

**KLINIČKE UPUTE
ZA DIJAGNOSTIKU, LIJEČENJE I PRAĆENJE BOLESNIKA
OBOLJELIH OD RAKA PROSTATE
HRVATSKOGA ONKOLOŠKOG DRUŠTVA
I HRVATSKOGA UROLOŠKOG DRUŠTVA
HRVATSKOGA LIJEČNIČKOG ZBORA**

**CLINICAL GUIDELINES FOR DIAGNOSING, TREATMENT AND MONITORING PATIENTS
WITH PROSTATE CANCER – CROATIAN ONCOLOGY SOCIETY
AND CROATIAN UROLOGY SOCIETY, CROATIAN MEDICAL ASSOCIATION**

MLADEN SOLARIĆ, MISLAV GRGIĆ, TOMISLAV OMRČEN, MARIJA PETKOVIĆ,
ANA FRÖBE, NENAD BELAJ, ROBERT ZORICA, BOŽO KRUŠLIN, GORDANA ĐORĐEVIĆ,
ŽELJKO KAŠTELAN, BORIS RUŽIĆ, IVAN GILJA, IVAN KROLO, KATARINA VILOVIĆ,
DAVOR LIBRENJAK, EDUARD VRDOLJAK, MARIJAN ŠITUM,
RANKA ŠTERN PADOVAN, ŽELJKO VOJNOVIĆ*

Deskriptori: Tumori prostate – dijagnoza, patologija, liječenje; Smjernice; Hrvatska

Sažetak. Adenokarcinom prostate druga je po učestalosti zloćudna neoplazija 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 osnovi TNM-klasifikacije, Gleasonova gradusa (stupnja diferenciranosti) i vrijednosti PSA. Klinički lokalizirana bolest liječi se vrlo uspješno 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 može se godinama kontrolirati androgenom deprivacijom, a nakon razvoja bolesti rezistentne na kastraciju opravdana je kemoterapija ili dodatni oblici hormonske terapije. U tekstu koji slijedi predstavljene su kliničke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, liječenja te praćenja bolesnika s rakom prostate u Republici Hrvatskoj.

Descriptors: Prostatic neoplasms – diagnosis, pathology, therapy; Practice guidelines as topic; Croatia

Summary. Prostate adenocarcinoma is the second most common solid neoplasm in male population in Croatia. It rarely causes symptoms unless it is advanced. The finding of PSA rise is the most common reason for diagnostic workout. Treatment plan is based on TNM classification, Gleason score 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 disease appropriate treatment is chemotherapy or secondary hormonal therapy. The following paper presents the clinical guidelines in order to standardize procedures and criteria for the diagnosis, management, management, treatment and monitoring of patients with prostate cancer in the Republic of Croatia.

Liječ Vjesn 2013;135:298–305

Hrvatsko onkološko društvo u suradnji s Hrvatskim urološkim društvom (stručna društva Hrvatskoga liječničkog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnika oboljelih od raka prostate. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stručnjaka koji su ponajprije raspravljani unutar uže radne skupine, a potom usuglašeni elektroničkim putem unutar veće grupe autora i konačno na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izričito drugačije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjednačavanje i optimalizacija dijagnostike, liječenja i praćenja bolesnika oboljelih od raka prostate koja će dovesti do poboljšanja kvalitete zdravstvene zaštite ovih bolesnika.

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 i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija i mortalitet

Incidencija raka prostate u Hrvatskoj iznosila je 83,8 na 100.000 muškaraca u 2010. godini, a zabilježeno je ukupno 1786 novooboljelih.¹ Godine 2008. mortalitet od raka pro-

* **Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb** (dr. sc. Mladen Solarić, dr. med.; prim. mr. sc. Mislav Grgić, dr. med.; prof. dr. sc. Željko Kaštelan, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka Štern Padovan, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, KBC Split, Split** (doc. dr. sc. Tomislav Omrčen, dr. med.; prof. dr. sc. Katarina Vilović, dr. med.; dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.; prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan Šitum, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka** (prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.; doc. dr. sc. Gordana Đorđević, dr. med.), **KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb** (doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Božo Krušlin, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Ružić, dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Krolo, dr. med.), **Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek** (Nenad Belaj, dr. med.), **Klinička bolnica »Sv. Duh«, Zagreb** (prof. dr. sc. Ivan Gilja, dr. med.), **Opća bolnica Varaždin, Varaždin** (Željko Vojnović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkološkog društva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split, e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihvaćeno 30. rujna 2013.

state iznosio je 30,1 na 100.000 muškaraca; od raka prostate umro je ukupno 641 bolesnik.² Od 1997. godine u Republici Hrvatskoj bilježi se kontinuirani rast incidencije i mortaliteta od raka prostate.

Dijagnoza

Patohistološka potvrda bolesti, nakon transrektalne biopsije prostate iglom vođenom ultrazvukom ili nakon transuretralne resekcije prostate ili prostatektomije.³

Probir

Provođenje probira u asimptomatskih muškaraca nije opravdano.⁴

Muškarcima starijim od 50 godina te muškarcima s pozitivnom obiteljskom anamnezom starijim od 45 godina treba biti omogućeno određivanje prostatnog specifičnog antigena (PSA) u serumu, a u svrhu ranog otkrivanja raka prostate. Najveća se korist očekuje u dobnj skupini od 50 do 70 godina. Određivanje PSA u asimptomatskih se muškaraca starijih od 75 godina ne preporučuje.⁴

Indikacije za biopsiju prostate (barem 8 cilindara)³

Sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda.

Povišene vrijednosti PSA u jednom navratu ne zahtijevaju smjesta biopsiju. Vrijednost PSA valja odrediti ponovno unutar nekoliko tjedana. Ne postoji konsenzus o vrijednostima PSA iznad kojih je indicirana biopsija prostate, međutim, prema dijelu smjernica biopsija je indicirana uz PSA > 3 ng/mL.⁴

Indikacije za ponovnu biopsiju prostate (barem 8 cilindara)³

Sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda.

Stalno povišen ili rast PSA.

Prijašnji nalaz visokog PIN-a (intraepitelna prostatna neoplazija).

Prijašnji nalaz ASAP-a (atipična sitnoacinarna proliferacija, *Atypical Small Acinar Proliferation*) u prethodnoj biopsiji.^{3,5}

Indikacije za daljnje biopsije prostate – ciljana biopsija uz prethodni MR prostate ili saturacijska biopsija (više od 20 cilindara)

Klinička sumnja na postojanje raka prostate.^{3,5}

Patologija

Patohistološki opis nakon transuretralne resekcije prostate treba sadržavati: patološku dijagnozu, primarni i sekundarni Gleasonov stupanj, Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), postotni udio zauzetosti materijala tumorom, patološku T-kategoriju (pT) (tablica 2).

Patohistološki opis nakon biopsije prostate treba sadržavati patološku dijagnozu, Gleasonov primarni i sekundarni

Tablica 1. Stupanj diferenciranosti raka prostate⁶
Table 1. The Differentiation grade of prostate cancer⁶

Gleasonov zbroj X /Gleason score X	Gleasonov se gradus ne može odrediti /Gleason score cannot be assessed
Gleasonov zbroj ≤ 6 /Gleason score ≤ 6	dobro diferencirani Well differentiated
Gleasonov zbroj 7 /Gleason score 7	umjereno diferencirani Moderately differentiated
Gleasonov zbroj 8–10 /Gleason score 8–10	slabo diferencirani Poorly differentiated/undifferentiated

Tablica 2. TNM-klasifikacija raka prostate⁷
Table 2. TNM Staging System For Prostate Cancer⁷

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

* 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 prostatnu 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 T1c 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 sjela presadnica, klasificira se prema onom u kojem su presadnice najraširenije/When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used.

stupanj (minimalni Gleasonov stupanj pri biopsiji može biti 3), Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), broj pregledanih cilindara s precizno navedenim položajem u prostati, broj zahvaćenih cilindara, duljinu pojedinih cilindara i postotak zahvaćenosti pojedinih cilindara karcinomom.

Patohistološki opis nakon prostatektomije sa zdjelicom limfadenektomijom ili bez nje treba sadržavati: patološku dijagnozu, Gleasonov primarni, sekundarni i tercijarni stupanj, Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), postojanje limfovaskularne invazije, zonalni smještaj tumora u prostati s postotnim udjelom zauzetosti prostate, status kapsule (eventualni proboj u kapsulu i kroz nju s lokacijom), nalaz sjemenskih mjehurića, nalaz resekcijskog ruba i smještaj eventualno tumorski pozitivnoga resekcijskog ruba, broj i smještaj pregledanih limfnih čvorova, broj i smještaj zahvaćenih limfnih čvorova, postojanje limfokapilarne i perineuralne invazije, nazočnost PIN-a, patološku T i N-kategoriju (pTpN) (tablica 2).^{3,6,7}

Dijagnostički postupci u bolesnika s rakom prostate

Dijagnostički postupci za postavljanje dijagnoze i procjenu stupnja proširenosti bolesti:

- anamneza;
- klinički pregled uz obvezno određivanje lokalnog stadija bolesti na osnovi digitorektalnog pregleda (DRP);
- PSA u serumu;
- kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi;
- rendgenogram srca i pluća u bolesnika sa simptomima;
- scintigrafija kostiju ako je T1 i PSA > 20 ng/mL ili T2 i PSA > 10 ng/mL ili Gleasonov zbroj 8–10 ili T3-4 ili je alkalna fosfataza povišena ili postoji bolnost u kostima;
- CT zdjelice ili MR zdjelice ako je T3-4 ili je rizik od zahvaćenosti limfnih čvorova veći od 10%; CT zdjelice nije koristan za otkrivanje odnosno procjenu lokalne proširenosti primarnog tumora prostate odnosno lokalnog povrata bolesti, nego samo za proširenost bolesti u limfne čvorove ili ostale organe;⁷
- CT abdomena u bolesnika sa simptomima ili biokemijskim znakovima;
- FCH (kolin)-PET/CT u bolesnika sa PSA > 40 ng/mL u kojih ostala obrada nije pokazala diseminaciju bolesti.⁶

Određivanje kliničkog stadija bolesti i razvrstavanje u prognostičku skupinu

Određivanje stadija bolesti prema TNM-klasifikaciji (tablica 2).⁶ Klinička TNM-klasifikacija temelji se na digitorektalnom pregledu i slikovnoj dijagnostici.

Bolesnike valja razvrstati u prognostičku skupinu na osnovi Gleasonova zbroja, TNM-stadija i vrijednosti PSA (tablica 3).⁶

Pristup bolesnicima s rakom prostate

Postoje tri temeljna pristupa bolesnicima s rakom prostate:

- pažljivo čekanje (*watchful waiting*);
- aktivno praćenje (*active surveillance*);
- aktivno liječenje.

Tablica 3. Rizične skupine raka prostate
Table 3. Recurrence Risk for Prostate Cancer

Rizična skupina/Recurrence risk	
<i>Klinički lokalizirana bolest/Clinically Localized Disease</i>	
Vrlo niski rizik	T1c i Gleasonov zbroj ≤6 i PSA <10 ng/mL i manje od 3 cilindara pozitivna i ≤50% raka u bilo kojem cilindru i PSA-gustoća <0,15 ng/mL/g
/Very Low Risk	T1c and Gleason score ≤6 and PSA <10 ng/mL and few than 3 prostate cores positive and ≤50% care in any core and PSA »density« <0.15 ng/mL/g
Niski rizik	T1-T2a i Gleasonov zbroj ≤6 i PSA <10 ng/mL
/Low Risk	T1-T2a and Gleason score ≤6 and PSA <10 ng/mL
Srednji rizik	T2b-T2c ili Gleasonov zbroj 7 ili PSA 10–20 ng/mL
/IntermediateRisk	T2b-T2c or Gleason score 7 or PSA 10–20 ng/mL
Visoki rizik	T3a ili Gleasonov zbroj 8–10 ili PSA >20 ng/mL
/HighRisk	T3a or Gleason score 8–10 or PSA >20 ng/mL
<i>Klinički lokalno uznapredovala bolest/Locally Advanced Disease</i>	
Vrlo visok rizik/Very High Risk	T3b-T4
<i>Metastatska bolest/Metastatic Disease</i>	
bilo koji T ili bilo koji N i M1/any T or any M and M1	

Pozorno čekanje može se razmotriti u asimptomatskih bolesnika bez udaljenih metastaza s očekivanim trajanjem života kraćim od 5 godina, PSA < 50 ng/mL i vremenom udvostručenja PSA dužim od 12 mjeseci.⁴

Pozorno čekanje podrazumijeva praćenje bolesnika bez kontrolne dijagnostičke obrade do pojave simptoma.

Pri pozornom čekanju liječenju se pristupa ako se pojave simptomi.^{4,6}

Aktivno praćenje podrazumijeva praćenje bolesnika uz periodičnu kontrolnu dijagnostičku obradu te radikalni terapijski pristup u slučaju progresije bolesti. Periodična dijagnostička obrada uključuje:

- ponavljanje PSA u serumu svaka 3–6 mjeseci;
- ponavljanje DRP-a prostate svakih 6–12 mjeseci;
- ponavljanje biopsije prostate svake 1–2 godine.⁶

Aktivno je praćenje opravdano u bolesnika s:

- očekivanim trajanjem života kraćim od 20 godina i vrlo niskim rizikom (T1c, nalaz tumora u samo jednom ili dva cilindra, zahvaćenost do 50% volumena cilindra, PSA < 10 ng/mL, vrijeme udvostručenja PSA duže od 3 godine ili PSA-gustoća manja od 0,15 ng/mL/g i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina i niskim rizikom (T1-2a, PSA < 10 ng/mL i Gleasonov zbroj 6 ili manje).⁶

Aktivno je praćenje alternativa aktivnom liječenju u bolesnika s:

- očekivanim trajanjem života dužim od 20 godina i vrlo niskim rizikom (T1c, nalazom tumora u samo jednom ili dva cilindra sa zahvaćenosti do 50% volumena cilindra, PSA < 10 ng/mL, vrijeme udvostručenja PSA duže od 3 godine ili PSA-gustoća manja od 0,15 ng/mL/g i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- očekivanim trajanjem života dužim od 10 godina i niskim rizikom (T1-2a, PSA < 10 ng/mL i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- očekivanim trajanjem života kraćim od 10 godina i srednjim rizikom (T2b-c ili PSA 10–20 ng/mL ili Gleasonov zbroj 7).⁶

U aktivno praćenih bolesnika liječenju se pristupa u slučaju skraćenja vremena udvostručenja na manje od 3 godine, PSA-gustoće veće od 0,15 ng/mL/g, promjene Gleasonova zbroja na vrijednost iznad 6, većeg broja tumorski zahvaćenih cilindara ili većeg volumena tumorske zahvaćenosti u pojedinim cilindrima.^{4,6}

Preporučeno liječenje klinički lokaliziranog raka prostate (T1, T2, T3a)

Aktivno je liječenje indicirano u bolesnika u kojih nije opravdano aktivno praćenje ili pozorno čekanje te u bolesnika na aktivnom praćenju ili pozornom čekanju u kojih je došlo do takvih promjena nalaza zbog kojih je potrebno aktivno liječenje.

Radioterapija i radikalna prostatektomija ravnopravni su postupci u radikalnom liječenju bolesnika. Nema dokaza visoke kvalitetne razine koji bi dali prednost jednom od ovih postupaka. Odabir liječenja valja temeljiti na komorbiditetu te raspraviti s bolesnikom prednostima i nedostacima terapijskih postupaka s obzirom na njihovo trajanje, mogućnost provedbe i očekivane komplikacije.⁸

Radikalna prostatektomija uključuje odstranjenje cijele prostate između uretre i mokraćnog mjehura i resekciju sjemenskih mjehurića zajedno s dostatnim okolnim tkivom kako bi se osigurao tumorski negativan reseksijski rub.³

Radikalna prostatektomija indicirana je u bolesnika s očekivanim trajanjem života dužim od 10 godina.⁶

- retropubična prostatektomija uz očuvanje živčanog spleta (u slučaju postojanja erektilne funkcije) u bolesnika s vrlo niskim i niskim rizikom i nalazom do jednog tumorski zahvaćenog cilindra iz barem jednog režnja;³
- retropubična prostatektomija uz očuvanje živčanog spleta (ako postoji erektilna funkcija) u bolesnika s T1c-2b, Gleasonovim zbrojem manjim od 8 i nalazom do jednog tumorski zahvaćenog cilindra iz barem jednog režnja i ako je rizik od tumorski pozitivnih limfnih čvorova manji od 5%;^{3,9}
- retropubična prostatektomija u ostalih bolesnika ako je rizik od tumorski pozitivnih limfnih čvorova manji od 5%;^{3,9}
- retropubična prostatektomija s proširenom zdjelničnom limfadenektomijom u bolesnika u kojih je rizik od tumorski pozitivnih limfnih čvorova veći od 5%: odstraniti minimalno 20 limfnih čvorova, i to uz vanjsku ilijakalnu venu i arteriju, medijalno i lateralno od unutarnje ilijakalne arterije u opturatornoj jami te, eventualno, uz zajedničke ilijakalne žile do križanja s ureterom;^{3,9,10}
- u bolesnika s ograničenim T3a-stadijem bolesti razmotriti retropubičnu prostatektomiju s proširenom zdjelničnom limfadenektomijom: odstraniti minimalno 20 limfnih čvorova, i to uz vanjsku ilijakalnu venu i arteriju, medijalno i lateralno od unutarnje ilijakalne arterije u opturatornoj jami te, eventualno, uz zajedničke ilijakalne žile do križanja s ureterom.^{3,10}

Radikalno zračenje prostate u bolesnika s vrlo niskim, niskim ili srednjim rizikom, sa zračenjem ili bez zračenja sjemenskih mjehurića i zdjelčnih limfnih čvorova na osnovi nomogramskog rizika od zahvaćenosti (značajan rizik veći od 15%, <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>); zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. U bolesnika srednje velikog rizika doza se može povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili višim.^{4,6,11,12}

Radikalno zračenje prostate u bolesnika s visokim rizikom sa zračenjem kaudalnih 1–2 cm sjemenskih mjehurića te sa zračenjem zdjelčnih limfnih čvorova na osnovi nomo-

gramskog rizika zahvaćenosti (značajan rizik veći od 15%, <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>); zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. Doza se može povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili višim.^{4,6,11,12}

Neoadjuvantno, konkomitantno i adjuvantno liječenje:

- u bolesnika nakon prostatektomije s tumorski zahvaćenim zdjelničnim limfnim čvorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat, počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna; valja razmotriti adjuvantno zračenje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjelčne limfne čvorove u dozi od 50 Gy i na ležište prostate, s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 64 Gy;^{4,6,13–17}
- u bolesnika mlađih od 70 godina nakon prostatektomije s tumorski pozitivnim reseksijskim rubom (R1) indicirano je adjuvantno zračenje ležišta prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega aplikacijom 64 Gy u 32 frakcije ili 52,6 Gy u 20 frakcija; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT); u bolesnika starijih od 70 godina s tumorski pozitivnim reseksijskim rubom i u onih u kojih se bolest proširila izvan prostate (pT3-4) i tumorski negativnim reseksijskim rubom može se razmotriti isti postupak;^{4,6,17–20}
- u radikalno zračenih bolesnika sa srednjim rizikom od recidiva može se razmotriti primjena 6-mjesečne neoadjuvantne, konkomitantne ili adjuvantne hormonske terapije LH-RH-agonistima uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja;⁶
- u radikalno zračenih bolesnika s Gleasonovim gradusom 8–10 i/ili PSA > 20 ng/mL indicirana je primjena neoadjuvantne, konkomitantne ili adjuvantne hormonske terapije LH-RH-agonistima tijekom barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja;^{3,4,6,21,22} u bolesnika u stadiju T3a može se umjesto LH-RH-agonista primijeniti bikalutamid 150 mg tijekom barem 24 mjeseca.²³

Preporučeno liječenje klinički lokalno uznapredovalog raka prostate (T3b, T4)

Radikalno zračenje prostate sa zračenjem cijelih sjemenskih mjehurića te sa zračenjem zdjelčnih limfnih čvorova na osnovi nomogramskog rizika zahvaćenosti (značajan rizik veći od 15%, zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom barem 74 Gy na prostatu. Doza se može povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy

* Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode odobrila je bikalutamid u bolesnika s uznapredovalim rakom prostate, a na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje odobren je samo za metastatsku bolest.

ili višim^{4,6,11,12} U svih zračenih bolesnika indicirana je neoadjuvantna, konkomitantna ili adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima tijekom barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja ili monoterapijom bikalutamidom 150 mg tijekom barem 24 mjeseca.^{3,4,6,21-23}

U bolesnika s nefiksiranom prostatom valja razmotriti retropubičnu prostatektomiju s proširenom zdjeličnom limfadenektomijom.^{4,6,17} Nakon prostatektomije u bolesnika mlađih od 70 godina s tumorski pozitivnim reseksijskim rubom (R1) indicirano je adjuvantno zračenje ležišta prostate i sjemenskih mjehurića aplikacijom 64 Gy u 32 frakcije ili 52,6 Gy u 20 frakcija; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT). U bolesnika starijih od 70 godina s tumorski pozitivnim reseksijskim rubom i u onih u kojih se bolest proširila izvan prostate (pT3-4) i tumorski negativnim reseksijskim rubom može se razmotriti isti postupak.^{4,6,17,19,20}

U bolesnika nakon prostatektomije s tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna. Valja razmotriti adjuvantno zračenje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjelične limfne čvorove u dozi od 50 Gy i na ležište prostate, s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 64 Gy.^{4,6,13-17}

U simptomatskih bolesnika koji su neprikladni za radikalno lokalno liječenje indicirana je hormonska terapija za metastatsku bolest ili intermitentna hormonska terapija (LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom* tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,24-26}

U asimptomatskih bolesnika s očekivanim trajanjem života kraćim od 5 godina u kojih je PSA > 50 ng/mL ili je vrijeme udvostručenja PSA kraće od 12 mjeseci, indicirana je hormonska terapija za metastatsku bolest ili intermitentna hormonska terapija (LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom* tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,24-26}

Preporučeno liječenje klinički regionalno proširenog raka prostate (N1)

Radikalno zračenje prostate sa zračenjem kaudalnih 1–2 cm sjemenskih mjehurića ako nisu zahvaćeni, odnosno cijelih sjemenskih mjehurića u stadiju T3b te sa zračenjem zdjeličnih limfnih čvorova; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na zdjelične limfne čvorove u dozi od 50 do 60 Gy i na prostatu u dozi od barem 74 Gy. Doza na prostatu može se povisiti do 81 Gy uz nužnost primjene slikovno vođene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili višim.^{4,6,11,12} U svih zračenih bolesnika indicirana je neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima tijekom ba-

rem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zračenja ili monoterapijom bikalutamidom 150 mg tijekom barem 24 mjeseca.^{4,6,17,21-23}

Retropubična prostatektomija s proširenom zdjeličnom limfadenektomijom.^{4,13,15,17} U bolesnika s tumorski zahvaćenim zdjeličnim limfnim čvorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat počevši od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna. Valja razmotriti adjuvantno zračenje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjelične limfne čvorove u dozi od 50 Gy i na ležište prostate, s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega u dozi od 64 Gy.^{4,6,14,16,17}

U bolesnika neprikladnih za radikalno lokalno liječenje indicirana je hormonska terapija: hormonska terapija za metastatsku bolest, intermitentna hormonska terapija (LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,17,24-26}

Praćenje bolesnika nakon radikalnoga lokoregionalnog liječenja

Vrijednost PSA određuje se 6 tjedana nakon radikalne prostatektomije te tada valja biti nemjerljiva, odnosno niža od 0,2 ng/mL.²⁷ Vrijednosti PSA veće od 0,2 ng/mL označavaju biokemijsku ostatnu bolest.

Nakon radioterapije bilježi se pad PSA i tijekom 3 godine. Nadir PSA manji od 0,5 ng/mL prognostički je povoljan.²⁸

U praćenju valja određivati:

- PSA u serumu svakih 6 mjeseci tijekom 5 godina, a zatim jedanput na godinu;
- digitorektalni pregled prostate jedanput na godinu.^{3,6,17}

Nije opravdano rutinsko provođenje funkcionalne i slikovne dijagnostičke obrade: scintigrafija kostiju, CT ili MR abdomena i zdjelice, rendgenogram pluća, FCH-PET/CT: pretrage valja činiti u slučaju pojave simptoma ili na osnovi biokemijskih i hematoloških nalaza.⁶

Nakon radioterapije nije opravdana biopsija prostate osim ako se na osnovi nalaza ne donosi terapijska odluka.¹⁷

Nakon kirurškog liječenja biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA na vrijednost iznad 0,2 ng/mL u dva navrata, a bez ostalih znakova bolesti.²⁹

Nakon radikalne radioterapije biokemijskim povratom bolesti označava se rast PSA za više od 2 ng/mL u odnosu na najnižu zabilježenu vrijednost PSA (nadir PSA), a bez ostalih znakova bolesti.³⁰

Preporučeno liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti ili ostatne bolesti nakon prostatektomije

Odluka o liječenju nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti:

- u bolesnika s biokemijski ostatnom bolesti valja učiniti FCH-PET/CT ako je vrijednost PSA >1 ng/mL;⁴
- u bolesnika s povratom bolesti i PSA < 1 ng/mL, Gleasonovim zbrojem manjim od 7 i vremenom udvostručenja PSA dužim od 15 mjeseci valja učiniti fizički pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske

pretrage krvi; dodatna slikovna obrada u odsutnosti simptoma ili patološkog nalaza laboratorijske obrade nije nužna;⁴

- u ostalih bolesnika s povratom bolesti valja učiniti fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, rendgenogram srca i pluća, scintigrafiju kostiju, CT abdomena i zdjelice; u slučaju urednih nalaza i PSA > 1 ng/mL indiciran je FCH-PET/CT.⁴

U bolesnika bez dokaza metastatske bolesti indicirana je spasonosna (*salvage*) radioterapija ležišta prostate s ležištem sjemenskih mjehurića ili bez njega aplikacijom doze od 66 do 70 Gy; zračenje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT).^{4,6} Alternativa *salvage* radioterapiji jest praćenje bolesnika, i to onih s Gleasonovim zbrojem < 7, recidivom koji je nastupio dulje od 2 godine nakon prostatektomije i vremenom udvostručenja PSA dužim od 10 mjeseci.^{6,17,31}

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

Preporučeno liječenje zbog biokemijskog povrata bolesti nakon radioterapije

Odluka o liječenju nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti: valja obaviti fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, razmotriti rendgenogram srca i pluća, scintigrafiju kostiju, CT abdomena i zdjelice; u slučaju urednih nalaza i PSA > 1 ng/mL indiciran je kolin-PET/CT.⁴

Spasonosna (*salvage*) prostatektomija indicirana je u bolesnika bez dokaza metastatske bolesti, s lokalnim recidivom dokazanim biopsijom, s T2-bolesti, Gleasonovim zbrojem < 7, PSA < 10 ng/mL i očekivanim trajanjem života dužim od 10 godina.^{4,6,17} Spasonosna prostatektomija praćena je velikom učestalosti komplikacija te ju valja provoditi jedino u centrima s velikim iskustvom.

Liječenje nije potrebno u bolesnika bez objektivnih znakova bolesti, s vremenom udvostručenja PSA dužim od 12 mjeseci.⁴

U ostalih bolesnika indicirana je bilateralna orhidektomija ili kontinuirana primjena LH-RH-agonista ili intermitentna hormonska terapija, i to: LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom* tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 0,5 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 4 ng/mL.^{4,17,32}

Preporučeno liječenje metastatske bolesti ovisne o kastraciji (M1)

I. linija hormonske terapije:

- potpuna androgena blokada: bilateralna orhidektomija ili kontinuirana primjena LH-RH-agonista i flutamid ili bikalutamid; prema nekim smjernicama totalna androgena blokada nema prednosti pred samom androgenom deprivacijom;^{4,33,34}
- u bolesnika s opsežnim smetnjama uz kontinuiranu androgenu deprivaciju može se razmotriti intermitentna hormonska terapija: LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slučaju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti kliničke progresije; ponovno uvođenje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL.^{4,17}

II. linija hormonske terapije:

- u bolesnika na potpunoj androgenoj blokadi: ukidanje antiandrogena te ocjena učinka određivanjem PSA, i to

4 tjedna (flutamid), odnosno 6 tjedana (bikalutamid) nakon ukidanja;

- u bolesnika samo na kastracijskoj terapiji: uvođenje antiandrogena (bikalutamida ili flutamida) i ocjena učinka nakon 6–8 tjedana.^{4,6,17}

U bolesnika s kliničkom ili radiološkom progresijom bolesti, a bez rasta PSA indicirana je biopsija presadnice ili rebiopsija prostate; u slučaju nalaza neuroendokrinog raka prostate indicirana je kemoterapija cisplatinom i etopozidom.⁶

Preporučeno liječenje raka prostate rezistentnog na kastraciju (povrat bolesti ili M1)

Bolest rezistentna na kastraciju definirana je progresijom bolesti s rastom PSA ili bez njega. Porastom PSA smatraju se tri uzastopna rasta PSA 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 nakon II. linije hormonske terapije uz kastracijske vrijednosti testosterona (1,7 nmol/L).¹⁷

U svih bolesnika s rakom prostate rezistentnim na kastraciju nužna je kontinuirana androgena deprivacija.^{4,6}

U asimptomatskih bolesnika bez objektivnih znakova bolesti (samo nalaz PSA) ili samo s lokalnom bolesti valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.⁴

Simptomatske bolesnike samo s lokalnom bolesti valja liječiti kao bolesnike s metastatskom bolesti.⁴

U bolesnika s metastatskom bolesti indicirana je:

– I. linija terapije:

- u simptomatskih bolesnika, posebice s jače izraženim simptomima te u asimptomatskih bolesnika s visceralnim presadnicama valja primijeniti docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,35,36}
- u asimptomatskih bolesnika, u bolesnika s blažim simptomima ili onih koji nisu primjereni za kemoterapiju valja primijeniti abirateron** i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{6,37}
- ako abirateron** nije raspoloživ, u asimptomatskih bolesnika bez visceralnih presadnica ili u bolesnika koji nisu primjereni za kemoterapiju valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.^{4,6}

– II. linija terapije:

- nakon terapije docetakselom:
 - u bolesnika koji su odgovorili na docetaksel i u kojih je progresija nastupila duže od 6 mjeseci nakon terapije docetakselom ponovno primijeniti docetaksel i prednizon uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17}

** U ovoj indikaciji Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode nije odobrila upotrebu abiraterona; odobrile su ga *European Medicines Agency* i *Food and Drug Administration*.

- abirateron*** i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,38}
- enzalutamid**** do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{39,40}
- kabazitaksel***** do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,41}
- radij-223***** u bolesnika sa simptomatskim koštanim metastazama; međutim, radij-223 ne preporučuje se kod bolesnika koji uz koštane imaju i visceralne metastaze ili ako se pacijentu reintroducira terapija docetakselom ili druga spasonosna kemoterapija; kliničari moraju pratiti upute o hematološkoj evaluaciji prije svake iv. aplikacije lijeka;⁴²
- ako abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspoloživi, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,37-43}
- ako abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspoloživi, a mitoksantron je kontraindiciran te u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6}
- u bolesnika koji nisu primjereni za kemoterapiju valja razmotriti nastavak hormonske terapije: zamjena antiandrogena, primjena antiandrogena u visokoj dozi (bikalutamid 150 mg), primjena estramustin-fosfata, primjena prednizona.^{4,6}
- nakon terapije abirateronom:
 - docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,35,36}
- nakon terapije docetakselom:
 - kabazitaksel do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,41}
 - ako kabazitaksel nije raspoloživ, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili

neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6,17,43,44}

- ako kabazitaksel nije raspoloživ, a mitoksantron je kontraindiciran, valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru;^{4,6}
- u bolesnika s narušenom bubrežnom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min) valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti uz ocjenu učinka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na kliničkom i radiološkom odgovoru.^{4,6}

U bolesnika s koštanim presadnicama, klirensom kreatinina višim od 30 mL/min i bez hipokalcemije valja uvesti zolendronat.^{4,6,17,45} Uz zolendronat potrebno je propisati vitamin D i pripravke kalcija.⁴

Palijativna radioterapija:

- u bolesnika s bolnim koštanim presadnicama jednokratno 8 Gy;^{46,47}
- u bolesnika s moždanim presadnicama 20 Gy u 5 frakcija; zračenje cijelog mozga bez prethodnoga kirurškog odstranjenja presadnice ili uza nj;⁴⁴
- palijativna radioterapija lokalno uznapredovale simptomatske bolesti, 30–39 Gy u 10–13 frakcija;⁴⁷
- palijativna radioterapija kompresije ledne moždine, jednokratno 8 Gy uz očekivano trajanje života do 6 mjeseci i 30 Gy u 10 frakcija uz očekivano trajanje života duže od 6 mjeseci.⁴⁸

Praćenje bolesnika s metastatskom bolesti

PSA u serumu svaka 3–6 mjeseci.

Fizikalni pregled i digitorektalni pregled prostate svaka 3–6 mjeseci.

Ostala dijagnostička obrada u skladu sa simptomima i nalazom.⁶

LITERATURA

1. Incidencija raka u Hrvatskoj 2010. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten 2012;35.
2. Kuliš T, Krhen I, Kaštelan Ž i sur. Trends in prostate cancer incidence and mortality in Croatia, 1988–2008. *Croat Med J* 2012;58:109–14.
3. Heidenreich A, Bellmunt J, Bolla M i sur. European Association of Urology. EAU guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and treatment of clinically localised disease. *Eur Urol* 2011;59(1):61–71.
4. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi F, Kataja K & Panel Members. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;00:1–22.
5. Merrimen JL, Jones G, Walker D i sur. Multifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia is a significant risk factor for prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2009;182:485–90.
6. xxx. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer, V 1.2013: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf. Pristupljeno: 1. 3. 2013.
7. *The Royal College of Radiologists*. iRefer: Making the best use of clinical radiology. London: The Royal College of Radiologists; 2012.
8. xxx. Consensus statement: the management of clinically localized prostate cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel. *NCI Monogr* 1988;7:3–6.
9. Briganti A, Larcher A, Abdollah F i sur. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. *Eur Urol* 2012;61:480–7.
10. Weingartner K, Ramaswamy A, Bittinger A i sur. Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and implications for the clinic. *J Urol* 1996;156:1959–71.
11. 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:

*** Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode u ovoj je indikaciji odobrila abirateron, a nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

**** Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode u ovoj je indikaciji odobrila enzalutamid, a nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

***** Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode u ovoj je indikaciji odobrila kabazitaksel, a nije na listi Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje.

***** U ovoj indikaciji Hrvatska agencija za lijekove i medicinske proizvode nije odobrila upotrebu radija-223; odobrio ga je *Food and Drug Administration*.

- 2010 consensus guidelines for definitive external beam radiotherapy for prostate carcinoma. *J Med Imag Rad Oncol* 2010;54:513–25.
12. *Viani GA, da Silva LG, Stefano EJ.* High-dose conformal radiotherapy reduces prostate cancer-specific mortality: results of a meta-analysis. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2012;83:619–25.
 13. *Engel J, Bastian PJ, Baur H i sur.* Survival benefit of radical prostatectomy in lymph node-positive patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2010;57:754–61.
 14. *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.
 15. *Verhagen PC, Schröder FH, Collette L i sur.* Does local treatment of the prostate in advanced and/or lymph node metastatic disease improve efficacy of androgen-deprivation therapy? A systematic review. *Eur Urol* 2010; 58:261–9.
 16. *Da Pozzo LF, Cozzarini C, Briganti A i sur.* Long-term follow-up of patients with prostate cancer and nodal metastasis treated by pelvic lymphadenopathy and radical prostatectomy: the positive impact of adjuvant radiotherapy. *Eur Urol* 2009;55:1003–11.
 17. *Mottet N, Bellmunt J, Bolla M i sur.* EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572–83.
 18. *Wiegel T, Botke 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.
 19. *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 follow-up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956–62.
 20. *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.
 21. *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.
 22. *Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM i sur.* Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012;12:54.
 23. *See WA, Tyrrell CJ.* The addition of bicalutamide 150 mg to radiotherapy significantly improves overall survival in men with locally advanced prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006;132:57–16.
 24. *Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P i sur.* Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269–77.
 25. *Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M i sur.* The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187:2074–81.
 26. *Wirth M, Tyrrell C, Delaere K i sur; 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists' Group.* Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005;8:194–200.
 27. *Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE i sur.* Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II. Radical prostatectomy treated patients. *J Urol* 1989;141:1076–83.
 28. *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 Rad Oncol Biol Phys* 2006;64:1140–50.
 29. *Nelson JB, Lepor H.* Prostate cancer: radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2003;30:703–23.
 30. *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 Rad Oncol Biol Phys* 2006; 65:965–974.
 31. *Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA i sur.* Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591–7.
 32. *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.
 33. *Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED i sur.* Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;8:1036–42.
 34. *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group.* Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000;355:1491–98.
 35. *Tannock IF, de Wit R, Berry WR i sur.* Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502–12.
 36. *Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH i sur.* Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513–20.
 37. *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.
 38. *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.
 39. *Scher HI, Fizazi K, Saad F i sur.* Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367: 1187–97.
 40. *Food and Drug Administration.* Enzalutamide label information. 2012
 41. *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.
 42. *Parker C, Nilsson S, Heinrich D i sur.* Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
 43. *Tannock IF, Osoba D, Stockler MR i sur.* Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756–64.
 44. *Kantoff PW, Halabi S, Conaway M i sur.* Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506–13.
 45. *Saad F, Gleason DM, Murray R i sur.* 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: 879–82.
 46. *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.
 47. *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.
 48. *Tsao MN, Lloyd N, Wong R i sur.* Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003869.

