

PRVO IZDANJE NA SRPSKOM JEZIKU

**ESMO**  
**vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje**  
**malignih tumora**

**PROSTATA**

**UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE**

Glavni urednik  
**Saša Jungić**

Banjaluka, april 2016.

**Izdavač**  
**UDRUŽENJE ONKOLOGA REPUBLIKE SRPSKE**  
**Za izdavača**  
Gordana Kecman Malčić

**Glavni i odgovorni urednik**  
Saša Jungić

**Uređivački odbor**

Berendika Jelena  
Gajanin Radoslav  
Gojković Zdenka  
Marić Gordana  
Marić Slavica  
Milićević Snježana

Salapura Aleksandra  
Štrbac Marina  
Tubić Biljana  
Vještica Milka  
Žigić Milan

**Lektor**

Zvezdana Knežević

**Tehnička obrada i priprema za štampu**

Slobodan Ratković

**Štamparija**

“Grafix”, Banjaluka

**Knjiga izdata uz podršku:**

Astellas Pharma d.o.o. Šmartinska cesta 53

Ljubljana, Slovenija

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна и универзитетска библиотека  
Републике Српске, Бања Лука

616.65-006.6(035)

ПРОСТАТА

Prostata : vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora /  
glavni i odgovorni urednik Saša Jungić. - 1. izd. - Banja Luka : Udruženje  
onkologa Republike Srpske, 2016 (Banja Luka : Grafix). - 47 str. ; 21 cm

Na spor. nasl. str.: ESMO Clinical Practice Guidelines. - Prema predgovoru,  
knjiga je nastala u saradnji Evropskog udruženja medicinskih onkologa i  
Udruženja onkologa Republike Srpske. - Str. 6: Predgovor prvom izdanju / Saša  
Jungić. - Bibliografija: str. 39-47.

ISBN 978-99955-784-4-2  
COBISS.RS-ID 5784856

## GLAVNI UREDNIK

---

### SAŠA JUNGIC,

dr med, primarius, mr sc, specijalista interne medicine, supspecijalista medicinski onkolog; Klinika za onkologiju Univerzitetsko-kliničkog centra Republike Srpske; viši asistent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

## UREĐIVAČKI ODBOR

---

### **BERENDIKA JELENA,**

dr med, Klinika za onkologiju  
Univerzitetsko-kliničkog centra RS;

### **GAJANIN RADOŠLAV,**

dr med, dr sc, specijalista patolog,  
supspecijalista citolog; Zavod za  
patologiju Univerzitetsko-kliničkog  
centra RS; profesor na Medicinskom  
fakultetu Univerziteta u Banjaluci;

### **GOJKOVIĆ ZDENKA**

dr med, dr sc, specijalista interne  
medicine, supspecijalista medicinski  
onkolog; Klinika za onkologiju  
Univerzitetsko - kliničkog centra RS;  
profesor na Medicinskom fakultetu  
Univerziteta u Banjaluci

### **MARIĆ GORDANA,**

dr med, specijalista interne medicine,  
supspecijalista medicinski onkolog;  
Klinika za onkologiju Univerzitetsko  
- kliničkog centra RS;

### **MARIĆ SLAVICA,**

dr med, mr sc, specijalista radijacioni  
onkolog; IMC Centar za radioterapiju  
Banjaluka;

### **MILIĆEVIĆ SNJEŽANA,**

dr med, dr sc, specijalista urolog,  
Klinika za urologiju Univerzitetsko -  
kliničkog centra RS; profesor na  
Medicinskom fakultetu Univerziteta u  
Banjaluci;

### **SALAPURA ALEKSANDRA,**

dr med, dr sc, specijalista patološke  
anatomije; supspecijalista citolog;  
Klinika za patologiju  
Univerzitetsko-kliničkog centra RS;  
docent na Medicinskom fakultetu  
Univerziteta u Banjaluci;

### **ŠTRBAC MARINA,**

dr med, Klinika za onkologiju  
Univerzitetsko - kliničkog centra RS;

### **TUBIĆ BILJANA,**

dipl. ph, mr sc, specijalista ispitivanja  
i kontrole lijekova; Agencija za  
lijekove i medicinska sredstva BiH;  
viši asistent na Medicinskom  
fakultetu (studijski program:  
Farmacija) Univerziteta u Banjaluci;

### **VJEŠTICA MILKA,**

dr med, specijalista interne medicine;  
Klinika za onkologiju  
Univerzitetsko-kliničkog centra RS;

### **ŽIGIĆ MILAN,**

dr med, dr sc, specijalista urolog,  
Klinika za urologiju  
Univerzitetsko-kliničkog centra  
Republike Srpske; docent na  
Medicinskom fakultetu Univerziteta u  
Banjaluci;

**Latest enhanced and revised set of guidelines**

# **ESMO Clinical Practice Guidelines:**

**Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice  
Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

## **EDITORIAL AND PRODUCTION STAFF**

### **Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**

Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v69–v77, 2015

doi:10.1093/annonc/mdv222 Published online 22 July 2015

Authors: C. Parker, S. Gillessen, A. Heidenreich & A. Horwich, on behalf of the ESMO Guidelines Committee\*

## ***Predgovor prvom izdanju***

U saradnji „Evropskog udruženja medicinskih onkologa“ (ESMO) i „Udruženja onkologa Republike Srpske“ nastala je ova knjiga sa ciljem i željom da postane nacionalni vodič za dijagnostiku, liječenje i praćenje malignih tumora prostate. Ona predstavlja prvo izdanje ovog vodiča na srpskom jeziku.

Pisana je da bude od praktične pomoći prilikom donošenja odluka svim kolegama različitih specijalnosti koji se u svakodnevnom radu susreću sa oboljelima od malignih tumora prostate.

Knjiga daje posljednje objavljene naučne informacije i saznanja o ispravnim ili optimalnim dijagnostičko - terapijskim postupcima sa navedenim nivoom dokaza i stepenom preporuka.

Zahvaljujem uređivačkom odboru i saradnicima, koji su svojim trudom i znanjem omogućili izradu ovog vodiča.

Saša Jungić

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized, cursive letters that appear to read 'S. Jungić'. The signature is fluid and somewhat abstract, with a long horizontal stroke extending to the left.

## SADRŽAJ

1	SKRINING I RANO OTKRIVANJE .....	8
2	OPŠTI POJMOVI .....	9
2.1	PSA slobodni i ukupni.....	9
2.2	Praćenje vrijednosti PSA kod bolesnika sa karcinomom prostate .....	9
2.3	PSA novi derivati .....	11
3	DIJAGNOSTIKA I PATOLOGIJA .....	12
3.1	Uloga PET/CT-a (engl. Positron emission tomography/computed tomography) u dijagnostici karcinoma prostate.....	12
4	ODREĐIVANJE STADIJUMA I PROCJENA RIZIKA.....	14
5	LIJEČENJE LOKALNE I LOKALNO UZNAPREDOVALE BOLESTI.....	16
6	NEOADJUVANTNA I ADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA .....	19
6.1	Postoperativna radioterapija.....	20
6.2	Tretman relapsa nakon radikalne terapije .....	21
7	LIJEČENJE UZNAPREDOVALE METASTATSKE BOLESTI .....	22
8	DEFINICIJA KASTRACIJSKI REZISTENTNOG KARCINOMA PROSTATE.....	23
8.1	Liječenje kastracijski rezistentnog karcinoma prostate .....	26
9	PREGLED VODIČA .....	28
9.1	Nemetastatski kastracijski rezistentan karcinom prostate .....	28
9.2	Metastatski kastracijski rezistentan karcinom prostate .....	29
9.3	Palijativna njega.....	31
10	PERSONALIZOVANA MEDICINA .....	33
10.1	Praćenje i dugotrajne komplikacije .....	33
11	REFERENCE.....	39

## **1 SKRINING I RANO OTKRIVANJE**

Karcinom prostate je drugi najčešće dijagnostikovani karcinom u muškoj populaciji, odmah nakon karcinoma pluća (899.000 novih slučajeva, 13,6% od ukupnog broja). Od svih ukupno dijagnostikovanih karcinoma, karcinom prostate zauzima peto mjesto. Preko tri četvrtine slučajeva se pojavljuje u razvijenim zemljama /644.000/ (1). Do 2030. godine očekuje se da će procenat muškaraca starijih od 65 godina dosegnuti oko 20% populacije, a kod te starosne dobi je i povećan rizik od razvoja karcinoma prostate (2).

Supklinički karcinom prostate je čest kod muškaraca mlađih od 50 godina. U sklopu kliničkih ispitivanja rađen je populacioni skrining kod zdravih muškaraca između 55 i 69 godina pomoću prostata-specifičnog antigena (PSA) (3,4). Poslije praćenja od 13 godina, evropska skrining-ispitivanja su pokazala da dolazi do smanjenja rizika od smrti od karcinoma prostate za 21% (29% ako se koriguje za broj onih kod kojih nije provedeno liječenje). Međutim, 781 muškarac mora biti skriningan, od kojih 27 mora primati terapiju da bi se spriječila smrt jednog čovjeka od karcinoma prostate. Takođe, u kohortnim retrospektivnim istraživanjima je vršena i rana detekcija karcinoma na osnovu početnog nivoa PSA kod rizične populacije. Povišen nivo PSA u dobi od 50 godina i ranije povezan je sa rizikom od smrti od karcinoma prostate u narednih 25 godina (5).

### **Preporuke:**

- Populacioni skrining karcinoma prostate na osnovu PSA smanjuje rizik od smrti od karcinoma prostate, ali dovodi i do povećane dijagnostičke obrade i povećanog nesvršishodnog liječenja, te se zbog toga ne preporučuje [I, C].
- Testiranje asimptomatskih muškaraca starijih od 70 godina na karcinom prostate se ne preporučuje [I, B].



## **2 OPŠTI POJMOVI**

### **2.1 PSA slobodni i ukupni**

Dominantni oblik PSA u cirkulaciji je kompleksni ili vezani PSA. Kod bolesnika sa karcinomom prostate veća je frakcija kompleksnog PSA (PSA-ACT) nego kod pacijenata bez karcinoma prostate. Udio slobodnog PSA veći je kod bolesnika sa benignom prostatičnom hiperplazijom, pa se sa ciljem poboljšanja osjetljivosti PSA-testa u razlikovanju benigne prostatične hiperplazije od karcinoma prostate koristi omjer slobodnog i ukupnog (f/t) PSA. Karcinom prostate otkriven je biopsijom kod 56% muškaraca s f/t PSA < 0,10, ali u samo 8% s f/t PSA > 0,25 (6). Omjer f/t PSA, međutim, nema nikakvu kliničku upotrebu ako je ukupni serumski PSA > 10 ng/ml, ili tokom praćenja poznatog karcinoma prostate. Omjer f/t PSA treba oprezno koristiti jer na vrijednost može nepovoljno uticati nekoliko predanalitičkih i kliničkih faktora (npr. nestabilnost slobodnog PSA na temperaturi od 4°C i na sobnoj temperaturi, varijabilne karakteristike testa i istovremena benigna prostatična hiperplazija u velikim prostatama) (7). Ostali oblici PSA, kao što je BPSA, pro-PSA, „intact“-PSA, te preostali humani glandularni kalikreini se ne koriste u rutinskoj praksi.

### **2.2 Praćenje vrijednosti PSA kod bolesnika sa karcinomom prostate**

#### **Definicija biohemijskog recidiva**

Nivo PSA koji definiše neuspjeh liječenja različit je između muškaraca koji su podvrgnuti radikalnoj prostatektomiji (RP) i onih koji su podvrgnuti radioterapiji (RT). Nakon RP recidivni se karcinom može definisati uz dvije uzastopne PSA-vrijednosti > 0,2 ng/ml. Iako neki izvori favorizuju i graničnu vrijednost od 0,4 ng/ml, ona se u kliničkoj praksi rjeđe primjenjuje (8). Nakon primarne RT, sa ili bez kratkoročne hormonske manipulacije, RTOG-ASTRO sporazumna definicija iz Feniksa PSA-recidiva (tačnost od > 80%) je povećanje vrijednosti PSA > 2 ng/ml iznad nadir-vrijednosti (najniže dostignute vrijednosti nakon liječenja) bez obzira na apsolutnu koncentraciju u serumu. Važno je da bolesnici s PSA-recidivom nakon RP ili primarne RT imaju različite rizike karcinom-specifičnog mortaliteta.

Dakle, ljekari bi trebalo pažljivo da interpretiraju krajnje tačke BCR (engl. benefit/cost ratio) kada upoređuju oblike liječenja (8) .

### **PSA-kinetika**

Postoje dvije metode mjerenja kinetike PSA

- Brzina porasta PSA (PSAV): apsolutni godišnji porast serumskog PSA (ng/ml/godina) (9);
- Vrijeme udvostručavanja vrijednosti PSA (PSA-DT): mjeri eksponencijalni porast serumskog PSA tokom vremena (10).

PSAV i PSA-DT mogu imati prognostičku ulogu u liječenom karcinomu prostate, ali ograničenu dijagnostičku upotrebu zbog „pozadinske buke“ (ukupni volumen prostate i benigna prostatična hiperplazija), različitih intervala između određivanja vrijednosti PSA i ubrzanja/usporavanja PSA i PSA–DT tokom vremena. U tom kontekstu ove mjere ne daju dodatne informacije u poređenju sa samim PSA (11,12). „Baltimorska longitudinalna studija starenja“ sugerisala je da muškarci sa brzinom porasta PSA većom od 0,75 ng/ml/god. imaju povećan rizik od karcinoma prostate. Međutim, analize novijih kliničkih podataka iz randomizovane studije „The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)“ sugerišu da brzina PSA daje vrlo malo dodatnih informacija u odnosu na ukupni PSA (13). Za razliku od procjene PSAV, procjena PSA-DT zahtijeva logaritamsku analizu .

$$\text{PSA-DT} = \frac{\log 2x (T2-T1)}{\log \text{PSA2} - \log \text{PSA}}$$

Još se vodi rasprava o minimumu potrebnog broja mjerenja PSA, optimalnim vremenskim intervalima između mjerenja i o tome da li je potreban složeniji matematički model od eksponencijalnog modela prvog reda (14) .

Primjerenim pristupom za računanje PSA-DT smatraju se tri uzasopna mjerenja PSA (svako u razmaku od tri mjeseca i uz minimalno povećanje 0,2 ng/ml).

Nakon radikalne prostatektomije polazna tačka za izračun PSA-DT je prvi put otkriveni nivo PSA, a nakon terapije zračenjem polazište je prvo povećanje iznad najniže mjerene vrijednosti (nadir) (15) .

Kinetika PSA u obliku PSA-DT najefikasniji je parametar za identifikaciju kod bolesnika sa značajnim rizikom od umiranja od karcinoma prostate. Vrijednosti dobijene u razmaku 3,6 i 12 mjeseci pokazale su prognostički značaj kako u studijama hirurškog, tako i u studijama radioterapijskog liječenja, bez obzira na razlike u definiciji biohemijskog recidiva i metode računanja DT. U retrospektivnim studijama PSA-DT se pokazao pouzdanim prognostičkim prediktorom. Međutim, potrebne su prospektivne studije validacije kako bi se ustanovile granične vrijednosti PSA-DT. Optimalne vremenske intervale za obračun i optimalne granične vrijednosti još treba utvrditi (16).

### **2.3 PSA novi derivati**

#### **[-2] Pro-PSA**

Postoji nekoliko komponenata slobodnog PSA. Jedna od njih, pro-PSA, vrlo je izražena u svim gradusima karcinoma prostate. Pro-PSA, koji sadrži vodeći peptid od sedam aminokiselina, molekularni je oblik slobodnog PSA (fPSA), te je češće povezan sa karcinomom. Nepotpuni oblici pro-PSA postoje i u serumu i sadrže pet, četiri, ili dvije aminokiseline više od PSA. Najstabilniji oblik pro-PSA je [-2] pro-PSA i najčešće je identifikovan oblik u ekstraktu tumora; 2012. testiranje za ovaj pokazatelj odobrila je FDA (engl. Food and Drug Administration) kao pomoć u indikovanju biopsija kod muškaraca s PSA između 4,0 i 10,0 ng/ml i negativnim digitorektalnim pregledom. Nađeno je, takođe, da značajno koreliše sa višim Gleason-skorom i može pomoći u izbor kod bolesnika za aktivno praćenje (17).

#### **Indeks zdravlja prostate (fi)**

Indeks zdravlja prostate (fi) FDA je odobrila 2012. godine. Ovaj novi test zapravo je matematička formula triju biomarkera ( $p2PSA/fPSA \times PSA^{1/2}$ ). Pomoću ove formule kliničar je u mogućnosti da vidi svaki pojedini rezultat, kao i da napravi informativniju preporuku za pacijenta.

Namjena „i indeksa“ fi jeste razlikovanje karcinoma prostate od benignih stanja prostate kod muškaraca u dobi iznad 50 godina i sa ukupnim serumskim PSA između četiri i deset ng/ml, a kod kojih digitalnirektalni pregled ne upućuje na karcinom.

### 3 DIJAGNOSTIKA I PATOLOGIJA

Rizik od nastanka klinički značajnog karcinoma prostate je vezan za dob, etničku pripadnost, porodično opterećenje, nivo PSA, odnos fPSA/tPSA i nalaz tokom digitorektalnog pregleda (18). Karcinom prostate visokog gradusa se može javiti i kod muškaraca sa „normalnim“ nalazom PSA. Nakon primarno negativnog nalaza na biopsiji, indikacije za ponovnu biopsiju su porast vrijednosti PSA, suspektan nalaz digitorektalnog pregleda, abnormalni parametri na MRI- snimci (engl. magnetic resonance imaging), atipična sitno acinarna proliferacija ili multifokalna intraepitelna neoplazma prostate visokog gradusa (PIN HIGH GRADE).

Gleason-skor (GS) se dobija zbrajanjem primarnog najviše zastupljenog Gleason-gradusa (GG) sa sekundarnim najviše zastupljenim Gleason-gradusom (19). Ukoliko se u biopsiji nalazi i tercijarni Gleason-gradus (GG 5), koji odgovara najlošijoj diferencijaciji karcinoma prostate, tercijarni Gleason-gradus se uvrštava u Gleason-skor (GS) umjesto sekundarnog GS-a. Gleason-skor se određuje na svakom bioptičkom uzorku zasebno.

#### 3.1 Uloga PET/CT-a (engl. *Positron emission tomography/computed tomography*) u dijagnostici karcinoma prostate

PET/CT se upotrebljava kao komplementarna metoda kada su druge slikovne metode iscrpljene, ali uvijek uz individualnu procjenu, tj. tako da nalaz ima direktan uticaj na planiranu terapiju.

Najčešće je indikovano kod porasta PSA i sumnje na metastatsku bolest, uz napomenu da se upotreba Tc-scintigrafije kostiju i dalje preporučuje kod vrijednosti  $PSA > 20$  ng/ml. Kod nižih vrijednosti PSA preporučuje se neki od komercijalno dostupnih PET-radiofarmaka (kolin ili acetat).

PET/CT nije potrebno raditi kod bolesnika kod kojih je drugim metodama već utvrđena jasna metastatska bolest pa dodatna informacija ne bi promijenila terapijski plan. Preporučuje se da očekivana osjetljivost FCH-PET/CT- pretrage (engl. Fluoromethylcholine positron emission tomography/computed tomography) bude zadovoljavajuća, što znači da je vrijednost  $PSA > 1$  ng/ml ili uz  $PSA < 1$  ng/ml da je PSA „velocity“  $> 1$  ng/ml/godinu.

U novije vrijeme najintenzivnije se razmatra uloga Galijem 68 (Ga-68) obilježenog inhibitora specifičnog membranskog antigena prostate (PSMA), radiofarmaka koji može biti dostupan 24 sata/dan tokom 9 mjeseci na odjelima NM, jer se može i lokalno proizvoditi iz Ge-63/Ga-68 generatora. Pokazana je visoka osjetljivost za detekciju bolesti kod niskih vrijednosti PSA (56% uz vrijednost 0,2-0,5 i 73% za vrijednosti 0,5-1,0), što je najbolja osjetljivost bilo koje slikovne metode za detekciju bolesti kod klinički značajnog problema biohemijskog relapsa bolesti.

PET/CT se može preporučiti za detekciju primarnog tumora kod bolesnika s progresivnim porastom PSA i nejasnim nalazima drugih morfoloških slikovnih metoda ako je najmanje dva puta rađena biopsija multiplih regija prostate bila negativna.

Doprinos PET/CT-a u radioterapiji je bolja osjetljivost pretrage za detekciju metastatskih lezija izvan konvencionalnim metodama planiranog radioterapijskog plana, te primjena većih ciljnih radioterapijskih doza na područja koja su izrazitije metabolički aktivna, čime se postiže bolja kontrola lokalne bolesti uz manje izražene akutne ili odgođene toksične nuspojave. Ovakva primjena metode zahtijeva dobru koordinaciju multidisciplinarnog specijalističkog tima na odjelu radioterapije.

#### **Preporuke:**

- Na osnovu jednom povišene vrijednosti PSA ne bi trebalo raditi biopsiju prostate prije nego što se izvrši potvrda kontrolnim mjerenjem PSA [IV,B].
- Odluku da li treba ili ne treba vršiti biopsiju prostate treba donijeti na osnovu nalaza digitorektalnog pregleda, etničke pripadnosti, dobi, komorbiditeta, vrijednosti PSA, odnosa f/t (free/total) PSA, nalaza prethodnih biopsija i pacijentove saglasnosti [II, B].
- Transrektalnu biopsiju prostate pod kontrolom UZV-om trebalo bi raditi uz profilaktičku primjenu antibiotika i lokalnu anesteziju i trebalo bi uzeti minimalno 10-12 uzoraka. [II, B].
- Prije ponavljanja više biopsija treba uraditi multiparametarski MRI prema MRI-smjernicama, ili MRI-transrektalnu ultrazvučnu biopsiju (TRUS) (20) [II, B].

#### 4 ODREĐIVANJE STADIJUMA I PROCJENA RIZIKA

Prije svega, neophodno je procijeniti opšte zdravstveno stanje pacijenta i komorbiditete. Kod pacijenata koji nisu pogodni za tretman zbog lošeg opšteg stanja ne zahtijeva se određivanje tačnog stadijuma bolesti.

##### **Preporuka:**

- Lokalizovanu bolest treba klasifikovati kao bolest niskog, srednjeg ili visokog rizika (Tabela 1), što određuje dalju prognozu i terapiju [III, A].

Klinički stadijum T (Tabela 2) treba odrediti tokom digitorektalnog pregleda. MRI određuje preciznije T-stadijum i može dati dodatne informacije o mogućnostima hirurškog liječenja u cilju očuvanja nerava i široke ekscizije područja koja su potencijalno zahvaćena (23). U kategoriji pacijenata koji imaju bolest niskog rizika viši postotak pozitivnih biopsija, dužeg zahvatanja biopata, gustina PSA i niži odnos f/t PSA su povezani sa rizikom za svrstavanje u niži stadijum.

<b>Tabela 1.</b> Grupe rizika za karcinom prostate (21)	
Nizak rizik	T1-T2a i GS $\leq$ 6 i PSA $\leq$ 10
Srednji rizik	T2b i/ili GS 7 i/ili PSA 10-20
Visok rizik	$\geq$ T2c ili GS 8-10 ili PSA $>$ 20
GS - Gleason-skor; PS - prostata-specifični antigen	

<b>Tabela 2.</b> Stadijumi karcinoma prostate	
Primarni tumor (T)	
TX	Primarni tumor se ne može odrediti
T0	Nema dokaza o primarnom tumoru
T1	Klinički se ne može pronaći tumor ni palpacijom ni slikovnim metodama
T1a	Tumor slučajno nađen u PH-uzorku u 5% i manje tkiva
T1b	Tumor slučajno nađen u PH-uzorku više od 5% tkiva
T1c	Tumor identifikovan iglenom biopsijom (npr. zbog ↑ PSA)
T2	Tumor koji se nalazi u prostati
T2a	Tumor koji zahvata polovinu jednog lobusa ili manje
T2b	Tumor koji zahvata više od jednog lobusa, ali ne oba
T2c	Tumor koji zahvata oba lobusa
T3	Tumor koji se širi izvan kapsule prostate
T3a	Ekstrakapsularno širenje (na jednu ili na obje strane)
T3b	Tumor zahvata sjemene vrećice
T4	Tumor je fiksiran i zahvata okolne strukture, osim sjemenih vrećica, kao što su spoljašnji sfinkter, rektum, mokraćni mjehur, mišići podizači i/ili karlični zid
Regionalni limfni čvorovi (N)	
NX	Regionalni limfni čvorovi se ne mogu odrediti
N0	Nema metastaza u limfnim čvorovima
N1	Metastaze u regionalnim limfnim čvorovima
Udaljene metastaze (M)	
M0	Nema udaljenih metastaza
M1	Udaljene metastaze
M1a	Metastaze u neregionalne limfne čvorove
M1b	Karcinom se proširio na kosti
M1c	Karcinom se proširio na druge organe sa ili bez koštane bolesti
PSA, prostata-specifični antigen	

**Preporuke:**

- Kod pacijenata sa srednjim i visokim rizikom bolesti treba izvršiti određivanje zahvaćenosti limfnih čvorova pomoću CT-a, MRI-a, PET/CT-a, ili prilikom disekcije karličnih limfnih čvorova [III, B] .
- Kod pacijenata koji imaju bolest srednjeg i visokog rizika treba odrediti postojanje metastaza pomoću scintigrafije skeleta i CT-a toraksa i abdomena ili magnetne rezonance cijelog tijela ili holin PET/CT-a.

## **5 LIJEČENJE LOKALNE I LOKALNO UZNAPREDOVALE BOLESTI**

Pacijenti kod kojih je postavljena dijagnoza lokalizovanog karcinoma prostate imaju više mogućnosti izbora tretmana, uključujući aktivno posmatranje, radikalnu prostatektomiju, intersticijalnu brahiterapiju i transkutanu radikalnu radioterapiju. Nisu svi ovi tretmani i pristupi liječenju pogodni za sve pacijente iz ove kliničke grupe (24).

Ne postoji konsenzus o optimalnom liječenju lokalizovane bolesti (Tabela 3). Pacijenti treba da budu informisani o potencijalnoj koristi, ali i o neželjenim efektima različitih terapijskih opcija. Kada se pacijentu predoči čitava paleta mogućnosti liječenja i njihovih neželjenih efekata, treba mu se dati prilika da se konsultuje i sa urologom i sa radijacijskim onkologom. Pacijente treba upozoriti da liječenje karcinoma prostate može uzrokovati seksualnu disfunkciju, neplodnost, crijevne i urinarne probleme.

Prema NCCN-preporukama za liječenje (engl. National Comprehensive Cancer Network), pacijenti u bilo kojoj rizičnoj grupi mogu biti tretirani radioterapijom kao komponentom tretmana ili primarnom formom terapijskog liječenja (25). Bazična tehnika u tretmanu karcinoma prostate danas je trodimenzionalna konformalna radioterapija (26). Intenzitetom modulirana radioterapija je još sofisticiranija tehnika, koja se sve više koristi u svakodnevnoj praksi jer, u poređenju sa trodimenzionalnom konformalnom radioterapijom, smanjuje rizik od neželjenih efekata i povećava lokalnu kontrolu bolesti (27, 28). Brahiterapija kao tretmanska opcija se može koristiti tradicionalno za grupu pacijenata niskog rizika, jer su ranije studije pokazale da nije djelotvorna za pacijente visokorizične grupe (29).

Samo praćenje (engl. watchful waiting) sa odgađanjem hormonske terapije do progresije simptoma je opcija za pacijente koji nisu pogodni za liječenje u cilju izlječenja, ili ga ne žele. Liječenje u cilju izlječenja obuhvata radikalnu prostatektomiju, eksternu radioterapiju i brahiterapiju. Aktivno praćenje je strategija pažljivog nadzora, obično uz pomoć PSA, ponovljenih biopsija prostate i /ili MRI, a kurativni tretman se započinje pri pojavi ranih znakova progresije bolesti (30).



Dvije randomizovane kontrolisane studije su poredile RP u odnosu na praćenje (31,32). Studija „4 Scandinavian Prostate Cancer Group“ obuhvatila je 695 pacijenata iz skandinavskih zemalja tokom ranih 90-ih, u vrijeme kada se PSA nije rutinski određivao, pa se rezultati možda neće moći uzeti u obzir u vezi sa skriningom karcinoma. Tokom praćenja od 23 godine umrlo je 200 muškaraca u grupi koja je operisana i 247 u grupi koja je praćena. Stvarni rizik od smrti od karcinoma prostate za 18 godina kod operisanih je bio 18% u odnosu na 29% u grupi koja je praćena  $P=0.001$ . RP je povećavala stopu erektilne disfunkcije (80% u odnosu na 45%) i urinarne inkontinencije (49% u odnosu na 21%) (33), ali se rezultati učestalosti neželjenih efekata ne odnose na velike hirurške centre. „PIVOT“-studija je obuhvatala 731 sjevernoamerikanca između 1994. i 2002. godine (32). U ovoj studiji u većem procentu su bili zastupljeni pacijenti kod kojih je karcinom prostate otkriven na osnovu PSA, ali su imali veću stopu komorbiditeta nego što je očekivano. Nije viđena bitna razlika u ukupnom preživljavanju [hazard ratio (HR) 0,88, 95% nivo sigurnosti (CI) 0,71-1,08]. U podgrupi niskog rizika koja je obuhvatala 296 muškaraca rizik od smrti zbog karcinoma prostate je bio manji od 3% tokom 12 godina bez bitnijeg benefita za pacijente koji su operisani. Praćenje pacijenta se pokazalo efikasnim u odnosu na operativno liječenje u oba slučaja: i u odnosu na smrtnost od karcinoma prostate (HR 1,48; 95% CI 0,42-5,24) i u odnosu na ukupnu smrtnost (HR 1,15; 95% CI 0,80-1,66). Argumenti za provođenje radikalnog lokalnog tretmana kod pacijenata sa visokorizičnim lokalizovanim i lokalno uznapređovanim karcinomom prostate su bazirani na dvije randomizovane kliničke studije. Studija „7 Scandinavian Prostate Cancer Group“ (SPCG-7) obuhvatala je 875 pacijenata, koji su primali tri mjeseca kombinovanu androgenu blokadu, a nakon toga monoterapiju sa flutamidom.

Pacijenti su bili randomizovani u dvije grupe: one koji će primiti radikalnu radioterapiju karcinoma prostate i one koji je neće primiti (34). Dokazan je blagotvorni uticaj radikalne RT analizom broja pacijenata koji su umrli zbog karcinoma prostate (11,9% u odnosu na 23,9%,  $P<0,001$ ) i ukupnog broja umrlih (29,6% u odnosu na 39,4%  $P=0,004$ ).

Kliničko ispitivanje NCIC/MRC randomizovalo je pacijente visokog rizika na one koji su primali terapiju za supresiju androgena (ADT) (engl. Androgen deprivation therapy) samu, ili ADT + radioterapiju. Dodatak radioterapije povećao je vjerovatnoću sedmogodišnjeg preživljavanja sa 66% na 74% (P=0,003) (35).

U ovim studijama grupa kod koje je kombinovana eksterna radioterapija sa ADT je pokazala povećano ukupno preživljavanje. Sinergizam ADT i radioterapije omogućava manja radijaciona polja, a samim tim limitira radijacionu dozu i toksicitet na okolna tkiva (36).

<b>Tabela 3. Terapijske strategije prema stadijumu</b>	
<b>Lokalizovana bolest</b>	
Niskog rizika	Aktivno praćenje Brahiterapija Radikalna prostatektomija Radikalna radioterapija
Srednjeg rizika	Aktivno praćenje Brahiterapija Radikalna prostatektomija Radikalna radioterapija ± neoadjuvantna ADT
Visokog rizika	Neoadj. ADT+radikalna RT+adj. ADT Radik. prostatektomija+limfadenektomija
<b>Lokalno uznapredovala bolest</b>	
	Neoadj. ADT+radikalna RT+adj. ADT Radik. prostatektomija + limfadenektomija
<b>Metastatska bolest</b>	
Hormonski osjetljiva: ADT	
Kastracijski rezistentna	
Prva linija	Abirateron Docetaksel Enzalutamid Radijum-223 Sipuleucel-T
Druga linija (poslije docetaksela)	Abirateron Kabezitaksel Enzalutamid Radijum-223
Opcije su poredane abecednim redom. ADT, terapija za supresiju androgena.	

### **Preporuke:**

- Praćenje sa odgađanjem hormonske terapije je opcija kod pacijenata sa niskim rizikom od bolesti.
- Praćenje sa odgađanjem hormonske terapije je opcija kod pacijenata sa lokalizovanom i lokalno uznapredovalom bolesti koji nisu pogodni za radikalno liječenje, ili ga ne žele [I, A].
- Aktivno praćenje je opcija za pacijente koji imaju bolest niskog rizika. [II, A].
- RP ili radioterapija (eksterna radioterapija ili brahiterapija) su opcije za pacijente sa niskim i srednjim rizikom od bolesti [I, B].
- Primjena samo ADT se ne preporučuje kao standardni tretman nemetastatske bolesti [III, B].
- Optimalna opcija za pacijente sa lokalizovanim visokorizičnim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate je eksterna RT + hormonska terapija [I, B], ili RP + karlična limfadenektomija [III, B].

## **6 NEOADJUVANTNA I ADJUVANTNA HORMONSKA TERAPIJA**

Značaj neoadjuvantne ADT, barem kod pacijenata sa visokorizičnom lokalizovanom i lokalno uznapredovalom bolesti je dokazan kroz mnogobrojne randomizovane kliničke studije. Na primjer, u studiji „96-01 Trans-Tasman Radiation Oncology Group“ (TROG) 818 pacijenata sa lokalno uznapredovalim karcinomom prostate su podijeljeni u podgrupe koje su primale samo RT, RT + tri mjeseca neoadjuvantne i kombinovane androgene blokade, ili RT + 6 mjeseci kombinovane androgene blokade (37). U poređenju sa samom RT, primjena šestomjesečne hormonske terapije značajno smanjuje ukupnu smrtnost [HR 0,63 (0,48-0,83)]. Slično, studija „8610 Radiation Therapy Oncology Group“ (RTOG) kod 465 muškaraca sa stadijumom T2-4 bolesti je dokazala da dodavanje četveromjesečne neoadjuvantne i konkomitantne ADT radioterapiji značajno smanjuje desetogodišnju smrtnost zbog karcinoma prostate (23% u odnosu na 36%, P=0,01) (38).

Takođe u mnogim kliničkim studijama faze 3 proučavana je primjena adjuvantne ADT nakon RT. Studija „RTOG 92-02“ obuhvatala je 1554 pacijenta koji su primali ADT u trajanju od 4-28 mjeseci poslije radioterapije (39). U neplaniranoj analizi podgrupa pacijenata sa GS 8-10 imala je najduže ukupno preživljavanje (81,0% u odnosu na 70,7% P=0,044). Studija „22961 European Organisation for Research and Treatment of Cancer“ (EORTC) obuhvatala je 970 muškaraca sa lokalno uznapredovalom bolesti koji su primali adjuvantnu ADT nakon radikalne RT od 6 do 36 mjeseci (40).

Petogodišnji mortalitet pri primjeni kratkog režima u odnosu na dugi režim je bio 19% : 15,2% (HR 1,42; 95% CI 1,09-1,85).

#### **Preporuke:**

- Neoadjuvantna i konkomitantna ADT tokom 4 do 6 mjeseci preporučuje se kod muškaraca koji imaju bolest visokog rizika i primaju radikalnu RT, a kod pacijenata koji imaju bolest srednjeg rizika treba ju razmotriti [I, A].
- Adjuvantna ADT tokom dvije do tri godine se preporučuje kod pacijenata koji su primali neoadjuvantnu hormonoterapiju i radikalnu RT, a imaju visok rizik od smrti od karcinoma prostate [I, A].

### **6.1 Postoperativna radioterapija**

Indikacije za adjuvantnu RT uključuju: pT3, pozitivne hirurške margine, Gleason-skor 8-10, ili zahvaćenost seminalnih vezikula. Obično se započinje unutar godinu dana nakon radikalne prostatektomije, kada su postoperativni neželjeni efekti stabilizovani. Najveći benefit je u grupi pacijenata sa pozitivnim hirurškim marginama (41).

Tri randomizovana klinička ispitivanja: „EORTC 22911“, studija „8794 Southwest Oncology group“ (SWOG 8794) i „ARO 96-02“ su vršili poređenje primjene postoperativne RT u odnosu na praćenje poslije radikalne prostatektomije kod pacijenata koji su imali lokalno uznapredovalu bolest (42,43,44). Sve tri studije su pokazale prednost primjene postoperativne RT u smislu smanjenja PSA, ali uticaj na ukupno preživljavanje nije bio u potpunosti jasan.

Studija „SWOG 8794“ je poslije 198 smrtnih slučajeva pokazala benefit u preživljavanju u korist adjuvantne RT (HR 0,72; 95% CI 0,5-0,96; P=0,023). Međutim „EORTC 22911“, na osnovu 245 smrtnih slučajeva, nije pokazao benefit u preživljavanju (desetogodišnje preživljavanje je bilo 76,9% kod primjene adjuvantne RT u odnosu na 80,7% kod grupe koja je praćena).

RT ležišta prostate ima neželjene efekte na urinarni i gastrointestinalni sistem i seksualnu funkciju.

Na primjer, u studiji „SWOG“ (43) je zabilježeno povećanje broja urinarnih striktura 17,8% kod pacijenata koji su primali RT u odnosu na 9,5% onih koji su praćeni [response rate (RR) 1,9; 95% CI 1,1-3,1; P 0,002]. Kompletna urinarna inkontinencija je zabilježena kod 6,5% u odnosu na 2,8% (RR 2,3 : 95% CI 0,9-5,9 : P=0,11) i rektalne komplikacije 3,3% u odnosu na 0% (P=0,02).

#### **Preporuka:**

- Postoperativna RT nakon radikalne prostatektomije se rutinski ne preporučuje. Pacijenti sa pozitivnim hirurškim marginama i ekstrakapsularnim širenjem tumora poslije RT, bez povišenih vrijednosti PSA, treba da budu informisani o prednostima i nedostacima adjuvantne RT [I, A].

## **6.2 Tretman relapsa nakon radikalne terapije**

„Salvage“-radioterapija (spasonosna RT) – indicovana kod nedetektabilnog PSA koji postaje detektabilan i zatim raste u 2 uzastopna mjerenja. Tretman je najefektivniji kada je predtretmanski PSA <1 ng/ml i PSADT spor (45).

Ne postoje randomizovane studije koje bi poredile primjenu “salvage“-radioterapije u odnosu na praćenje kod porasta PSA nakon RT. Vršene su dugoročne retrospektivne analize pacijenata sa porastom PSA nakon hirurškog zahvata onih koji su samo praćeni (n=397) u odnosu na one koji su liječeni “salvage“-radioterapijom (n=160) (46). “Salvage“-RT je značajno smanjivala mortalitet od karcinoma prostate (HR 0,32; 95% CI 0,19-0,54; p<0,001).

**Preporuka:**

- Poslije radikalne prostatektomije pacijentima treba određivati nivo PSA. “Salvage”-RT ležišta prostate se preporučuje u slučaju porasta PSA. “Salvage”-RT treba započeti rano (npr. kada je PSA manji od 0,5 mg/ml) [III, B].

U retrospektivnim analizama procjenjivana je primjena ADT za relaps bolesti poslije RP i RT. Primjena rane ADT je udružena sa odgađanjem vremena do progresije, ali nema uticaja na ukupno preživljavanje (47). U randomizovanom istraživanju kod 1386 pacijenata sa relapsom PSA većim od 3,0 ng/ml nakon više od jedne godine poslije RT ispitivana je primjena intermitentne u odnosu na kontinuiranu ADT.

Ova studija je pokazala da intermitentna terapija ima manje toksičnih efekata, ali da ne postoji razlika u ukupnom preživljavanju. (HR 1,02; 95% CI 0,86-121) (48).

**Preporuke:**

- Rana ADT se rutinski ne preporučuje kod pacijenata koji imaju biohemijski relaps ukoliko nemaju simptoma lokalne bolesti, ili dokazane metastaze, ili dupliranje vrijednosti PSA u periodu kraćem od tri mjeseca [IV, B].
- Intermitentna ADT se preporučuje kod pacijenata sa biohemijskim relapsom nakon radikalne RT [I, B].

## 7 LIJEČENJE UZNAPREDOVALE METASTATSKE BOLESTI

Studija „SWOG 9346“ je randomizovala preko 1500 pacijenata sa metastatskom bolesti koji su imali PSA<4 ng/ml i koji su primali kontinuiranu ili intermitentnu ADT. Rezultati ukupnog preživljavanja su pokazali da je intermitentna terapija jednako dobra kao i kontinuirana ADT (HR 1,10; 90% CI 0,99- 1,23) (49).

Mnogobrojne studije treće faze su proučavale dodavanje antagonista androgenih receptora AR na ADT za inicijalno liječenje metastatske bolesti.

Metaanalize ovih istraživanja su pokazale da dodatak nesteroidnih AR doprinosi dužem preživljavanju (27,6% u odnosu na 24,7% P=0,005) (50). Ova skromna korist smatra se nedovoljnom da bi se opravdala primjena kombinovane terapije.

Tri studije treće faze su upoređivale samo ADT u odnosu na ADT uz dodatak docetaksela kod pacijenata sa metastatskom hormon-osjetljivom bolesti.

Bazirano na 237 događaja, „CHAARTED“-studija je dokazala da dodatak docetaksela poboljšava preživljavanje (HR 0,61, 95% CI 0,47-0,70) (51). Efekat smanjenja veličine tumora je bio prisutan u svim podgrupama.

Na primjer, HR ukupnog preživljavanja je bio 0,63 (0,65-0,81) kod pacijenata sa tumorom velikog volumena i 0,63 (0,34-1,17) kod onih koji su imali tumor malog volumena. Studija „GETUG-15“ je na osnovu 176 događaja došla do sličnih rezultata ako se analizira period bez bolesti (PFS), ali nije bilo razlike u preživljavanju (HR 1,01; 95% CI 0,76-1,25) (52). „STAMPEDE“ je bila najveća studija sa preko 2000 pacijenata i potvrdila je benefit dodavanja docetaksela ADT-i kako za period bez progresije bolesti, tako i za ukupno preživljavanje (53).

#### **Preporuke:**

- Kontinuirana ADT se preporučuje kao prva linija liječenja kod metastatke hormon-osjetljive bolesti [I, A].
- Muškarci koji primaju ADT treba da budu upoznati sa činjenicom da redovna fizička aktivnost smanjuje umor i poboljšava kvalitet života (54) [I, A].
- Dodatak docetaksela ADT-i se preporučuje kao prva linija liječenja metastatske ju [I, A].

## **8 DEFINICIJA KASTRACIJSKI REZISTENTNOG KARCINOMA PROSTATE**

Hirurška kastracija još uvijek se smatra 'zlatnim standardom' za ADT, u odnosu na koji se ocjenjuju sve druge terapije. Ona dovodi do značajnog pada nivoa testosterona te inducira hipogonadizam, što se naziva 'kastracijski nivo'. Standardna kastracijska vrijednost bila je < 50 ng/dl (1,7 nmol/l). Definisana je prije više od 40 godina, kada je određivanje nivoa testosterona bilo ograničeno. Savremene metode određivanja hemiluminiscencijom pokazale su da je srednja vrijednost testosterona nakon hirurške kastracije 15 ng/dl. To je potaknulo reviziju dosadašnje definicije kastracije, pa je sada kastracijski nivo primjerenije definisan kao vrijednost od < 20 ng/dl (1 nmol/l). Ta je nova definicija važna, jer se uz vrijednosti oko ili ispod 1 nmol/l opažaju bolji rezultati nego uz vrijednost od 1,7 nmol/l.

Većina bolesnika na kastraciju odreaguje odlično uz povlačenje bolesti, smanjenje bola i pad vrijednosti PSA (55). Trajanje ovog odgovora je različito, a objavljeno je više studija koje su pratile trajanje odgovora na kastraciju. Jedna od većih studija opisuje trajanje efekta kastracije do pojave progresije bolesti ili biohemijskog recidiva kod bolesnika sa novodijagnostikovanim metastatskim karcinomom prostate iz kontrolne grupe „STAMPEDE“-studije. U ovoj studiji medijana bez povratka bolesti iznosila je samo 11,2 mjeseci, a medijana ukupnog preživljavanja 42,1 mjeseci (56). Iako je ovaj odgovor na kastraciju upečatljiv, razvoj rezistencije na kastraciju je neminovan, što konačno dovodi do smrti od uznapredovalog karcinoma prostate. Kastracijski rezistentan karcinom prostate CRPC (engl. Castrate Resistant Prostate Cancer) definišemo kao napredovanje bolesti mjereno porastom serumske vrijednosti PSA, pojavu novonastalih kliničkih metastaza ili progresiju postojećih metastaza uz kastracijski nivo testosterona.

Poznavanje mehanizama uključenih u razvoj karcinoma prostate rezistentnog na kastraciju nužno je za pronalazak novih metoda liječenja i predstavlja osnovu mnogih temeljnih i kliničkih studija. Smatra se da je promjena u normalnoj androgenoj signalizaciji u osnovi patogeneze CRPC-a. Opisan je veći broj različitih mogućih mehanizama rezistencije na kastraciju.

Danas je uobičajeno koristiti izraz „rezistentan na kastraciju“ u odnosu na ranije korištene izraze „nezavisan o androgenima“ i „hormonski refraktoran“ karcinom prostate, jer je kroz više istraživanja, a i kroz kliničku praksu, utvrđeno da je CRPC i dalje ovisan o djelovanju androgenog receptora. Kada je karcinom prostate izložen deprivaciji androgena, dolazi do apoptoze ćelija i regresije tumora. U kulturi ćelija karcinoma prostate ćelije izložene deprivaciji androgena, a ovisne o androgenima, prestanu s proliferacijom, no ne dolazi do apoptoze (57,58).

Nasuprot ovome, kada se tkivo izloži deprivaciji androgena, iste ove ćelije karcinoma prostate podliježu apoptozi, što upućuje da apoptozu indukuje tkivo strome (57). Dakle, epitelu prostate ovisnom o androgenima potreban je parakrini učinak androgenih receptora strome.

Kada karcinom prostate postane rezistentan na kastraciju, i dalje prisutna aktivacija androgenog receptora i signalizacija se provodi na više načina.



Opisano je više molekularnih mehanizama kako androgeni receptor zadržava aktivnost uprkos kastraciji. Kod oko trećine CRPC-a dolazi do amplifikacije broja androgenih receptora (59,60,61). U teoriji, ova amplifikacija može dovesti do odgovora i uz sniženu koncentraciju endogenih androgena.

Drugih 10 do 30% tumora razvije dodatnu funkciju androgenog receptora, kao npr. veća stabilnost proteina, veća osjetljivost na androgene, mogućnost aktivacije putem drugih steroidnih hormona i razvoj funkcije nezavisne o ligandu (62-67).

Dodatno je moguć nastanak alternativnih verzija tzv. izrezanih (engl. splice variant) receptora koji imaju stalnu aktivnost androgenog receptora (68,69,70). Ovdje je posebno značajna V7-varijanta, koja se povezuje sa rezistencijom na kastraciju i slabim preživljavanjem, a može predstavljati i model rezistencije na enzalutamid i abirateron (71). S druge strane, ovi pacijenti podjednako reaguju na primjenu taksana kao i pacijenti bez V7-varijante (72).

Takođe, moguć je i razvoj endogene proizvodnje androgena ili konverzije slabijih androgena u testosteron i dihidrotestosteron (73-76). Konačno, moguća je aktivacija androgenog receptora nezavisno o ligandu / aktivaciji puteva faktora rasta (77,78).

Potencijalni mehanizmi su :

1. Povećani broj androgenih receptora,
2. Razvoj mutacija koje aktiviraju androgeni receptor,
3. Razvoj izrezanih verzija androgenog receptora,
4. Razvoj autokrinih puteva aktivacije,
5. Aktivacije drugih puteva, npr. putem faktora rasta.

Karcinom prostate otporan na androgenu deprivaciju nije jednako detaljno definisan u okviru svih smjernica. Definicija nedostaje u ESMO (engl. European Society for Medical Oncology) i NCCN (engl. National Comprehensive Cancer Network) smjernicama. U smjernicama CUA (engl. Canadian Urological Association) definicija je široko primjenjiva i podrazumijeva progresiju bolesti uz kastracijski nivo testosterona. Smjernice EAU (engl. European Association of Urology), SEOM (engl. Spanish Society of Medical Oncology) i HOD/HUD (Hrvatsko onkološko/urološko društvo) precizno definišu kastracijski rezistentan karcinom prostate.

Za postojanje ove bolesti neophodno je postojanje kastracijskog nivoa testosterona (testosteron < 1,7 nmol/L) i biohemijska progresija bolesti (tri uzastopna rasta PSA u razmaku od po barem sedam dana uz rast za barem 50% iznad nadira i minimalnu vrijednost PSA od 2 ng/ml) i/ili radiološka progresija (pojava 2 ili više novih koštanih lezija na scintigrafiji kostiju ili pojava/rast mekotkivnih lezija prema RECIST-kriterijima (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) (79,80,81).

Prema većini smjernica kod bolesnika sa kastracijski rezistentnim karcinomom prostate valja nastaviti androgenu deprivaciju. Iako za to nema čvrstih dokaza u kliničkim studijama, prema smjericama NCCN, AUA (engl. American Urological Association), CUA, EAU i HOD/HUD kod ovih bolesnika indikovana je doživotna kontinuirana androgena deprivacija bilateralnom orhiektomijom, ili primjenom LH-RH agonista ili LH-RH antagonista (82,83,84,79,81).

### **8.1 Liječenje kastracijski rezistentnog karcinoma prostate**

Kortikosteroidi smanjuju proizvodnju androgena u nadbubrežnim žlijezdama i doprinose povoljnom kliničkom i biohemijskom odgovoru. Deksametazon se pokazao efikasniji u odnosu na prednizon (85). Značaj kortikosteroida i drugih hormonskih procedura, koje nisu pokazale korist u ukupnom preživljavanju, nije bio analiziran u randomizovanim kliničkim ispitivanjima. Argument za njihovu upotrebu je mala cijena i za neke od ovih lijekova mala toksičnost.

Klinička studija „COU-302“ testirala je primjenu abirateron acetata + pronizona u odnosu na placebo+pronizon kod 1000 pacijenata koji nisu prethodno primali HT a imali su asimptomatski ili metastatski kastracijsko rezistentni karcinom prostate (CRPC) sa blagim simptomima (86). Abirateron je doveo do produženog preživljavanja (PR 0,79; 95% CI 0,66-0,95). Glavni neželjeni efekti su bili hipokalijemija, hipertenzija, edemi i kardiološke komplikacije.

Enzalutamid je testiran u odnosu na placebo za slične indikacije u „PREVAIL“ kliničkoj studiji (87). Enzalutamid je doveo do produženog preživljavanja (HR 0,71; 95% CI 0,60-0,84). Glavni neželjeni efekti enzalutamida su bili slabost, gubitak težine i hipertenzija.

Sipuleucel-T, imunoterapija primjenom aktiviranih autolognih dendritskih ćelija, je testiran u odnosu na placebo [leukoforeza je rađena tri puta kao i u ispitivanoj grupi, ali bez reinfuzije jedne trećine (inaktiviranih) antigen-prezentujućih ćelija]. U ispitivanju koje je obuhvatilo 512 pacijenata (88) za ukupno preživljavanje prednost je pokazao sipuleucel-T (HR 0,78; 95% CI 0,61-0,8), kog su pacijenti dobro podnosili. Nedostatak uticaja na odgovor bolesti ili na progresiju, zajedno sa logističkim problemima i cijenom, ograničio je njihovu primjenu.

Radijum-223 je ciljano koštani alfa-emiter, koji je testiran u odnosu na placebo kod 900 pacijenata sa preovladavajućim koštanim simptomatskim CRPC (89). Radijum-223 produžuje ukupno preživljavanje (HR 0,70; 95% CI 0,58–0,83) i vrijeme do pojave koštanih komplikacija (HR 0,66; 95% CI 0,2–0,83). Neželjeni efekti radijuma 223 su mijelosupresija, parcijalna trombocitopenija i dijareja.

U dvije kliničke studije faze 3 dokazano je da docetaksel poboljšava ukupno preživljavanje kod pacijenata sa CRPC. „TAKS–327“ je poredio docetaksel naspram mitoksantrona kod 1000 pacijenata (90). U ukupnom preživljavanju prednost je imao docetaksel (HR 0,76; 95% CI 0,62- 0,94). Neželjeni efekti docetaksela su bili mijelosupresija, slabost, alopecija, dijareja, neuropatija i periferni edemi.

#### **Preporuke:**

- Abirateron ili enzalutamid se preporučuju za asimptomatske pacijente ili pacijente sa blagim simptomima koji nisu primali HT za metastatski CRPC [I, A].
- Radijum-223 se preporučuje kod pacijenata kod kojih preovladavaju koštane metastaze CRPC-a bez visceralnih metastaza [I, A].
- Docetaksel se preporučuje kod pacijenata sa metastatskim CRPC [I, A].
- Sipuleucel-T je opcija kod asimptomatskih pacijenata i pacijenata sa blagim simptomima koji prethodno nisu primali HT za CRPC [II, B].

Optimalan raspored ili kombinacija ovih lijekova (abirateron, enzalutamid, radijum-223, docetaksel, sipuleucel-T) nije poznat. U praksi odluka o njihovom redoslijedu donosi se na osnovu proširenosti bolesti, mjesta i broja metastaza, komorbiditeta, pacijentove želje i dostupnosti lijeka.

„TROPIC“ je testirao kabazitaksel u odnosu na mitoksantron kod 755 pacijenata koji su prethodno primali docetaksel (91). Kabazitaksel je pokazao dobre rezultate u pogledu produženja preživljavanja (HR 0,70; 95% CI 0,59-0,83), ali je bio udružen sa povećanom mijelosupresijom, uključujući febrilnu neutropeniju i dijareju.

Abirateron + pronizon su testirani u odnosu na placebo + pronizon kod pacijenata koji su prethodno primali docetaksel u „COU-301“-kliničkoj studiji (92). Abirateron je pokazao dobre rezultate u pogledu produženja preživljavanja (HR 0,74; 95% CI 0,64-0,86).

Enzalutamid je testiran u odnosu na placebo kod pacijenata koji su prethodno primali docetaksel u „AFFIRM“-studiji i takođe pokazao korist u ukupnom preživljavanju (HR 0,63; 95% CI 0,53-0,75) (93).

#### **Preporuka:**

- Kod pacijenata sa metastatskim CRPC koji su prethodno primali docetaksel opcije koje se preporučuju su abirateron, enzalutamid, kabazitaksel i radijum-223 (kod onih bez visceralne bolesti) [I, A].

## **9 PREGLED VODIČA**

### **9.1 Nemetastatski kastracijski rezistentan karcinom prostate**

Kod dijela bolesnika se uprkos rastu PSA uz kastracijski nivo tetosterona dijagnostičkom obradom ne uspijeva dokazati postojanje bolesti. Ne postoji jedinstveni pristup ovim asimptomatskim bolesnicima. Dosad provedene kliničke studije nisu pokazale da se terapijskim postupcima u ovoj grupi bolesnika može postići napredak u preživljavanju. Prema smjernicama NCCN, kod bolesnika sa polaganim rastom PSA (vremenom udvostručenja PSA kraćim od deset mjeseci), osim nastavka androgene deprivacije, nije potrebno dodatno liječenje. Kod bolesnika sa bržim rastom PSA preporučuje se sekundarna hormonska terapija koja uključuje antiandrogene 1. generacije, ukidanje antiandrogena, primjenu ketokonazola, kortikosteroida ili estrogena (diethylstilbestrol) (82). Prema CUA i EAU smjernicama, sekundarna hormonska terapija je alternativa opciji samo praćenja (84,79). Prema AUA, ove bolesnike treba samo pratiti (83).

Združene smjernice Hrvatskog onkološkog i urološkog društva (HOD/HUD) kod svih bolesnika preporučuju sekundarnu hormonsku terapiju koja uključuje zamjenu antiandrogena 1. generacije, primjenu antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjenu estramustin-fosfata, ili primjenu prednizona (81).

## **9.2 Metastatski kastracijski rezistentan karcinom prostate**

### **Prva linja liječenja**

#### **Asimptomatski ili minimalno simptomatski kastracijski rezistentan karcinom prostate**

Bolesnici s metastatskim asimptomatskim ili minimalno simptomatskim kastracijski rezistentnim karcinomom prostate nemaju simptoma, ili je bol blago izražen, što znači da je zabilježen bol stepena 0-3 stavke 3. u upitniku o bolu BPI – SF (Brief Pain Inventory-Short Form). U ovoj grupi bolesnika abirateron, enzalutamid i sipuleucel-T su se pokazali efikasnim u smislu poboljšanja ukupnog preživljavanja (94,95,96). U studiji docetaksela koja je pokazala poboljšanje preživljavanja dio bolesnika nije imao simptoma (97).

U smjernicama NCCN se ne razdvajaju bolesnici na osnovu postojanja simptoma; jednake su smjernice za simptomatske i asimptomatske bolesnike uz postojanje metastaza (82). Smjernice ESMO i AUA prezentuju četiri ravnopravne mogućnosti u liječenju ovih bolesnika: abirateron, enzalutamid, docetaksel ili sipuleucel-T (83,98). Smjernice CUA iz ovih alternativa isključuju sipuleucel-T. Međutim, prema ovim smjernicama dopušta se primjena sekundarne hormonske terapije (dodavanje antiandrogena) 1. generacije, ukidanje antiandrogena, primjena kortikosteroida, sa ili bez ketokonazola (84). Prema smjernicama EAU, SEOM i HOD/HUD, posebno se izdvajaju bolesnici sa visceralnim metastazama. Prema smjernicama EAU i HOD/HUD, kod ovih bolesnika optimalni odabir je terapija docetakselom, a SEOM preporučuje primjenu enzalutamida ili sipuleucela T (79,80,81). Prema EAU i SEOM, kod bolesnika bez visceralnih metastaza ravnopravne mogućnosti u odabiru liječenja su abirateron, enzalutamid i sipuleucel-T (79,80). Prema EAU, kod ovih bolesnika je opravdana primjena i docetaksela (79).

Kako su smjernice HOD/HUD objavljene još krajem 2013, kod bolesnika bez visceralnih metastaza preporučuje se samo abirateron, a alternativa je sekundarna hormonska terapija (81).

### **Simptomatski kastracijski rezistentan karcinom prostate**

Između preporuka za liječenje bolesnika sa simptomatskim kastracijski rezistentnim metastatskim karcinomima prostate postoji značajna razlika u određivanju terapijske uloge abiraterona i enzalutamida.

Prema smjernicama iz Sjedinjenih Američkih Država (NCCN, AUA), abirateron i enzalutamid su ravnopravne alternative docetakselu u prvoj liniji liječenja simptomatskog kastracijski rezistentnog karcinoma prostate. Kod bolesnika bez visceralnih metastaza ravnopravno se može primijeniti i radijum-223 (82,83). Prema evropskim smjernicama (EAU, SEOM, ESMO, HOD/HUD), terapija izbora je docetaksel (79,80,97,81). Jednake su preporuke CUA (84). Smjernice CUA, EAU i ESMO dopuštaju primjenu radijuma 223 umjesto docetaksela kod bolesnika bez visceralnih metastaza (84,79,97).

### **Druga linija liječenja**

Izbor druge linije liječenja kod bolesnika sa metastatski kastracijski rezistentnim karcinomom prostate ovisi o ranije primijenjenoj terapiji. Relativno mali broj kombinacija liječenja primjereno je istražen.

U randomiovanim kliničkim studijama druge linije liječenja nakon docetaksela učinkovitim su se pokazali kabazitaksel, abirateron i enzalutamid. Primjenom ovih lijekova kod bolesnika koji su imali progresiju tokom ili nakon terapije docetakselom postignuo je poboljšanje u ukupnom preživljavanju(99,100,101).

Studija radijuma 223 koja je pokazala napredak u ukupnom preživljavanju uključila je, uz bolesnike koji nisu ranije primili docetaksel, i one koji su liječeni docetakselom (102).

U određivanju druge linije liječenja nakon terapije docetakselom postoji potpuna saglasnost među svim smjernicama: jednako vrijedne terapijske mogućnosti su primjena abiraterona, enzalutamida ili kabazitaksela (82,83,84,79,80,97,81).

Kod bolesnika bez visceralnih metastaza prihvatljiva alternativa je primjena radijuma 223 (82,83,84,79,80,97,81).

Nakon terapije enzalutamidom ili abirateronom u prvoj liniji, prema smjernicama NCCN valja primijeniti docetaksel ili radijum-223 (kada nema visceralnih metastaza) (82). Redoslijed ostalih lijekova nije dovoljno istražen, te uglavnom nisu sadržani u smjernicama.

### 9.3 Palijativna njega

Radioterapija je djelotvoran i isplativ način palijativnog liječenja bolesnika s metastazama na kostima od karcinoma prostate. Kratak kurs od 8Gy u jednoj frakciji je efektivan kao i tretman TD 30Gy u deset frakcija (103).

U multiplim randomizovanim ispitivanjima vršeno je poređenje frakcionisane radioterapije u odnosu na „single shoot“ radioterapiju za liječenje bolnih koštanih metastaza. „Single shoot“ tretman obezbjeđuje sličnu redukciju bola (104).

#### **Preporuka:**

- „Single shoot“ eksterna radioterapija se preporučuje za palijativno liječenje bolnih koštanih metastaza [I, A].

Zoledronska kiselina (bisfosfonat) dokazano produžuje vrijeme do pojave neželjenih događaja u kostima, tj. fraktura, kompresije kičmene moždine, hirurške intervencije ili zračenja zbog koštanog bola ili promjene u protivkancerskom liječenju (105). Međutim, ne postoji razlika u progresiji bolesti, ukupnom preživljavanju ili kvalitetu života. Neželjeni efekti su anemija, groznica, mijalgija i nekroza kostiju vilica (ONJ). Denozumab, RANK ligand inhibitor, je poređen sa zoledronatom (106). Denozumab je pokazao superiornost u odnosu na vrijeme do pojave prvih neželjenih događaja u kostima (HR 0,82; 95% CI 0,71-0,95, P=0,0002), ali je bio udružen sa povećanim rizikom od hipokalcemije (13% u odnosu na 6%) i pojavu nekroze kostiju vilice (2.3% u odnosu na 1.3%). Nije postojala razlika u ukupnom preživljavanju. I abirateron, i enzalutamid, i radijum-223 smanjuju rizik od nastanka neželjenog koštanog događaja. Dodatni benefiti zoledronata ili denosumaba na prevenciju SRE nisu jasni.

**Preporuka:**

- Pacijentima sa koštanim metastazama koji imaju kastracijski rezistentan karcinom prostate i visok rizik od razvoja neželjenih događaja u kostima mogu se preporučiti denozumab ili zoledronat.

Kompresija kičmene moždine je teška komplikacija metastatskog karcinoma prostate i njeno rano otkrivanje je bitno za uspješno liječenje. Sistematičan pregled često otkrije kompresiju kičmene moždine čak i kod asimptomatskih pacijenata sa karcinomom prostate i kičmenim metastazama (107).

Kompresija spinalnog kanala je hitno stanje, rani tretman je povezan sa smanjenim funkcionalnim ispadima. Tretmanske opcije uključuju visoke doze kortikosteroida, hitan radioterapijski tretman, te hirurški zahvat. Radioterapija je tretman izbora kod ovih pacijenata i najbolje je započeti tretman unutar 24 sata od dijagnoze. Doze su ranga 8Gy u jednoj frakciji za pacijente sa lošom prognozom, do većih doza 40 Gy u 20 frakcija. U jednoj studiji kraći režim zračenja 8Gy u jednoj frakciji ima identičan klinički ishod kao duži režimi zračenja (108). Hitna radioterapija je imala efekat smanjenja bola kod 40-80% pacijenata i kontrolu sfinktera kod 45-90% pacijenata (109). Retrospektivna analiza koja je procjenjivala grupu pacijenata koja je tretirana palijativnom RT sa grupom pacijenata kod koje je indikovao hirurški zahvat a potom palijativna RT pokazala je da nije bilo značajne razlike između ovih dviju grupa (110). Hitna interdisciplinarna procjena radijacionog onkologa i spinalnog hirurga je izuzetno važna radi procjene najbolje tretmanske opcije za ove pacijente.

**Preporuka:**

- Preporučuje se MRI kičme za otkrivanje supkliničkih kompresija kičmene moždine kod pacijenata sa CRPC sa metastazama u kičmenim pršljenovima [III, B].
- Hitna MRI kičme se preporučuje za detekciju kompresije kičmene moždine kod pacijenata koji imaju CRPC sa metastazama u kičmenim pršljenovima i neurološku simptomatologiju [III, A].

Beta-emiteri, radionuklidi koji se vežu za kosti, kao što su SR-89 i Sm-153-HEDP, imaju dokazanu efikasnost u liječenju metastatskog CRCP.



Njihova primjena je ograničena zbog mijelosupresije i uveliko je zamijenjena radijumom 223 gdje je on dostupan.

## **10 PERSONALIZOVANA MEDICINA**

Iako postoje prognostički faktori koji usmjeravaju liječenje, ne postoje uspostavljeni prediktivni biomarkeri koji bi odredili izbor jedne terapijske opcije nad drugom. Jasnu progresiju bolesti bez značajnog porasta PSA treba provjeriti neuroendokrinim markerima, koristeći biopsiju ili analizu krvi za neurospecifičnu enolazu i/ili hromogranin A (111).

### **Preporuka:**

- Pacijenti kod kojih se ustanovi promjena neuroendokrinih faktora karcinoma prostate treba da prime hemoterapiju kao dodatak ADT [IV, B].

### **10.1 Praćenje i dugotrajne komplikacije**

Digitorektalni pregled se pokazao kao nepotreban kod pacijenata koji imaju biohemijski stabilnu bolest poslije radikalnog tretmana (112).

### **Preporuke:**

- Rutinski digitorektalni pregled poslije lokalne terapije se ne preporučuje kod pacijenata sve dok je PSA miran [II, B].
- Biopsiju prostate poslije RT treba raditi samo kod onih pacijenata kod kojih se razmatra primjena lokalne “salvage”-terapije [V, C].

Pacijenti koji poslije radioterapije prostate imaju crijevne simptome mogu imati upalnu bolest crijeva, primarni kolorektalni karcinom i postradijacijsku enteropatiju (113).

### **Preporuka:**

- Hronični crijevni simptomi poslije RT treba da budu procijenjeni od strane gastroenterologa [V, B].

Androgen-deprivaciona terapija može uzrokovati valunge, usporenost, promjene raspoloženja, osteoporozu, insulinsku rezistenciju i slabost mišića.

**Preporuka:**

- Pacijente koji su na dugotrajnoj ADT treba pratiti zbog pojave komplikacija, uključujući osteoporozu (pomoću osteodenzitometrije) i metabolički sindrom [IV, B].

Praćenje terapijskog odgovora samo na osnovu PSA nije u potpunosti pouzdano. Povremeno treba raditi i odgovarajuće slikovne prikaze. Međutim, uobičajni slikovni prikazi kao što su CT i scintigrafija skeleta ne mogu prikazati terapijski odgovor ili progresiju kod koštane metastatske bolesti.

**Preporuka:**

- Kod pacijenata sa CRPC na sistemske terapiji treba raditi redovne procjene pomoću slikovnih metoda da bi se ocijenio odgovor/ progresija bolesti [V, B].

<b>Tabela 4. Zbirne preporuke</b>
<b>Skrining i rano otkrivanje</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Populacioni skrining karcinoma prostate na osnovu PSA smanjuje rizik od smrti od karcinoma prostate, ali dovodi i do povećane dijagnostičke obrade i povećanog nesvrishodnog liječenja, te se zbog toga ne preporučuje [I, C].</li><li>• Testiranje asimptomatskih muškaraca starijih od 70 godina na karcinom prostate se ne preporučuje [I, B].</li></ul>
<b>Dijagnostika i patologija</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Na osnovu jednom povišene vrijednosti PSA ne bi trebalo raditi biopsiju prostate, prije nego što se izvrši potvrda kontrolnim mjerenjem PSA [IV, B].</li><li>• Odluku da li treba ili ne treba vršiti biopsiju prostate treba donijeti na osnovu nalaza digitorektalnog pregleda, etničke pripadnosti, dobi, komorbiditeta, vrijednosti PSA, odnosa f/t PSA, nalaza prethodnih biopsija i pacijentove saglasnosti [II, B].</li><li>• Transrektalnu biopsiju prostate pod kontrolom UZV-om trebalo bi raditi uz profilaktičku primjenu antibiotika i lokalnu anesteziju i trebalo bi uzeti minimalno 10-12 uzoraka. [II, B]</li><li>• Prije ponavljanja više biopsija treba uraditi multiparametarski MRI prema MRI-smjernicama ili MRI-transrektalnu ultrazvučnu biopsiju (TRUS) (20) [II, B].</li><li>• Treba pregledati sve uzorke dobijene biopsijom i treba odrediti najčešći i najlošiji Gleason-skor [II, B].</li></ul>

<p>Određivanje stadijuma i rizika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lokalizovanu bolest treba klasifikovati kao bolest niskog, srednjeg ili visokog rizika (Tabela 1), što određuje dalju prognozu i terapiju [III, A].</li> <li>• Kod pacijenata koji imaju bolest srednjeg ili visokog rizika treba izvršiti određivanje zahvaćenosti limfnih čvorova pomoću CT-a, MRI-a, PET/CT-a, ili prilikom disekcije karličnih limfnih čvorova [III, B] .</li> <li>• Kod pacijenata koji imaju bolest srednjeg ili visokog rizika treba odrediti postojanje metastaza pomoću scintigrafije skeleta i CT-a toraksa i abdomena, ili magnetne rezonance cijelog tijela ili holin PET/CT-a</li> </ul>
<p>Liječenje lokalizovane i lokalno uznapredovale bolesti</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Praćenje sa odgađanjem hormonske terapije je opcija kod pacijenata koji imaju bolest niskog rizika.</li> <li>• Praćenje sa odgađanjem hormonske terapije je opcija kod pacijenata sa lokalizovanom i lokalno uznapredovalom bolesti koji nisu pogodni za radikalno liječenje, ili ga ne žele [I, A].</li> <li>• Aktivno praćenje je opcija za pacijente koji imaju niskorizičnu bolest [II, A].</li> <li>• RP ili radioterapija (eksterna radioterapija ili brahiterapija) su opcije za pacijente koji imaju bolest niskog ili srednjeg rizika [I, B].</li> <li>• Primjena samo ADT se ne preporučuje kao standardni tretman nemetastatske bolesti [III, B] .</li> <li>• Optimalna opcija za pacijente sa lokalizovanim visokorizičnim ili lokalno uznapredovalim karcinomom prostate je eksterna radioterapija + hormonska terapija [I, B], ili radikalna prostatektomija + karlična limfadenektomija [III, B].</li> </ul>
<p>Neoadjuvantna i adjuvantna hormonska terapija</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoadjuvantna i konkomitantna ADT tokom 4 do 6 mjeseci se preporučuje kod muškaraca koji imaju bolest visokog rizika i primaju radikalnu RT, a treba ju razmotriti kod pacijenata koji imaju bolest srednjeg rizika [I, A].</li> <li>• Adjuvantna ADT tokom dvije do tri godine se preporučuje kod pacijenata koji su primali neoadjuvantnu hormonoterapiju i radikalnu RT, a imaju visok rizik od smrti od karcinoma prostate [I, A].</li> </ul>
<p>Postoperativna radioterapija</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Postoperativna radioterapija nakon radikalne prostatektomije se rutinski ne preporučuje. Pacijenti sa pozitivnim hirurškim marginama i ekstrakapsularnim širenjem tumora poslije RT, bez povišenih vrijednosti PSA, treba da budu informisani o prednostima i nedostacima adjuvantne RT [I, A].</li> </ul>

Tretman relapsa nakon radikalnog liječenja
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poslije radikalne prostatektomije pacijentima treba određivati nivo PSA. "Salvage"-radioterapija ležišta prostate se preporučuje u slučaju porasta PSA. "Salvage"-RT treba započeti rano (npr. kada je PSA manji od 0,5 mg/ml) [III, B].</li> <li>• Rana ADT se rutinski ne preporučuje kod pacijenata koji imaju biohemijski relaps ukoliko nemaju simptoma lokalne bolesti, ili dokazane metastaze, ili dupliranje vrijednosti PSA u periodu kraćem od tri mjeseca [IV, B].</li> <li>• Intermitentna ADT se preporučuje kod pacijenata sa biohemijskim relapsom nakon radikalne radioterapije [I, B].</li> </ul>
Liječenje lokalno uznapredovale i metastatske bolesti
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontinuirana ADT se preporučuje kao prva linija liječenja kod metastatske hormon-osjetljive bolesti [I, A].</li> <li>• Muškarci koji primaju ADT treba da budu upoznati sa činjenicom da redovna fizička aktivnost smanjuje umor i poboljšava kvalitet života (54) [I, A].</li> <li>• Dodatak docetaksela ADT-i se preporučuje kao prva linija liječenja metastatske hormon-osjetljive bolesti kod pacijenata koji su dobrog opšteg stanja da bi mogli podnijeti hemoterapiju [I, A].</li> </ul>
Liječenje kastracijski rezistentnog karcinoma prostate (CRPC) (engl. Castrate Resistant Prostate Cancer)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abirateron ili enzalutamid se preporučuju za asimptomatske pacijente ili pacijente sa blagim simptomima koji nisu primali hemoterapiju za metastatski CRPC [I, A].</li> <li>• Radijum-223 se preporučuje kod pacijenata kod kojih preovladavaju koštane metastaze CRPC-a bez visceralnih metastaza. [I, A].</li> <li>• Docetaxel se preporučuje kod pacijenata sa metastatskim CRPC [I, A].</li> <li>• Sipuleucel-T je opcija kod asimptomatskih pacijenata i pacijenata sa blagim simptomima koji prethodno nisu primali hemoterapiju za CRPC [II, B].</li> <li>• Kod pacijenata sa metastatskim CRPC koji su prethodno primali docetaxel opcije koje se preporučuju su abirateron, enzalutamid, kabazitaxel i radijum-223 (kod onih bez visceralne bolesti) [I, A].</li> </ul>

Palijativna njega
<ul style="list-style-type: none"> <li>• „Single shoot“ eksterna radioterapija se preporučuje za palijativno liječenje bolnih koštanih metastaza [I, A].</li> <li>• Preporučuje se MRI kičme za otkrivanje supkliničkih kompresija kičmene moždine kod pacijenata sa CRPC sa metastazama u kičmenim pršljenovima [III, B].</li> <li>• Hitna MRI kičme se preporučuje za detekciju kompresije kičmene moždine kod pacijenata koji imaju CRPC sa metastazama u kičmenim pršljenovima i neurološku simptomatologiju [III, A].</li> </ul>
Personalizovana medicina
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacijenti kod kojih se ustanovi promjena neuroendokrinih faktora karcinoma prostate treba da prime hemoterapiju kao dodatak ADT-i [IV, B].</li> </ul>
Praćenje i dugotrajne komplikacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rutinski digitorektalni pregled poslije lokalne terapije se ne preporučuje kod pacijenata sve dok je PSA miran [II, B].</li> <li>• Biopsiju prostate poslije RT treba raditi samo kod onih pacijenata kod kojih se razmatra primjena lokalne “salvage”-terapije [V, C].</li> <li>• Hronični crijevni simptomi poslije RT treba da budu procijenjeni od strane gastroenterologa [V, B].</li> <li>• Pacijente koji su na dugotrajnoj ADT treba pratiti zbog pojave komplikacija, uključujući osteoporozu (pomoću osteodenzitometrije) i metabolički sindrom [IV, B].</li> </ul>
PSA - prostata-specifični antigen, MRI - magnetna rezonanca, ADT - terapija za supresiju androgena, RT - radioterapija, RP - radikalna prostatektomija, SRE - neželjeni događaj u kostima.

<b>Tabela 5. Nivo dokaza i stepeni preporuke</b>
<b>Nivo dokaza</b>
<p><b>I</b> Dokaz iz barem jedne velike randomizovane studije dobrog metodološkog kvaliteta (nizak stepen odstupanja) ili metaanalize dobro sprovedenih randomizovanih studija bez heterogenosti.</p> <p><b>II</b> Malo randomizovano ispitivanje, ili veliko ispitivanje sa sumnjivim odstupanjima (nizak nivo metodološkog kvaliteta), ili metaanalize takvih studija, ili metaanalize studija varijabilne heterogenosti.</p> <p><b>III</b> Prospektivna kohortna studija.</p> <p><b>IV</b> Retrospektivna kohortna studija ili studija slučajeva.</p> <p><b>V</b> Studije bez kontrolne grupe, prikaz slučaja, mišljenje eksperta.</p>
<b>Stepen preporuke</b>
<p><b>A</b> Čvrsti dokazi o efikasnosti sa značajnim kliničkim benefitom, izuzetno se preporučuju.</p> <p><b>B</b> Čvrsti i srednji dokazi o efikasnosti, ali sa malim kliničkim benefitom, obična preporuka.</p> <p><b>C</b> Nedovoljni dokazi o efikasnosti i koristi ne nadmašuju rizik ili nedostatke (neželjeni efekti, cijene...), opcionalno.</p> <p><b>D</b> Umjereno jaki dokazi o neefikasnosti ili lošem ishodu, generalno se ne preporučuje.</p> <p><b>E</b> Snažni dokazi protiv efikasnosti ili o lošem ishodu, nikad se ne preporučuje.</p>

## 11 REFERENCE

1. Jemal A, Center MM, De Santis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(8):1893-907,
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2007; 57(1):43-66,
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027–2035.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, 3rd et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104: 125–132.
5. Lilja H, Cronin AM, Dahlin A et al. Prediction of significant prostate cancer diagnosed 20 to 30 years later with a single measure of prostate-specific antigen at or before age 50. *Cancer* 2011; 117: 1210–1219.
6. Stamey TA, Yang N, Hay AR, McNeal JE, Freiha FS et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N engl J Med* 1987; 317:909-16
7. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicentre clinical trial. *JAMA.* 1998; 279(19):1542-7
8. Heidenreich A. Identification of high risk prostate cancer: role of prostatic specific antigen, PSA doubling time, and PSA velocity. *Eur Urol.* 2008; 54(5):976-7; discussion 978-9
9. Ramirez ML, Nelson EC, Devere White RW et al. Current applications for prostate specific antigen doubling time. *Eur Urol.* 2014; 65(1):124-37
10. O'Brien MF, Cronin AM, Fearn Pa, et al. Pretreatment prostate-specific antigen (PSA) velocity and doubling time are associated with outcome but neither improves prediction of outcome beyond pretreatment PSA alone in patients treated with radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2009; 27(22):3591-7
11. Vickers AJ, Savage C, O'Brien MF, et al. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer *J Clin Oncol* 2009; 27(3):398-403
12. Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, et al. Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology. *Cancer.* 2006; 106:1047-53
13. Arnsrud Godtman R, Holmberg E, Lilja H, Stranne J, Hugosson J. Opportunistic Testing Versus Organized Prostate-specific Antigen Screening: Outcome After 18 Years in the Goteborg Randomized Population-based Prostate Cancer Screening Trial. *Eur Urol.* 2014.
14. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1376-83.
15. Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51(3) 605-13.
16. Huang JG, Campbell N, Goldenberg S. LPSA and beyond: Biomarkers in prostate cancer. *BCM J.* 2014; 56(7):334-6
17. Sokoll LJ, Sanda MG, Feng Z, et al. A prospective, multicenter, National Cancer Institute Early Detection Research Network study of [-2] proPSA: improving prostate cancer detection and correlating with cancer aggressiveness. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19:1193-200
18. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Assessing prostate cancer risk: results from the Prostate Cancer Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 529–534.
19. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228–1242.

20. Sonn GA, Chang E, Natarajan S et al. Value of targeted prostate biopsy using magnetic resonance-ultrasound fusion in men with prior negative biopsy and elevated prostate-specific antigen. *Eur Urol* 2014; 65: 809–815.
21. D'Amico AV, Whittington R, Malkovicz SB et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 969–974.
22. Edge SB, Byrd DR, Compton CC (eds). *AJCC Cancer Staging Handbook*, 7th edition. New York, NY: Springer 2010.
23. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update. *Eur Urol* 2014; 65: 124–137.
24. Cooperberg MR, Lubeck DP, Meng MV, Mehta SS, Carroll PR. The changing face of low-risk prostate cancer: trends in clinical presentation and primary management. *J Clin Oncol*. 2004; 22:2141,
25. NCCN Guidelines Version 1.2014. Prostate cancer. Januar 2014
26. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR et al. Comparison of radiation side effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353: 267-272
27. Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA et al. Comparative effectiveness of external beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol* 2012
28. Jani AB, Su A, Correa D, Gratzle J. Comparison of late gastrointestinal and genitourinary toxicity of prostate cancer patients undergoing intensity-modulated versus conventional radiotherapy using localized fields. *Prostate cancer Prostatic Dis* 2007; 0:82-86
29. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure free survival following brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-T2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:111-117.
30. Suardi N, Capitanio U, Chun FK et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer* 2008; 113: 2068–2072.
31. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932–942.
32. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 203–213.
33. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med* 2002; 347: 790–796.
34. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–308.
35. Warde P, Mason M, Ding K et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 2104–2111.
36. Pilepich M.V, Winter K, Lawton C.A, Kirsch R, Wolkov H.B, Movsas B, et al. Androgen suppression adjuvant to radiotherapy in carcinoma of the prostate. Long term results of phase III RTOG study 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1285 -1290,
37. Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 451–459.
38. Roach M, III, Bae K, Speight J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *JCO* 2008; 26: 585–591.
39. Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the



- prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972–3978.
40. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516–2527.
  41. AUA/ASTRO Guideline. *J Urol* 2013; 190:441-449
  42. Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018–2027.
  43. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956–962.
  44. Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2924–2930.
  45. NCCN Guidelines Version 1.2015. Prostate cancer. Januar 2015
  46. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer-specific survival following “salvage” radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2008; 299: 2760–2769.
  47. Moul JW, Wu H, Sun L et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostate antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141–1147.
  48. Crook JM, O’Callaghan CJ, Duncan G et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 895–903.
  49. Hussain M, Tangen CM, Higanos CS et al. Intermittent (IAD) versus continuous androgen deprivation (CAD) in hormone sensitive metastatic prostate cancer (HSM1PC) patients (pts): results of S9346 (INT-0162), an international phase III trial. *N Engl J Med* 2013; 368: 1314–1325.
  50. Prostate Cancer Trialists’ Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491–1498.
  51. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci M et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): an ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2014; 32 (18 suppl): LBA2.
  52. Gravis G, Fizazi K, Joly F et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149–158.
  53. James ND, Sydes MR, Mason MD et al. Docetaxel and/or zoledronic acid for hormone-naïve prostate cancer: first overall survival results from STAMPEDE (NCT00268476). *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstract 5001)
  54. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 340–347.
  55. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists’ Collaborative Group. *Lancet*.2000;355:1491-8
  56. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al Survival with Newly Diagnosed Metastatic Prostate Cancer in the „Docetaxel era“. Data from 917 Patients in the Control Arm of the STAMPEDE Trial( MRC PRO8,CRUK/06/019). *Eur Urol*. 2015; 67:1028-38.
  57. Gao H, Ouyang X, Banach-Petrosky WA, Gerald WL, Shen MM, Abate-Shen C. Combinatorial activities of Akt and B-Raf/Erk signaling in a mouse model of androgen –independent prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*.2006; 103:14477-82.

58. Watson PA, Ellwood-Yen K, King JC, Wongvipat J, Lebeau MM, Sawyers CL. Context-dependent hormone-refractory progression revealed through characterization of a novel murine prostate cancer cell line. *Cancer Res.*2005; 65:11565-71.
59. Koivisto P, Kononen J, Plamberg C, Tammela T, Hyytinen E, Isola J, et al. Androgen receptor gene amplification: a possible molecular mechanism for androgen deprivation therapy failure in prostate cancer. *Cancer Res.*1997; 57:314-9.
60. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OJ, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res.* 2001; 61:3550-5.
61. Visakorpi T, Hyytinen E, Koivisto P, Tanner M, Keinanen R, Palmberg C, et al. In vivo amplification of the androgen receptor gene and progression of human prostate cancer. *Nat genet.* 1995; 9:401-6.
62. Brooke GN, Parker MG, Bevan CL. Mechanisms of androgen receptor activation in advanced prostate cancer: differential co-activator recruitment and gene expression. *Oncogene.*2008; 27:2941-50.
63. Robzyk K, Oen H, Buchanan G, Butler LM, Tilley WD, Mandal AK, et al. Uncoupling of hormone-dependence from chaperone-dependence in the L701H mutation of the androgen receptor. *Mol Cell Endocrinol.*2007; 268:67-74
64. Steinkamp MP, O'Mahony OA, Brogley M, Rehman H, Lapensee EW, Dhanasekaran S, et al. Treatment – dependant androgen receptor mutations in prostate cancer exploit multiple mechanisms to evade therapy. *Cancer Res.*2009; 69:4434-42 .
65. Taplin ME ,Bubley GJ ,Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GT et al. Mutation of the androgen –receptor gene in metastatic androgen independent prostate cancer. *N Engl J Med.*1995; 332:1398-8.
66. Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, Werner CP, Woda BA, Picus J et al. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *J Clin Oncol.*2003; 21:2673-8
67. Zhao XY, Malloy PJ, Krishnan AV, Swami S, Navone NM, Peehl DM, et al. Glucocorticoids can promote androgen –independant growth of prostate cancer cells through a mutated androgen receptor. *Nat Med.*2000; 6:703-6
68. Dehm SM, Schmidt LJ, Heemers HV, Vessella RL, Tindal DJ. Splicing of a novel androgen receptor exon generates a constitutively active androgen receptor that mediates prostate cancer therapy resistance. *Cancer Res.*2008; 68:5469-77
69. Guo Z, Yang X, Sun F, Jiang R, Linn DE, Chen H, et al. A novel androgen receptor splice variant is up-regulated during prostate cancer progression and promotes androgen depletion-resistant growth. *Cancer Res.* 2009; 69:16-22.
70. Hu R, Dunn TA, Wei S, Isharwal S, Veltri RW, Humphreys E, et al. Ligand independent androgen receptor variants derived from splicing of cryptic exons signfy hormone-refractory prostate cancer: *Cancer Res.*2009; 69:16-22
71. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Lubber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N engl J Med.*2014; 371:1028-38
72. Antonarakis ES, Lu C, Lubber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen Receptor Splice Variant 7 and Efficacy of taxane Chemotherapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: *JAMA Oncology.*2015;1:582-91.
73. Locke JA, Guns ES, Lubik AA, Adomat HH, Hendy SC, Wood CA, et al. Androgen levels increase by intratumoral de novo steroidogenesis during progression of castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res.*2008; 68:6407-15.

74. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer : mechanism for castration resistant tumor growth. *Cancer Res.*2008; 68:4447-54.
75. Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, Golub TR, Rubin MA, Penning TM, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer:*Cancer Res.* 2006; 66:2815-25.
76. Titus MA, Schell MJ, Lih FB, Tomer KB, mohler JL. Testosterone and dihydrotestosterone tissue levels in recurrent prostate cancer. *Clin Cancer Res.*2005; 11:4653-7.
77. Guo Z, Dai B, Jiang T, Xu K, Xie Y, Kim O, et al. Regulation of androgen receptor activity by tyrosine phosphorylation. *Cancer Cell.*2006;10:309-19.
78. Xu K, Shimelis H, Linn DE, Jiang R, Yang X, Sun F, et al. Regulation of androgen receptor transcriptional activity and specificity by RNF6-induced ubiquitination. *Cancer Cell.*2009;15:270-82.
79. [http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer\\_LR.pdf](http://uroweb.org/wp-content/uploads/09-Prostate-Cancer_LR.pdf)
80. Cassinello J , Climent MA, Gonzales del Alba A, Mellado B, Virizuela JA. Spanish Society for Medical Oncology. SEOM clinical guidelines for the treatment of metastatic prostate cancer. *Clin transl Onco.* 2014 Dec;16(12; 160-6).
81. Solarić M, Grgić M, Omrcen T, Petković M, Frobe A, Belaj N, et al. (Clinical guidelines for diagnosing , treatment and monitoring patients with prostate cancer-Croatian Oncology Society and Croatian Urology Society, Croatian Medical Association). *Liec Vjesn.*2013 Nov-Dec; 135(11-12):298-305
82. [http://www.nccn.org/professionals\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals_gls/pdf/prostate.pdf)
83. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS. Castration-resistant prostate Cancer: AUA guideline amendment. *Jurol.* 2015 Feb; 193 (2); 491-9
84. Saad F, Chi KN, Finelli A, Hotte SJ, Izawa J, Kapoor A, et al. The 2015 CUA-CUOG Guidelines for the management of castration resistant prostate cancer (CRPC). *Can urol Assoc J.* 2015 Mar-Apr; 9 (3,4); 90-6
85. Venkitaraman R, Lorente D, Murthy V et al. A randomised phase 2 trial of dexamethasone versus prednisolone in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 67: 673–679.
86. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 152–160.
87. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014; 371: 424–433.
88. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 411–422.
89. Parker C, Nilsson S, Heinrich D et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213–223.
90. Tannock IF, de Witt R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502–1512.
91. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–1154.
92. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995–2005.
93. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367: 1187–1197.

94. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al COU-AA-302 Investigators. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302); final overall survival analysis of a randomised double-blind placebo/controlled phase III stud Lancet Oncol 2015 Feb; 16 (2):152-60, doi : 10.1016/S 1470-2045(14) 71205-7.Epub 2015 Jan 16
95. Beer TM, Armstrong AJ, Ratkopf D, Lortiot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. PREVAIL investigators enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy N Engl J Med. 2014 Jul 31; 371(5):424,33
96. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger R, Small EJ, Penson DF, et al . IMACT Study Investigatoes Sipuleucel-T immunotherapy for castration- resistant prostate cancer. N Engl J Med. 2010 Jul 29; 363(5):411-22
97. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J ,Pluzanska A, Chi KN, et al.TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N/ Engl J Med. 2004 oct 7; 351(15) :1502-12
98. Parker C, Gillessen ES, Heidenreich A, Horwich A. Cancer of the prostate ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis treatment and follow-up ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-v77.
99. Fizazi K, Scher Hi, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ et al. 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 III study. Lancet Oncol. 2012 Oct; 13 (10):983-92
100. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. AFFIRM Investigators increased survival with enzalutamide in prostate cancer after Chemotherap. N Engl. J Med. 2012 Sep 27; 367(13):1187-97.
101. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiles JP, Kocak I, et al TROPIC Investigators. Prednisone + cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment : A randomised open label trial. Lancet 2010 Oct 2; 376 (9747): 1147-54
102. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Hellesi , O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. ALSYMPCA Investigators Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med.2013 Jul 18; 369(3):213/23
103. Konski A, James J, Hartsel W. et al. Economic analysis of radiation therapy oncology group 97-14: multiple versus single fraction radiation treatment for patients with bone metastases. Am J Clin Oncol 2009; 32:423-428
104. Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 1423–1436.
105. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879–882.
106. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813–822.
107. Loblaw DA, Perry J, Chambers A, Laperriere NJ. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative's Neuro-Oncology Disease Site Group. J Clin Oncol 2003; 23: 2028–2037.
108. Maranzano E, et al. Short course versus split course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of phase III, randomized, multicenter trial. J Clin Oncol.2005; 23:3358-65

109. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Leng M, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4
110. Rades D, Huttenlocher S. Matched pair analysis comparing surgery followed by radiotherapy and radiotherapy alone for metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 2010;28(22):3597-3604.
111. Beltran H, Tagawa ST, Park K et al. Challenges in recognizing treatment-related neuroendocrine prostate cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: e386–e389.
112. Doneux A, Parker CC, Norman A et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 172–173.
113. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. *Lancet Oncol* 2007; 8:1007–1017.
114. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144.