je učiniti proširenu zdjeličnu limfadenektomiju (IVB). Ona uključuje uklanjanje limfnih čvorova uz vanjsku ilijakalnu arteriju i venu, čvorova u opturatornoj jami kranijalno i kaudalno od opturatornog živca te čvorova medijalno i lateralno od unutarnje ilijakalne arterije.² Kod bolesnika s tumorima T1 – 2b, gradusne skupine 1 i s prethodno očuvanom erektilnom funkcijom valja razmotriti radikalnu prostatektomiju uz očuvanje živčanog spleta (VB). Ovakav je pristup opravdan kod bolesnika s niskim rizikom od izvanprostatickog širenja bolesti temeljem nomograma.^{12,13} Radi još pouzdanije procjene mogućnosti poštede živčanog spleta preporučuje se snimiti mpMR prostate. Vrijednost PSA određuje se 6 tjedana nakon radikalne prostatektomije te bi tada trebala biti nemjerljiva, odnosno niža od 0,2 ng/mL.²

Adjuvantna (dodatna) radioterapija indicirana je nakon radikalne prostatektomije kod bolesnika s nemjerljivim vrijednostima PSA i s tumorski pozitivnim reseksijskim rubom i/ili širenjem bolesti izvan prostate (pT3 – 4) (IA). Liječenje se provodi u 6 mjeseci od prostatektomije. Ciljni volumen uključuje ležište prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega uz primjenu doze od 64 do 66 Gy u 32 – 33 frakcije (IIB). Provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili tehnikom moduliranog intenziteta (IMRT).^{2,14–17}

Adjuvantna (dodatna) radioterapija indicirana je nakon radikalne prostatektomije kod bolesnika s nemjerljivim vrijednostima PSA i tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima (pN1) (IVB). Liječenje se provodi u 6 mjeseci od prostatektomije. Ciljni volumen uključuje preostale zdjelične limfne čvorove uz

primjenu doze od 46 do 50 Gy te ležište prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega uz primjenu doze od 64 do 66 Gy u 32 – 33 frakcije (IIB). Provodi se 3D-CRT-om ili IMRT-om. U istoj skupini bolesnika indicirana je adjuvantna hormonska terapija agonistima LH-RH u trajanju od 24 do 36 mjeseci (IIA).^{2,14,18,19}

Radiikalna radioterapija vanjskim snopovima

Radioterapiju je potrebno provoditi što je moguće konformalnijim tehnikama zračenja. Standard liječenja jesu IMRT ili volumetrijski modulirana lučna radioterapija (VMAT) uz svakodnevno slikovno navođenje (IGRT). IGRT se provodi primjenom konusnog CT-a, ultrazvuka ili praćenjem prethodno ugrađenih inertnih ili aktivnih radiofrekventnih fiducijalnih markera (VA).^{2,5}

Povišenjem doze pri radikalnoj radioterapiji poboljšava se petogodišnja biokemijska kontrola bolesti (IA).²⁰ Optimalna doza na prostatu u rasponu je od 74 do 80 Gy u 3 – 40 frakcija (konvencionalna shema frakcioniranja). Jednako je učinkovito umjereno hipofrakcionirano zračenje (dnevna frakcija u rasponu od 2,5 do 4 Gy) primjenom doze od 70 Gy u 28 frakcija ili od 60 Gy u 20 frakcija na cijelu prostatu (IA).^{2,21,22} Preduvjet umjereno hipofrakcioniranom zračenju jesu IGRT i IMRT ili VMAT, a nije prikladno za elektivnu radioterapiju zdjelčnih limfnih čvorova (B). Ekstremno hipofrakcionirano zračenje (35 – 36,25 Gy u 5 frakcija) alternativa je konvencionalnom hipofrakcioniranju kod bolesnika vrlo niskog, niskog i srednjeg rizika čiji je volumen prostate < 100 cm³ (IIB).²² Preduvjet ekstremno hipofrakcioniranom zračenju jest stereotaksijska tehnika (SART ili SBRT).

Klinički ciljni volumeni (CTV) pri radikalnoj radioterapiji vanjskim snopovima određeni su TNM-stadijem, pripadnošću rizičnoj skupini i rizikom od supkliničke proširenosti bolesti temeljem nomograma (<http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>):

- samo prostata kod bolesnika vrlo niske i niske rizične skupine;
- prostata sa zračenjem ili bez njega proksimalnih 2 cm sjemenskih mjehurića temeljem nomogramskog rizika od zahvaćenosti višeg od 15% (54 – 56 Gy na sjemenske mjehuriće);
- prostata, proksimalnih 2 cm sjemenskih mjehurića sa zračenjem ili bez njega zdjelčnih limfnih čvorova temeljem nomogramskog rizika od zahvaćenosti višeg od 15% (46 – 50 Gy na zdjelčne limfne čvorove).²³

Neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija sastoji se od primjene agonista LH-RH. Primjenom tog liječenja znatno se produljuje preživljenje bolesnika (IA).²⁴ Terapiju valja započeti barem 3 mjeseca prije početka zračenja. Barem tjedan dana

prije prvog davanja agonista LH-RH treba uvesti terapiju antiandrogenom te ju nastaviti do kraja zračenja. Dodatna hormonska terapija indicirana je:

- kod radikalno zračenih bolesnika nepovoljne podskupine srednjeg rizika – primjena agonista LH-RH tijekom 6 mjeseci;
- kod radikalno zračenih bolesnika visokog rizika – primjena agonista LH-RH tijekom 24 – 36 mjeseca.⁵

Brahiterapija

Brahiterapija se pokazala jednako vrijednim postupkom radikalnog liječenja kao prostatektomija (IIIB).²⁵ Provodi se intraprostatickom ugradnjom trajnih izvora (jod-125, paladij-103, cezij-131), zračenjem male brzine doze (LDR) ili uvođenjem privremenih izvora (iridij-192), zračenjem velike brzine doze (HDR).

Kao monoterapija brahiterapija je indicirana kod odabranih bolesnika vrlo niskog i niskog rizika ili povoljne podskupine srednjeg rizika.⁵

Kod ostalih bolesnika brahiterapija se primjenjuje za davanje dodatne doze zračenja (engl. *boost*) nakon što je aplicirano 45 – 50 Gy vanjskim snopovima (IIIA).^{2,5}

Liječenje klinički lokalno uznapredovalog i/ili regionalno proširenog raka prostate (T3b – 4N0 – 1M0)

Temeljni oblik liječenja jest radioterapija (IA). Druga terapijska mogućnost u odabranih bolesnika jest radikalna prostatektomija s proširenom zdjelčnom limfadenektomijom (IVB).² Liječenje samo hormonskom terapijom bez lokalnog liječenja nije opravdano (IE).² Radioterapiju treba provoditi što je moguće konformalnijim tehnikama zračenja. Standard liječenja jesu IMRT ili VMAT uz svakodnevno slikovno navođenje (IGRT). IGRT se provodi primjenom konusnog CT-a, ultrazvuka ili praćenjem prethodno ugrađenih inertnih ili aktivnih radiofrekventnih fiducijalnih markera (VA).^{2,5}

Povišenjem doze pri radikalnoj radioterapiji poboljšava se petogodišnja biokemijska kontrola bolesti.²⁰ Optimalna doza na prostatu barem je 76 Gy u 38 frakcija (konvencionalna shema frakcioniranja). Hipofrakcionirano zračenje zdjelice ne preporučuje se (IIB).

Klinički ciljni volumeni (CTV) pri radikalnoj radioterapiji vanjskim snopovima uključuju prostatu, sjemenske mjehuriće (54 – 56 Gy) i zdjelčne limfne čvorove (45 – 50 Gy).^{5,23} Potrebno je individualno razmotriti povišenje doze na tumorski zahvaćene limfne čvorove i sjemenske mjehuriće ne prelazeći dozna ograničenja okolnoga normalnog tkiva. Brahiterapija može biti uključena u liječenje za davanje dodatne (*boost*) doze zračenja nakon što je aplicirano 45 – 50 Gy vanjskim snopovima.^{2,5}

Neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija indicirana je u svih bolesnika (IA).^{2,5,24} Provodi se davanjem agonista LH-RH tijekom 24 – 36 mjeseci.⁵ Terapiju valja započeti barem 3 mjeseca prije početka zračenja. Barem tjedan dana prije prvog davanja agonista LH-RH treba uvesti terapiju antiandrogenom te ju nastaviti do kraja zračenja.

Praćenje bolesnika nakon radikalnoga lokoregionalnog liječenja

Vrijednost PSA određuje se 6 tjedana nakon radikalne prostatektomije te tada treba biti nemjerljiva, odnosno niža od 0,2 ng/mL (IVA).²⁶ Više vrijednosti PSA upućuju na ostatnu bolest.

Nakon radioterapije bilježi se postupni pad PSA i do 3 godine. Nadir PSA niži od 0,5 ng/mL prognostički je povoljan (IVA).²⁷

Praćenje bolesnika nakon radikalnoga lokoregionalnog liječenja uključuje:

- određivanje PSA u serumu i anamnezu vezanu za bolest svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina, a zatim jedanput na godinu;
- redovite digitorektalne preglede prostate / ležišta prostate kod svih bolesnika nakon radioterapije prostate te kod bolesnika s nepovoljnim patološkim osobinama (> pT3, pN1, Gleasonov zbroj > 7) nakon prostatektomije.²

Nije opravdano rutinsko provođenje funkcionalne i slikovne dijagnostičke obrade (scintigrafija kostiju, CT ili MR abdomena i zdjelice, RDG pluća, FCH-PET/CT). Pretrage valja provesti pri pojavi simptoma ili na osnovi biokemijskih i hematoloških nalaza.²

Nakon radioterapije biopsija prostate opravdana je ako se na temelju nalaza donosi terapijska odluka.²⁸

Poslije kirurškog liječenja biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA na vrijednost višu od 0,2 ng/mL u dva navrata, a bez ostalih znakova bolesti.²⁶

Nakon radikalne radioterapije biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA za više od 2 ng/mL u odnosu prema najnižoj zabilježenoj vrijednosti PSA (nadir PSA), a bez ostalih znakova bolesti.²⁹

Liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti ili ostatne bolesti nakon prostatektomije

Odluka o liječenju donosi se nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti:

- temeljem niske osjetljivosti – kod bolesnika s vrijednostima PSA < 10 ng/mL ne preporučuju se slikovna obrada CT-om ni scintigrafija kostiju (VD);
- mpMR zdjelice treba razmotriti radi otkrivanja lokalnog povrata bolesti (VB);
- FCH-PET/CT indiciran je uz vrijednost PSA > 1 ng/mL (IIIA);
- Ga-PSMA-PET/CT nije opravdan uz vrijednost PSA < 0,2 ng/mL (VD).^{2,14}

Kod bolesnika bez dokaza metastatske bolesti indicirana je spasonosna (engl. *salvage*) radioterapija vanjskim snopovima ležišta prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 66 do 70 Gy na makroskopski nevidljivu bolest (IVB) te od 70 do 74 Gy na makroskopski vidljivu bolest (VB). Zračenje se provodi 3D-CRT-om ili IMRT-om (IIIA).^{2,5,14} Elektivno zračenje zdjelčnih limfnih čvorova valja razmotriti u bolesnika bez prethodne proširene zdjelčne limfadenektomije, a kod kojih je postojao visok rizik (> 15%) zahvaćenosti zdjelčnih limfnih čvorova (IVC) (A). Najbolji učinak spasonosne (*salvage*) radioterapije bilježi se kod bolesnika s vrijednosti PSA < 0,5 ng/mL.³⁰

Neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija indicirana je u bolesnika s vrijednostima PSA > 0,7 do 1 ng/mL, velikim Gleasonovim zbrojem i pozitivnim resekcijским rubom (IA).^{2,5,31} Provodi se davanjem agonista LH-RH tijekom 6 mjeseci ili primjenom bikalutamida 1 × 150 mg tijekom 2 godine.^{32,33} Barem tjedan dana prije prvog davanja agonista LH-RH treba uvesti terapiju antiandrogenom te ju nastaviti do kraja zračenja. Kod bolesnika s bolesti pT2, razdobljem do relapsa duljim od 3 godine, razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA duljim od 12 mjeseci i Gleasonovim zbrojem ≤ 7 treba razmotriti aktivni nadzor i odgodu početka spasonosne radioterapije (IIIB).²

U bolesnika s dokazanom metastatskom bolesti valja primijeniti hormonsku terapiju metastatske bolesti.

Liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti nakon radioterapije

Odluka o liječenju donosi se nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti:

- temeljem niske osjetljivosti – kod bolesnika s vrijednostima PSA < 10 ng/mL ne preporučuju se slikovna obrada CT-om ni scintigrafija kostiju (VD);
- mpMR opravdan je ako se planira lokalno kurativno spasonosno liječenje; temeljem nalaza može se indicirati ciljana biopsija koja je opravdana u bolesnika kod kojih se planira lokalno kurativno spasonosno liječenje (VB);
- FCH-PET/CT indiciran je uz vrijednost PSA > 1 ng/mL (IIIA);
- Ga-PSMA-PET/CT nije opravdan uz vrijednost PSA < 0,2 ng/mL (VD).^{2,5,14}

Spasonosna prostatektomija indicirana je kod bolesnika bez dokaza metastatske bolesti, bez znatnih komorbiditeta i s očekivanim trajanjem života od barem 10 godina, onih s lokalnim recidivom dokazanim biopsijom, Gleasonovim zbrojem ≤ 7 i PSA < 10 ng/mL (VC).³⁴ Spasonosna prostatektomija praćena je velikom učestalosti komplikacija te ju valja provoditi jedino u centrima s velikim iskustvom. Brahiradioterapiju, krioblaciju i primjenu ultrazvuka velikog intenziteta

(HIFU) treba smatrati eksperimentalnim alternativama spasonosnoj prostatektomiji (VD).²

Liječenje nije potrebno kod asimptomatskih bolesnika bez metastatske bolesti i s razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA duljim od 12 mjeseci ili Gleasonovim zbrojem > 7 (IIA).²

Kod ostalih bolesnika indicirana je intermitentna hormonska terapija agonistima LH-RH u kombinaciji s antiandrogenom tijekom 9 mjeseci, a koja se prekida pri padu PSA na vrijednost nižu od 0,5 ng/mL i uz odsutnost kliničke progresije. Terapija se ponovo uvodi nakon rasta PSA na više od 4 ng/mL (IA).^{2,35}

Liječenje bolesnika s metastatskim, kastracijski osjetljivim („naivnim“) rakom prostate (M1)

Kastracijski „naivan“, metastatski rak prostate definiran je pojavom ili progresijom bolesti bez istodobne kastracijske terapije.⁵ U kastracijski „naivnih“ bolesnika pojava udaljenih rasadnica može biti:

- primarna manifestacija bolesti;
- manifestacija povrata bolesti nakon prethodnoga lokalnog liječenja.

Osnovno liječenje metastatskog raka prostate kod kastracijski „naivnih“ bolesnika jest rana kontinuirana androgena deprivacija snižavanjem razine cirkulirajućeg testosterona (kastracija) (IA).^{2,4} Odgođena kastracijska terapija može se razmotriti u dogovoru s asimptomatskim bolesnicima uz osiguran aktivni nadzor (VC).²

Kastracija može biti provedena primjenom agonista LH-RH, antagonista LH-RH i bilateralnom orhidektomijom. Nije pokazana znatna prednost nijednog oblika kastracije uz izuzetak prijetće kompresije ledne moždine kada primjena agonista LH-RH nije optimalna.² Uz kastracijsko liječenje nužno je poticati bolesnike na redovitu tjelovježbu i propisati kontinuiranu terapiju vitaminom D radi očuvanja kvalitete života (IA).⁴

Agonisti LH-RH najšire su primjenjivani oblik kastracije. Uz terapiju agonistima LH-RH nužno je primjenjivati antiandrogene počevši od tjedan dana prije prve aplikacije agonista LH-RH tijekom ukupno barem 4 tjedna. Za vrijeme prve godine liječenja nužno je provjeravati razinu testosterona svaka 3 – 6 mjeseci. Razina testosterona treba biti ≤ 0,7 nmol/L. Ako se zabilježe vrijednosti testosterona > 0,7 nmol/L nužno je zamijeniti agonist LH-RH, uvesti antiandrogen ili bolesniku izvesti bilateralnu orhidektomiju.^{2,36}

Potpuna androgena blokada istodobnim provođenjem kastracijskog liječenja i primjenom antiandrogena ima minimalan učinak na ukupno preživljenje te se ne smatra standardnim liječenjem (IC).^{4,37}

U bolesnika s primarno metastatskim, kastracijski „naivnim“ rakom prostate uz kastracijsku terapiju treba razmotriti dodatno liječenje:

- primjenu abirateron acetata (IA)^{38,39} ili
- kod bolesnika s velikim volumenom bolesti (visceralne rasadnice i/ili ≥ 4 koštane rasadnice od kojih je barem jedna izvan kostiju zdjelice i kralježnice), ako su sposobni primiti kemoterapiju, indicirana je primjena 6 ciklusa docetaksela u dozi od 75 mg/m² (IA)^{40,41} ili
- kod bolesnika s malim volumenom bolesti (< 4 rasadnice, bez visceralnih rasadnica i bez koštanih rasadnica izvan kostiju zdjelice i kralježnice) indicirana je radioterapija prostate primjenom TD-a od 55 Gy u 20 frakcija (IA).⁴²

Oligometastatska bolest definira se postojanjem manje od 4 sekundarizma u limfnim čvorovima i kostima.⁴³ U bolesnika s oligometastatskim povratom mogu se razmotriti odgađanje androgene deprivacije ili kratkotrajna androgena deprivacija te stereotaksij-ska ablativna radioterapija (SART ili SBRT) pojedinih sekundarizama (IIC).^{43,44}

Liječenje bolesnika s nemetastatskim, kastracijski rezistentnim rakom prostate (povrat bolesti, M0)

Kastracijski rezistentan rak prostate definiran je radiološkom progresijom bolesti (kod bolesnika s metastatskom bolešću) i/ili porastom PSA uz vrijednost testosterona < 1,7 nmol/L (kastracijska vrijednost). Porastom PSA smatraju se tri njegova uzastopna rasta barem u razmaku od po tjedan dana, uz rast u dva navrata za barem 50% iznad nadira te minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/mL.²

U bolesnika kod kojih se dijagnoza kastracijski rezistentnog raka prostate temelji na biokemijskoj progresiji nužno je učiniti scintigrafiju kostiju i snimiti CT trbuha i zdjelice.^{45,46}

Nakon isključenja metastatske bolesti indicirani su nastavak kastracijskog liječenja i primjena:

- apalutamida kod bolesnika s razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA < 10 mjeseci (IB)⁴⁷ ili
- enzalutamida kod bolesnika s razdobljem udvostručenja vrijednosti PSA < 10 mjeseci (IB)⁴⁸ ili
- sekundarne hormonske terapije (dodavanje antiandrogena, ukidanje antiandrogena, zamjena antiandrogena, estramustin fosfat, deksametazon) (VC) ili
- aktivnog nadzora, što uključuje određivanje vrijednosti PSA svaka 3 mjeseca, ponavljanje scintigrafije kostiju i CT-a trbuha i zdjelice nakon rasta vrijednosti PSA iznad 5 ng/mL te zatim pri svakom udvostručenju vrijednosti PSA.^{5,46}

Liječenje bolesnika s metastatskim, kastracijski rezistentnim rakom prostate

Kastracijski rezistentan rak prostate definiran je radiološkom progresijom bolesti i/ili porastom PSA uz

TABLICA 4. FUNKCIONALNI STATUS PREMA EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG PS)⁵⁰TABLE 4. PERFORMANCE STATUS ACCORDING TO EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)⁵⁰

Funkcionalni status /Performance status	
0	Potpuno aktivan, sposoban obavljati bez ikakvih teškoća sve aktivnosti kojima se bavio i prije bolesti. /Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction.
1	Ograničen u napornim fizičkim aktivnostima, ali sposoban nastaviti sjedeći posao kao što su lagani kućanski poslovi ili uredski posao. /Restricted in physically strenuous activity but ambulatory an able to carry out work of a light sedentary nature, e. g., light house work, office work.
2	Sposoban brinuti se za sebe, ali je nesposoban izvoditi bilo kakve radne aktivnosti; do 50% vremena koje provodi budan nije ograničen na krevet ili stolac. /Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours.
3	Ograničeno sposoban brinuti se za sebe; 50% ili više vremena koje provodi budan ograničen na krevet ili stolac. /Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours.
4	Ne može se brinuti za sebe, potpuno ograničen na krevet ili stolac. /Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair.
5	Mrtav/Dead

vrijednost testosterona < 1,7 nmol/L (kastracijska vrijednost). Porastom PSA smatraju se tri njegova uzastopna rasta barem u razmaku od po tjedan dana, uz rast u 2 navrata za barem 50% iznad nadira i minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/mL.²

U svih bolesnika s kastracijski rezistentnim rakom prostate nuždan je nastavak kastracijskog liječenja.^{2,5}

Kod bolesnika s koštanim rasadnicama potrebno je primjenjivati zoledronat ili denosumab tijekom barem 2 godine (IB). Uz lijekove s učinkom na kosti valja propisati kontinuiranu primjenu vitamina D i pripravaka kalcija.^{2,4,5}

Pri donošenju terapijskih odluka u obzir treba uzeti trajanje odgovora na kastracijsko liječenje, prijašnje liječenje docetakselom ili abirateron acetatom u kastracijski „naivnoj“ fazi bolesti, funkcionalni status bolesnika (ECOG PS, tablica 4.), postojanje simptoma, postojanje visceralnih rasadnica, komorbiditete (IVB).

Agresivna varijanta metastatskog raka prostate definirana je neuroendokrinom histološkom slikom, postojanjem samo visceralnih rasadnica, brzom progresijom bolesti bez popratnog rasta vrijednosti PSA, niskim vrijednostima PSA u odnosu prema tumorskoj masi, postojanjem dominantno litičkih koštanih rasadnica, odgovorom na kastracijsku terapiju kraćim od 12 mjeseci te postojanjem velike tumorske mase. Pri odabiru liječenja prednost valja dati kemoterapiji koja uključuje taksane, cisplatinu i karboplatinu.⁴³

Prva linija liječenja

Ako je bolesnik u kastracijski „naivnoj“ fazi bolesti primao docetaksel, a napredovanje bolesti nastupilo je u 6 mjeseci od završetka liječenja, prva se linija liječenja izostavlja. Isto vrijedi i kod bolesnika u kojega je bolest napredovala uz terapiju abirateron acetatom za vrijeme kastracijski „naivne“ faze bolesti.

Uz povoljan funkcionalni status (ECOG PS < 2) mogućnosti liječenja jesu:

- kod asimptomatskih ili minimalno simptomatskih bolesnika primijenite enzalutamid ili abirateron acetat do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)^{50,51} ili
- kod asimptomatskih ili minimalno simptomatskih bolesnika kratkog trajanja odgovora na kastracijsko liječenje (< 12 mjeseci) razmotrite docetaksel u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna uz prednizon do 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)^{43,52}
- kod simptomatskih bolesnika primijenite docetaksel u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna uz prednizon do 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)⁵² ili
- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, koji nisu sposobni primiti kemoterapiju primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA).⁵³

Uz nepovoljan funkcionalni status (ECOG PS ≥ 2) mogućnosti liječenja jesu:

- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA)⁵³;
- kod ostalih simptomatskih i asimptomatskih bolesnika primijenite sekundarne hormonske terapije (dodavanje antiandrogena, ukidanje antiandrogena, zamjena antiandrogena, deksametazon) (VC).

Druga linija liječenja

Druga linija liječenja određena je lijekovima koji su primijenjeni u prvoj liniji liječenja.

Nakon terapije docetakselom u prvoj liniji mogućnosti daljnjeg liječenja jesu:

- primijenite abirateron acetat ili enzalutamid do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)^{54,55} ili
- kod bolesnika kratkog trajanja odgovora na kastracijsko liječenje (< 12 mjeseci) razmotrite kabazitaksel u dozi od 20 do 25 mg/m² uz prednizon svaka 3 tjedna do ukupno 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (IA)^{56,57} ili
- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, koji nisu sposobni primiti enzalutamid ili abirateron acetat primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA).^{54,58}

Nakon terapije enzalutamidom ili abirateron acetatom u prvoj liniji mogućnosti daljnjeg liječenja jesu:

- docetaksel u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna uz prednizon do 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora (VA) ili
- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica, koji nisu sposobni primiti kemoterapiju primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa (IA).^{53,58}

Ostale linije liječenja

Nastavak liječenja određen je lijekovima koji su primijenjeni u prvoj i drugoj liniji liječenja.

Liječenje je opravdano jedino u bolesnika s povoljnim funkcionalnim statusom (ECOG PS < 2) i na temelju rasprave multidisciplinarnog tima.

Primjena abirateron acetata i enzalutamida u slijedu nije opravdana (IIID).⁴³

Ako prije nisu primijenjene, preostale terapijske mogućnosti jesu:

- enzalutamid ili abirateron acetat do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- kabazitaksel u dozi od 20 do 25 mg/m² uz prednizon svaka 3 tjedna do ukupno 10 ciklusa, a do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili

- kod simptomatskih bolesnika s koštanim rasadnicama, a bez visceralnih rasadnica primijenite Ra 223 svaka 4 tjedna u 6 ciklusa ili
- docetaksel u dozi od 75 mg/m² svaka 3 tjedna uz prednizon (engl. *rechallenge*) do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- mitoksantron + prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- karboplatina do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljem vrijednosti PSA, kliničkog i radiološkog odgovora ili
- sekundarna hormonska terapija (dodavanje antiandrogena, ukidanje antiandrogena, zamjena antiandrogena, estramustin fosfat, deksametazon) (VB).⁵

Palijativna radioterapija

Kod bolesnika s bolnim koštanim rasadnicama indicirana je jednokratna iradijacija dozom od 8 Gy. Produljene sheme palijativne radioterapije nemaju prednost u analgetskom učinku (IE).^{59,60}

U bolesnika s moždanim rasadnicama indicirani su njihovo kirurško uklanjanje ili ablacija stereotaksijskom radioterapijom. Bolesnicima s velikim brojem rasadnica indicirano je zračenje cijelog mozga dozom od 20 Gy u 5 frakcija.⁶¹

Kod bolesnika s lokalno uznapredovalom simptomatskom bolesti indicirano je zračenje prostate/zdjelice radi zaustavljanja krvarenja, suzbijanja boli, liječenja mokraćne opstrukcije, i to dozom od 30 do 50 Gy uz shemu dnevnog fracioniranja od 2 do 3 Gy (VA).⁶²

Bolesnicima sa sindromom kompresije leđne moždine indicirano je jednokratno zračenje dozom od 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci i od 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života dulje od 6 mjeseci.⁵⁹

Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

Početni učinak liječenja potrebno je procijeniti nakon 3 – 6 mjeseci. To bi neizostavno trebalo uključiti određivanje vrijednosti PSA, digitorektalni pregled prostate te pažljivu procjenu postojanja simptoma. Rutinski digitorektalni pregled nakon provedenoga lokalnog liječenja kod asimptomatskih bolesnika sa zadovoljavajućim nalazom PSA nije nuždan (IIB).

Praćenje bolesnika treba individualno prilagoditi stadiju bolesti, prijašnjim simptomima, prognostičkim čimbenicima i vrsti liječenja.

Kod bolesnika s metastatskom bolesti i dobrim odgovorom nužni su kontrolni pregledi svaka 3 – 6 mje-

seci. Oni trebaju uključiti određivanje vrijednosti PSA, određivanje alkalne fosfataze, kreatinina te pažljivu procjenu postojanja simptoma. Tijekom prve godine liječenja treba nadzirati razinu testosterona.

Scintigrafija kostiju opravdana je svakih 6 – 12 mjeseci kod bolesnika s kastracijski osjetljivim, metastatskim karcinomom prostate te svaka 3 mjeseca u bolesnika s kastracijski rezistentnim, metastatskim karcinomom prostate.

Bolesnika valja upoznati s ranim znakovima i simptomima razvoja sindroma kompresije leđne moždine.

Pri progresiji bolesti nužno je odrediti vrijednost testosterona. Daljnje praćenje treba biti individualno prilagođeno.^{2,4,5}

DODATAK 1.

Razina dokaza i stupanj preporuke^{4,63}

- I – dokazi iz barem jednoga velikog randomiziranog, kontroliranog ispitivanja dobre metodološke kvalitete (malen potencijal za pristranost) ili metaanaliza dobro provedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti
- II – malena randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristranost (slaba metodološka kvaliteta) ili metaanaliza takvih pokusa ili ispitivanja s pokazanom heterogenosti
- III – prospektivne kohortne studije
- IV – retrospektivne kohortne studije
- V – studije bez kontrolne skupine, prikazi bolesnika, mišljenja stručnjaka
- A – snažan dokaz o djelotvornosti sa znatnome kliničkom koristi, snažna preporuka
- B – snažan ili umjeren dokaz za učinkovitost, ali s ograničenom kliničkom koristi, općenita preporuka
- C – nedostatni dokazi o učinkovitosti ili koristi ne nadilaze rizik od nedostataka (nuspojave, troškovi, ...), prema izboru
- D – umjereni dokazi protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, općenito se ne preporučuje
- E – snažan dokaz protiv djelotvornosti ili nepovoljnih ishoda, nikada se ne preporučuje

LITERATURA

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2015. Bilten br. 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018.
2. Mottet N, Bellmunt E, Bolla M i sur. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer 2018. Dostupno na: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>. Pristupljeno: 27. 1. 2019.
3. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D i sur. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: population based cohort study. *BMJ* 2014;348:g2296.
4. Parker C, Gillessen S, Heidenreich A i sur. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26(Supl. 5):v69–77.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, V4.2018. Dostupno na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Pristupljeno: 27. 1. 2019.
6. Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *NCI Monogr* 1988;7:3–6.
7. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA i sur. ProtecT Study Group. 10-Year Outcomes after Monitoring, Surgery, or Radiotherapy for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415–24.
8. Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 2005;66(Supl. 5):83–94.
9. Allan C, Ilicic D. Laparoscopic versus Robotic-Assisted Radical Prostatectomy for the Treatment of Localised Prostate Cancer: A Systematic Review. *Urol Int* 2016;96:373–8.
10. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK i sur. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388:1057–66.
11. Vickers AJ, Savage CJ, Hruza M i sur. The surgical learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2009;10:475–80.
12. Steuber T, Graefen M, Haese A i sur. Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol* 2006;175:939–44.
13. Zorn KC, Gallina A, Hutterer GC i sur. External validation of a nomogram for prediction of side-specific extracapsular extension at robotic radical prostatectomy. *J Endourol* 2007; 21:1345–51.
14. Lieng H, Hayden AJ, Christie DRH i sur. Radiotherapy for recurrent prostate cancer: 2018 Recommendations of the Australian and New Zealand Radiation Oncology Genito-Urinary Group. *Radiother Oncol* 2018;129:377–86.
15. Wiegel T, Bottke D, Steiner U i sur. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO96–02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924–30.
16. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J i sur. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181:956–62.
17. Bolla M, van Poppel H, Tombal B i sur. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018–27.
18. Messing EM, Manola J, Yao J i sur. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006;7:472–9.
19. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:3939–47.
20. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: a me-

- ta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1405–18.
21. Benjamin LC, Tree AC, Dearnaley DP. The Role of Hypofractionated Radiotherapy in Prostate Cancer. *Curr Oncol Rep* 2017;19:30.
 22. Morgan SC, Rumble RB, Sandler H. Hypofractionated Radiation Therapy for Localized Prostate Cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline Summary. *J Oncol Pract* 2019;15:50–4.
 23. Hayden AJ, Martin JM, Kneebone AB *i sur.* Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group. Australian & New Zealand Faculty of Radiation Oncology Genito-Urinary Group: 2010 consensus guidelines for definitive external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2010;54:513–25.
 24. Bria E, Cuppone F, Giannarelli D *i sur.* Does hormone treatment added to radiotherapy improve outcome in locally advanced prostate cancer?: meta-analysis of randomized trials. *Cancer* 2009;115:3446–56.
 25. Grimm P, Billiet I, Bostwick D *i sur.* Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012;109(Supl. 1):22–9.
 26. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P *i sur.* Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2004;58:382–90.
 27. Ray ME, Thames HD, Levy LB *i sur.* PSA nadir predicts biochemical and distant failure after external beam radiotherapy for prostate cancer: a multi-institutional analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:1140–50.
 28. Rouvière O, Vitry T, Lyonnet D. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol* 2010;20:1254–66.
 29. Roach M III, Hanks G, Thames H Jr *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. *J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965–74.
 30. Stephenson AJ, Scardino PT, Kattan MW *i sur.* Predicting the outcome of salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2007;25:2035–41.
 31. Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS *i sur.* A Systematic Review and Framework for the Use of Hormone Therapy with Salvage Radiation Therapy for Recurrent Prostate Cancer. *Eur Urol* 2018;73:156–65.
 32. Carrie C, Hasbini A, de Laroche G *i sur.* Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:747–56.
 33. Shipley WU, Seiferheld W, Lukka HR *i sur.* Radiation with or without Antiandrogen Therapy in Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:417–28.
 34. Chade DC, Eastham J, Graefen M *i sur.* Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012;61:961–71.
 35. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G *i sur.* Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895–903.
 36. Klotz L, Shayegan B, Guillemette C *i sur.* Testosterone suppression in the treatment of recurrent or metastatic prostate cancer – A Canadian consensus statement. *Can Urol Assoc J* 2018;12:30–7.
 37. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491–8.
 38. James ND, de Bono JS, Spears MR *i sur.* STAMPEDE Investigators. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338–51.
 39. Fizazi K, Tran N, Fein L *i sur.* LATITUDE Investigators. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352–60.
 40. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA *i sur.* Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080–7.
 41. James ND, Sydes MR, Clarke NW *i sur.*; STAMPEDE Investigators. 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;387:1163–77.
 42. Parker CC, James ND, Brawley CD *i sur.* Systemic Therapy for Advanced or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) investigators. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353–66.
 43. Gillessen S, Attard G, Beer TM *i sur.* Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018;73:178–211.
 44. Ost P, Reynnders D, Decaestecker K *i sur.* Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446–53.
 45. Morris MJ, Rumble RB, Basch E *i sur.* Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(15):1521–39.
 46. Crawford ED, Stone NN, Yu EY *i sur.* Prostate Cancer Radiographic Assessments for Detection of Advanced Recurrence (RADAR) Group. Challenges and recommendations for early identification of metastatic disease in prostate cancer. *Urology* 2014;83:664–9.
 47. Smith MR, Saad F, Chowdhury S *i sur.* Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408–18.
 48. Hussain M, Fizazi K, Saad F *i sur.* Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465–74.
 49. Oken MM, Creech RH, Tormey DC *i sur.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649–55.
 50. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS *i sur.* COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138–48.
 51. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D *i sur.* Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Extended Analysis of the Phase 3 PREVAILE Study. *Eur Urol* 2017;71:151–4.

52. *Tannock IF, de Wit R, Berry WR i sur.* TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
53. *Parker C, Nilsson S, Heinrich D i sur.* ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
54. *Fizazi K, Scher HI, Molina A i sur.* COU-AA-301 Investigators. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983–92.
55. *Scher HI, Fizazi K, Saad F i sur.* AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187–97.
56. *de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M i sur.* TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147–54.
57. *Eisenberger M, Hardy-Bessard AC, Kim CS i sur.* Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol* 2017;35:3198–206.
58. *European Medicines Agency.* EMA restricts use of prostate medicina Xofigo. Priopćenje za javnost od 27. 7. 2018. Dostupno na: https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/ema-restricts-use-prostate-cancer-medicine-xofigo_en.pdf. Pristupljeno: 27. 1. 2019.
59. *Chow E, Zeng L, Salvo N i sur.* Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012;24:112–24.
60. *Haddad P, Wong RK, Pond GR i sur.* Factors influencing the use of single vs multiple fractions of palliative radiotherapy for bone metastases: a 5-year review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17:430–4.
61. *Tsao MN, Lloyd N, Wong R i sur.* Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003869.
62. *Cameron MG, Kersten C, Guren MG, Fosså SD, Vistad I.* Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer – a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;110:55–60.
63. *Dykewicz CA; Centers for Disease Control and Prevention (U.S.); Infectious Diseases Society of America; American Society of Blood and Marrow Transplantation.* Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis* 2001;33:139–44.

