

KLINI^KE UPUTE ZA DIJAGNOSTIKU, LIJE^ENJE I PRA] ENJE BOLESNIKA OBOLJELIH OD RAKA PROSTATE HRVATSKOGA ONKOLO[KOG DRU[TVA I HRVATSKOGA UROLO[KOG DRU[TVA HRVATSKOGA LIJE^NI^KOG ZBORA

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

MLADEN SOLARI], MISLAV GRGI], TOMISLAV OMR^EN, MARIJA PETKOVI],
ANA FRÖBE, NENAD BELAJ, ROBERT ZORICA, BO^O KRU[LIN, GORDANA \OR\EVI],
@ELJKO KA[TELAN, BORIS RU@], IVAN GILJA, IVAN KROLO, KATARINA VILOVI],
DAVOR LIBRENJAK, EDUARD VRDOLJAK, MARIJAN [ITUM,
RANKA [TERN PADOVAN, @ELJKO VOJNOVI] *

Deskriptori: Tumori prostate – dijagnoza, patologija, lije-enje; Smjernice; Hrvatska

Sa`etak. Adenokarcinom prostate druga je po u-estalosti zlo}udna neoplazija u mu{karaca u Republici Hrvatskoj. Klini-ki je -esto asimptomatski, a naj-e{e se otkriva na osnovi povi{enih vrijednosti PSA u serumu. Odluka o lije-enju donosi se na osnovi TNM-klasifikacije, Gleasonova gradusa (stupnja diferenciranosti) i vrijednosti PSA. Klini-ki lokalizirana bolest lije-i se vrlo uspje{no radikalnom prostatektomijom ili radikalnom radioterapijom s hormonskom terapijom ili bez nje. Klini-ki lokalno uznapredovala bolest naj-e{e se lije-i zdru`enom primjenom radikalne radioterapije i hormonske terapije. Metastatska bolest mo`e 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 klini-ke upute s ciljem standardizacije postupaka i kriterija postavljanja dijagnoze, lije-enja te pra}enja 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.

Lije- Vjesn 2013;135:298–305

Hrvatsko onkolo{ko dru{tvo u suradnji s Hrvatskim urolo{kim dru{tvom (stru-na dru{tva Hrvatskoga lije-ni-kog zbora) izradilo je smjernice za dijagnostiku, lije-enje i pra}enje bolesnika oboljelih od raka prostate. Smjernice su donesene konsenzusom, na temelju izlaganja i prijedloga pojedinih stru-njaka koji su ponajprije raspravljani unutar u`e radne skupine, a potom usugla{eni elektroni-kim putem unutar ve}e grupe autora i kona-no na simpoziju za urogenitalne tumore. Sve su preporuke razine 2A, osim ako nije izri-ito druga-ije navedeno uz pojedinu preporuku. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta. Cilj je smjernica standardizacija, izjedna-avanje i optimalizacija dijagnostike, lije-enja i pra}enja bolesnika oboljelih od raka prostate koja }e dovesti do pobolj{anja kvalitete zdravstvene za{tite ovih bolesnika.

Inicijalni plan lije-enja bolesnika s rakom prostate treba donijeti multidisciplinarni tim koji se mora sastojati od urologa, radiologa, patologa i onkologa.

Lije-enje se mo`e zapo-eti i bez sastanka multidisciplinarnog tima samo u hitnim stanjima.

Incidencija i mortalitet

Incidencija raka prostate u Hrvatskoj iznosila je 83,8 na 100.000 mu{karaca u 2010. godini, a zabilje`eno je ukupno 1786 novooboljelih.¹ Godine 2008. mortalitet od raka pro-

* Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Zagrebu, KBC Zagreb, Zagreb (dr. sc. Mladen Solari), dr. med.; prim. mr. sc. Mislav Grgi), dr. med.; prof. dr. sc. @eljko Ka{telan, dr. med.; prof. dr. sc. Ranka [tern Padovan, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Splitu, KBC Split, Split (doc. dr. sc. Tomislav Omr-en, dr. med.; prof. dr. sc. Katarina Vilovi), dr. med.; dr. sc. Davor Librenjak, dr. med.; prof. dr. sc. Eduard Vrdoljak, dr. med.; doc. dr. sc. Marijan [itum, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Rijeci, KBC Rijeka, Rijeka (prof. dr. sc. Marija Petkovi), dr. med.; doc. dr. sc. Gordana \or{evi}, dr. med.), KBC »Sestre milosrdnice«, Zagreb (doc. dr. sc. Ana Fröbe, dr. med.; dr. sc. Robert Zorica, dr. med.; prof. dr. sc. Bo`o Kru{lin, dr. med.; prof. dr. sc. Boris Ru`i), dr. med.; prof. dr. sc. Ivan Krolo, dr. med.), Medicinski fakultet Sveu-ili{ta u Osijeku, KBC Osijek, Osijek (Nenad Belaj, dr. med.), Klini-ka bolnica »Sv. Duh«, Zagreb (prof. dr. sc. Ivan Gilja, dr. med.), Op}a bolnica Vara`din, Vara`din (@eljko Vojnovi), dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. E. Vrdoljak, u ime Hrvatskoga onkolo{kog dru{tva, Centar za onkologiju, KBC Split, Spin-i}eva 1, 21000 Split; e-mail: eduard.vrdoljak@st.t-com.hr

Primljeno 28. svibnja 2013., prihva}eno 30. rujna 2013.

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

Dijagnoza

Patohistolo{ka potvrda bolesti, nakon transrektalne biopsije prostate iglom vo|enom ultrazvukom ili nakon transuretralne resekcije prostate ili prostatektomije.³

Probir

Provo|enje probira u asimptomatskih mu{karaca nije opravdano.⁴

Mu{karcima starijim od 50 godina te mu{karcima s pozitivnom obiteljskom anamnezom starijim od 45 godina treba biti omogu}eno odre|ivanje prostatnog specifi-nog antigena (PSA) u serumu, a u svrhu ranog otkrivanja raka prostate. Najve}a se korist o-ekuje u dobnoj skupini od 50 do 70 godina. Odre|ivanje PSA u asimptomatskih se mu{karaca starijih od 75 godina ne preporu-uje.⁴

Indikacije za biopsiju prostate (barem 8 cilindara)³

Sumnjiv nalaz digitorektalnog pregleda.

Povi}ene 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, me|utim, 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 povi}en ili rast PSA.

Prija{nji nalaz visokog PIN-a (intraepitelna prostatna neoplazija).

Prija{nji nalaz ASAP-a (atipi-na sitnoacinarna proliferacija, *Atypical Small Acinar Proliferation*) u prethodnoj biopsiji.^{3,5}

Indikacije za daljnje biopsije prostate – ciljane biopsija uz prethodni MR prostate ili saturacijska biopsija (vi}e od 20 cilindara)

Klini-ka sumnja na postojanje raka prostate.^{3,5}

Patologija

Patohistolo{ki opis nakon transuretralne resekcije prostate treba sadr`avati: patolo{ku dijagnozu, primarni i sekundarni Gleasonov stupanj, Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), postotni udio zauzetosti materijala tumorom, patolo{ku T-kategoriju (pT) (tablica 2).

Patohistolo{ki opis nakon biopsije prostate treba sadr`avati patolo{ku 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 mo`e 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>Klini-ki (T)/Clinical (T)</i>	
Tx	primarni se tumor ne mo`e otkriti/Primary tumor cannot be found
T0	nema znakova primarnog tumora/No evidence of primary tumor
T1	klini-ki neprimjetan tumor bilo palpacijom ili slikovnim dijagnosti-kim pretragama /Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a	slu-ajni nalaz tumora u 5% reseciranog tkiva ili manje/Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	slu-ajni nalaz tumora u vi}e od 5% reseciranog tkiva/Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	tumor dijagnosticiran biopsijom iglom (zbog povi}ene vrijednosti PSA)/Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)
T2	tumor je ograni-en na prostatu*/Tumor confined within prostate*
T2a	tumor obuhva}a polovinu jednog re`nja ili manje /Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	tumor obuhva}a vi}e od polovine jednog re`nja, ali ne oba re`nja /Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	tumor obuhva}a oba re`nja/Tumor involves both lobes
T3	tumor pro{iren izvan kapsule prostate** /Tumor extends through the prostate capsule**
T3a	izvankapsularna pro{irenost (jednostrana ili obostrana) /Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	tumor pro{iren na sjemenske mjehuri}e /Tumor invades the seminal vesicle(s)
T4	tumor fiksiran ili pro{iren na okolne strukture osim sjemenskih mjehuri}a: mokraćni mjehur, mi{i}e levatore i /ili zdjeli-ne zidove /Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder, levator muscles, and/or pelvic wall
<i>Patolo{ki (pT)/Pathologic (pT)***</i>	
pT2	tumor je ograni-en na prostatu/Organ confined
T2a	unilateralan, tumor obuhva}a polovinu jednog re`nja ili manje /Unilateral, involving one-half of one lobe or less
T2b	unilateralan, tumor obuhva}a vi}e od polovine jednog re`nja, ali ne oba re`nja/Unilateral, involving more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	bilateralna bolest/Bilateral disease
pT3	izvanprostatno {irenje/Extraprostatic extension
T3a	izvanprostatno {irenje ili mikroskopska infiltracija vrata mjehura****/Extraprostatic extension or microscopic invasion of the bladder neck****
T3b	infiltracija sjemenskih mjehuri}a/Seminal vesicle invasion
pT4	infiltracija mjehura, rektuma/Invasion of bladder rectum.
Regionalni limfni -vorovi/Regional Lymph Nodes	
<i>Klini-ki (N)/Clinical (N)</i>	
Nx	prisutnost metastaza u regionalnim limfnim -vorovima ne mo`e se utvrditi/Regional lymph nodes metastases were not assessed
N0	nema metastaza u regionalnim limfnim -vorovima /No regional lymph node metastasis
N1	metastaze u regionalnim limfnim -vorovima /Metastases in regional lymph node(s)
<i>Patolo{ki (pN)/Pathologic (N)</i>	
Nx	regionalni limfni -vorovi nisu pregledani /Regional lymph nodes not sampled
N0	nema pozitivnih regionalnih limfnih -vorova/No positive regional nodes
N1	metastaze u regionalnim limfnim -vorovima. /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 -vorovima/Non-regional lymph node(s)
M1b	u kosti(t)/Bone(s)
M1c	u ostala sjela s ko{tanim metastazama ili bez njih /Other site(s) with or without bone disease

* tumor na|en biopsijom u jednom ili oba re`nja, ali je nepalpabilan ili se ne mo`e vizualizirati dijagnosti-kim 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 patolo{ka T1c-klasifikacija./There is no pathologic T1c classification.

**** Pozitivan kirur{ki rub treba biti obilje`en oznakom R1 (ostatna mikroskopska bolest)/Positive surgical margin should be indicated by R1 descriptor (residual microscopic disease).

***** kad je prisutno vi}e sjela presadnica, klasificira se prema onom u kojem su presadnice najra{irenije/When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used.

stupanj (minimalni Gleasonov stupanj pri biopsiji mo`e biti 3), Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), broj pregledanih cilindara s precizno navedenim polo`ajem u prostati, broj zahva}enih cilindara, duljinu pojedinih cilindara i postotak zahva}enosti pojedinih cilindara karcinomom.

Patohistolo{ki opis nakon prostatektomije sa zdjeli-nom limfadenektomijom ili bez nje treba sadr`avati: patolo{ku dijagnozu, Gleasonov primarni, sekundarni i tercijarni stupanj, Gleasonov zbroj, stupanj diferenciranosti (tablica 1), postojanje limfovaskularne invazije, zonalni smje{taj tumora u prostati s postotnim udjelom zauzetosti prostate, status kapsule (eventualni proboj u kapsulu i kroz nju s lokacijom), nalaz sjemenskih mjehuri}a, nalaz resekcijskog ruba i smje{taj eventualno tumorski pozitivnoga resekcijskog ruba, broj i smje{taj pregledanih limfnih -vorova, broj i smje{taj zahva}enih limfnih -vorova, postojanje limfokapilarne i perineuralne invazije, nazo-nost PIN-a, patolo{ku T i N-kategoriju (pTpN) (tablica 2).^{3,6,7}

Dijagnosti-ki postupci u bolesnika s rakom prostate

Dijagnosti-ki postupci za postavljanje dijagnoze i procjenu stupnja pro{irenosti bolesti:

- anamneza;
- klini-ki pregled uz obvezno odre|ivanje lokalnog stadija bolesti na osnovi digitorektalnog pregleda (DRP);
- PSA u serumu;
- kompletna krvna slika i biokemijske pretrage krvi;
- rendgenogram srca i plu}a 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 povi}ena ili postoji bolnost u kostima;
- CT zdjelice ili MR zdjelice ako je T3-4 ili je rizik od zahva}enosti limfnih -vorova ve}i od 10%; CT zdjelice nije koristan za otkrivanje odnosno procjenu lokalne pro{irenosti primarnog tumora prostate odnosno lokalnog povrata bolesti, nego samo za pro{irenost bolesti u limfne -vorove 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

Odre|ivanje klini-kog stadija bolesti i razvrstavanje u prognosti-ku skupinu

Odre|ivanje stadija bolesti prema TNM-klasifikaciji (tablica 2).⁶ Klini-ka TNM-klasifikacija temelji se na digitorektalnom pregledu i slikovnoj dijagnostici.

Bolesnike valja razvrstati u prognosti-ku 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:

- pozorno -ekanje (*watchful waiting*);
- aktivno pra}enje (*active surveillance*);
- aktivno lije-enje.

Tablica 3. Rizi-ne skupine raka prostate
Table 3. Recurrence Risk for Prostate Cancer

Rizi-na skupina/Recurrence risk	
<i>Klini-ki lokalizirana bolest/Clinically Localized Disease</i>	
Vrlo niski rizik /Very Low Risk	T1c i Gleasonov zbroj ≤ 6 i PSA <10 ng/mL i manje od 3 cilindra pozitivna i $\leq 50\%$ raka u bilo kojem cilindru i PSA-gusto}a <0,15 ng/mL/g T1c and Gleason score ≤ 6 and PSA <10 ng/mL and few than 3 prostate cores positive and $\leq 50\%$ care in any core and PSA »density« <0.15 ng/mL/g
Niski rizik /Low Risk	T1-T2a i Gleasonov zbroj ≤ 6 and PSA <10 ng/mL T1-T2a and Gleason score ≤ 6 and PSA <10 ng/mL
Srednji rizik /Intermediate Risk	T2b-T2c ili Gleasonov zbroj 7 ili PSA 10-20 ng/mL T2b-T2c or Gleason score 7 or PSA 10-20 ng/mL
Visoki rizik /High Risk	T3a ili Gleasonov zbroj 8-10 ili PSA >20 ng/mL T3a or Gleason score 8-10 or PSA >20 ng/mL
<i>Klini-ki 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 -ekanje mo`e se razmotriti u asimptomatskih bolesnika bez udaljenih metastaza s o-ekivanim trajanjem `ivota kra}im od 5 godina, PSA < 50 ng/mL i vremenom udvostru-enja PSA du`im od 12 mjeseci.⁴

Pozorno -ekanje podrazumijeva pra}enje bolesnika bez kontrolne dijagnosti-ke obrade do pojave simptoma.

Pri pozornom -ekanju lije-enju se pristupa ako se pojave simptomi.^{4,6}

Aktivno pra}enje podrazumijeva pra}enje bolesnika uz periodičnu kontrolnu dijagnosti-ku obradu te radikalni terapijski pristup u slu-aju progresije bolesti. Periodična dijagnosti-ka obrada uklju-uje:

- 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 pra}enje opravdano u bolesnika s:

- o-ekivanim trajanjem `ivota kra}im od 20 godina i vrlo niskim rizikom (T1c, nalaz tumora u samo jednom ili dva cilindra, zahva}enost do 50% volumena cilindra, PSA < 10 ng/mL, vrijeme udvostru-enja PSA du`e od 3 godine ili PSA-gusto}a manja od 0,15 ng/mL/g i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- o-ekivanim trajanjem `ivota kra}im od 10 godina i niskim rizikom (T1-2a, PSA < 10 ng/mL i Gleasonov zbroj 6 ili manje).⁶

Aktivno je pra}enje alternativa aktivnom lije-enju u bolesnika s:

- o-ekivanim trajanjem `ivota du`im od 20 godina i vrlo niskim rizikom (T1c, nalazom tumora u samo jednom ili dva cilindra sa zahva}enosti do 50% volumena cilindra, PSA < 10 ng/mL, vrijeme udvostru-enja PSA du`e od 3 godine ili PSA-gusto}a manja od 0,15 ng/mL/g i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- o-ekivanim trajanjem `ivota du`im od 10 godina i niskim rizikom (T1-2a, PSA < 10 ng/mL i Gleasonov zbroj 6 ili manje);
- o-ekivanim trajanjem `ivota kra}im od 10 godina i srednjim rizikom (T2b-c ili PSA 10-20 ng/mL ili Gleasonov zbroj 7).⁶

U aktivno pra}enih bolesnika lije-enju se pristupa u slu-aju skra}enja vremena udvostru-enja na manje od 3 godine, PSA-gusto}e ve}e od 0,15 ng/mL/g, promjene Gleasonova zbroja na vrijednost iznad 6, ve}eg broja tumorskih zahva}enih cilindara ili ve}eg volumena tumorske zahva}enosti u pojedinim cilindrima.^{4,6}

Preporu-eno lije-enje klini-ki lokaliziranog raka prostate (T1, T2, T3a)

Aktivno je lije-enje indicirano u bolesnika u kojih nije opravdano aktivno pra}enje ili pozorno -ekanje te u bolesnika na aktivnom pra}enju ili pozornom -ekanju u kojih je do{lo do takvih promjena nalaza zbog kojih je potrebno aktivno lije-enje.

Radioterapija i radikalna prostatektomija ravnopravni su postupci u radikalnom lije-enju bolesnika. Nema dokaza visoke kvalitetne razine koji bi dali prednost jednom od ovih postupaka. Odabir lije-enja valja temeljiti na komorbiditetu te raspraviti s bolesnikom prednostima i nedostacima terapijskih postupaka s obzirom na njihovo trajanje, mogu}nost provedbe i o-ekivane komplikacije.⁸

Radikalna prostatektomija uklju-uje odstranjenje cijele prostate izme|u uretre i mokra}nog mjehura i resekciju sjemenskih mjehuri}a zajedno s dostatnim okolnim tkivom kako bi se osigurao tumorski negativan reseksijski rub.³

Radikalna prostatektomija indicirana je u bolesnika s o-ekivanim trajanjem `ivota du`im od 10 godina:⁶

- retropubi-na prostatektomija uz o-uvanje `iv-anog spleta (u slu-aju postojanja erektilne funkcije) u bolesnika s vrlo niskim i niskim rizikom i nalazom do jednog tumorski zahva}enog cilindra iz barem jednog re`nja;³
- retropubi-na prostatektomija uz o-uvanje `iv-anog spleta (ako postoji erektilna funkcija) u bolesnika s T1c-2b, Gleasonovim zbrojem manjim od 8 i nalazom do jednog tumorski zahva}enog cilindra iz barem jednog re`nja i ako je rizik od tumorski pozitivnih limfnih -vorova manji od 5%;^{3,9}
- retropubi-na prostatektomija u ostalih bolesnika ako je rizik od tumorski pozitivnih limfnih -vorova manji od 5%;^{3,9}
- retropubi-na prostatektomija s pro{irenom zdjeli-nom limfadenektomijom u bolesnika u kojih je rizik od tumorski pozitivnih limfnih -vorova ve}i od 5%: odstraniti minimalno 20 limfnih -vorova, i to uz vanjsku ilijakalnu venu i arteriju, medijalno i lateralno od unutarne ilijakalne arterije u opturatornoj jami te, eventualno, uz zajedni-ke ilijakalne `ile do kri`nja s ureterom;^{3,9,10}
- u bolesnika s ograni-enim T3a-stadijem bolesti razmotriti retropubi-nu prostatektomiju s pro{irenom zdjeli-nom limfadenektomijom: odstraniti minimalno 20 limfnih -vorova, i to uz vanjsku ilijakalnu venu i arteriju, medijalno i lateralno od unutarne ilijakalne arterije u opturatornoj jami te, eventualno, uz zajedni-ke ilijakalne `ile do kri`nja s ureterom.^{3,10}

Radikalno zra-enje prostate u bolesnika s vrlo niskim, niskim ili srednjim rizikom, sa zra-enjem ili bez zra-enja sjemenskih mjehuri}a i zdjeli-nih limfnih -vorova na osnovi nomogramskog rizika od zahva}enosti (zna-ajan rizik ve}i od 15%, <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>); zra-enje 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 mo`e povisiti do 81 Gy uz nu`nost primjene slikovno vo|ene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili vi{im.^{4,6,11,12}

Radikalno zra-enje prostate u bolesnika s visokim rizikom sa zra-enjem kaudalnih 1-2 cm sjemenskih mjehuri}a te sa zra-enjem zdjeli-nih limfnih -vorova na osnovi nomogramskog rizika zahva}enosti (zna-ajan rizik ve}i od 15%, <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>); zra-enje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. Doza se mo`e povisiti do 81 Gy uz nu`nost primjene slikovno vo|ene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili vi{im.^{4,6,11,12}

gramskog rizika zahva}enosti (zna-ajan rizik ve}i od 15%, <http://www.mskcc.org/cancer-care/adult/prostate/prediction-tools>); zra-enje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. Doza se mo`e povisiti do 81 Gy uz nu`nost primjene slikovno vo|ene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili vi{im.^{4,6,11,12}

Neoadjuvantno, konkomitantno i adjuvantno lije-enje:

- u bolesnika nakon prostatektomije s tumorski zahva}enim zdjeli-nim limfnim -vorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat, po-ev{i od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna; valja razmotriti adjuvantno zra-enje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjeli-ne limfne -vorove u dozi od 50 Gy i na le`ite prostate, s le`item sjemenskih mjehuri}a ili bez njega u dozi od 64 Gy;^{4,6,13-17}
- u bolesnika mla|ih od 70 godina nakon prostatektomije s tumorski pozitivnim reseksijskim rubom (R1) indicirano je adjuvantno zra-enje le`ita prostate s le`item sjemenskih mjehuri}a ili bez njega aplikacijom 64 Gy u 32 frakcije ili 52,6 Gy u 20 frakcija; zra-enje 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 pro{irila izvan prostate (pT3-4) i tumorski negativnim reseksijskim rubom mo`e se razmotriti isti postupak;^{4,6,17-20}
- u radikalno zra-enih bolesnika sa srednjim rizikom od recidiva mo`e se razmotriti primjena 6-mjese-ke neoadjuvantne, konkomitantne i adjuvantne hormonske terapije LH-RH-agonistima uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat po-ev{i od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zra-enja;⁶
- u radikalno zra-enih bolesnika s Gleasonovim gradusom 8-10 i/ili PSA > 20 ng/mL indicirana je primjena neoadjuvantne, konkomitantne i adjuvantne hormonske terapije LH-RH-agonistima tijekom barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid* ili ciproteron acetat po-ev{i od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista do kraja zra-enja;^{3,4,6,21,22} u bolesnika u stadiju T3a mo`e se umjesto LH-RH-agonista primijeniti bikalutamid 150 mg tijekom barem 24 mjeseca.²³

Preporu-eno lije-enje klini-ki lokalno uznapređovalog raka prostate (T3b, T4)

Radikalno zra-enja prostate sa zra-enjem cijelih sjemenskih mjehuri}a te sa zra-enjem zdjeli-nih limfnih -vorova na osnovi nomogramskog rizika zahva}enosti (zna-ajan rizik ve}i od 15%, zra-enje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom od barem 74 Gy na prostatu. Doza se mo`e povisiti do 81 Gy uz nu`nost primjene slikovno vo|ene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili vi{im.^{4,6,11,12}

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

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

U bolesnika s nefeksiranom prostatom valja razmotriti retropubi-nu prostatektomiju s pro{irenim zdjeli-nom limfadenektomijom.^{4,6,17} Nakon prostatektomije u bolesnika mla|ih od 70 godina s tumorski pozitivnim resekcijskim rubom (R1) indicirano je adjuvantno zra-enje le`i{ta prostate i sjemenskih mjehuri}a aplikacijom 64 Gy u 32 frakcije ili 52,6 Gy u 20 frakcija; zra-enje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjeli-ne limfne -vorove u dozi od 50 Gy i na le`i{tem sjemenskih mjehuri}a ili bez njega u dozi od 64 Gy.^{4,6,13-17}

U bolesnika nakon prostatektomije s tumorski zahva}enim zdjeli-nim limfnim -vorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat po-ev{i od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna. Valja razmotriti adjuvantno zra-enje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjeli-ne limfne -vorove u dozi od 50 Gy i na le`i{te prostate, s le`i{tem sjemenskih mjehuri}a ili bez njega u dozi od 64 Gy.^{4,6,13-17}

U simptomatskih bolesnika koji su neprikladni za radikalno lokalno lije-enje 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 slu-aju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti klini-ke progresije; ponovno uvo|enje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,24-26}

U asimptomatskih bolesnika s o-ekivanim trajanjem `ivota kra}im od 5 godina u kojih je PSA > 50 ng/mL ili je vrijeme udvostru-enja PSA kra}e 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 slu-aju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti klini-ke progresije; ponovno uvo|enje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,24-26}

Preporu-eno lije-enje klini-ki regionalno pro{irenog raka prostate (N1)

Radikalno zra-enje prostate sa zra-enjem kaudalnih 1-2 cm sjemenskih mjehuri}a ako nisu zahva}eni, odnosno cijelih sjemenskih mjehuri}a u stadiju T3b te sa zra-enjem zdjeli-nih limfnih -vorova; zra-enje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na zdjeli-ne limfne -vorove u dozi od 50 do 60 Gy i na prostatu u dozi od barem 74 Gy. Doza na prostatu mo`e se povisiti do 81 Gy uz nu`nost primjene slikovno vo|ene radioterapije (IGRT) pri dozama od 78 Gy ili vi{im.^{4,6,11,12} U svih zra-enih bolesnika indicirana je neoadjuvantna/konkomitantna/adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima tijekom ba-

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

Retropubi-na prostatektomija s pro{irenim zdjeli-nom limfadenektomijom.^{4,13,15,17} U bolesnika s tumorski zahva}enim zdjeli-nim limfnim -vorovima indicirana je adjuvantna hormonska terapija LH-RH-agonistima u trajanju od barem 24 mjeseca uz flutamid ili bikalutamid ili ciproteron acetat po-ev{i od tjedan dana prije prve aplikacije LH-RH-agonista u trajanju od 4 tjedna. Valja razmotriti adjuvantno zra-enje; provodi se 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT) aplikacijom na preostale zdjeli-ne limfne -vorove u dozi od 50 Gy i na le`i{te prostate, s le`i{tem sjemenskih mjehuri}a ili bez njega u dozi od 64 Gy.^{4,6,14,16,17}

U bolesnika neprikladnih za radikalno lokalno lije-enje 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 slu-aju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti klini-ke progresije; ponovno uvo|enje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL) ili monoterapija bikalutamidom 150 mg.^{4,6,17,24-26}

Pra}enje bolesnika nakon radikalnoga lokoregionalnog lije-enja

Vrijednost PSA odre|uje se 6 tjedana nakon radikalne prostatektomije te tada valja biti nemjerljiva, odnosno ni`a od 0,2 ng/mL.²⁷ Vrijednosti PSA ve}e od 0,2 ng/mL ozna-avaju biokemijsku ostatnu bolest.

Nakon radioterapije bilje`i se pad PSA i tijekom 3 godine. Nadir PSA manji od 0,5 ng/mL prognosti-ki je povoljan.²⁸

U pra}enju valja odre|ivati:

- 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 provo|enje funkcionalne i slikovne dijagnosti-ke obrade: scintigrafija kostiju, CT ili MR abdomena i zdjelice, rendgenogram plu}a, FCH-PET/CT: pretrage valja -initi u slu-aju pojave simptoma ili na osnovi biokemijskih i hematolo{kih nalaza.⁶

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

Nakon kirur{kog lije-enja biokemijskim povratom bolesti ozna-ava 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 ozna-ava se rast PSA za vi{e od 2 ng/mL u odnosu na najni`u zabilje`enu vrijednost PSA (nadir PSA), a bez ostalih znakova bolesti.³⁰

Preporu-eno lije-enje zbog biokemijskog povrata bolesti ili ostatne bolesti nakon prostatektomije

Odluka o lije-enju nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti:

- u bolesnika s biokemijski ostatnom bolesti valja u-initi 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 udvostru-enja PSA du`im od 15 mjeseci valja u-initi fizi-kalni pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske

pretrage krvi; dodatna slikovna obrada u odsutnosti simptoma ili patolo{kog nalaza laboratorijske obrade nije nu`na;⁴

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

U bolesnika bez dokaza metastatske bolesti indicirana je spasonosna (*salvage*) radioterapija le`i{ta prostate s le`i-tem sjemenskih mjehuri}a ili bez njega aplikacijom doze od 66 do 70 Gy; zra-enje se provodi 3-dimenzionalnom konformalnom tehnikom (3D-CRT) ili snopovima promjenjiva intenziteta (IMRT).^{4,6} Alternativa *salvage* radioterapiji jest pra}enje bolesnika, i to onih s Gleasonovim zbrojem < 7, recidivom koji je nastupio dulje od 2 godine nakon prostatektomije i vremenom udvostru-enja PSA du`im od 10 mjeseci.^{6,17,31}

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

Preporu-eno lije-enje zbog biokemijskog povrata bolesti nakon radioterapije

Odluka o lije-enju nakon procjene postojanja objektivnih znakova bolesti: valja obaviti fizikalni pregled, kompletnu krvnu sliku i biokemijske pretrage krvi, razmotriti rendgenogram srca i plu}a, scintigrafiju kostiju, CT abdomena i zdjelice; u slu-aju 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 o-ekivanim trajanjem `ivota du`im od 10 godina.^{4,6,17} Spasonosna prostatektomija pra}ena je velikom u-estalosti komplikacija te ju valja provoditi jedino u centrima s velikim iskustvom.

Lije-enje nije potrebno u bolesnika bez objektivnih znakova bolesti, s vremenom udvostru-enja PSA du`im 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 slu-aju pada PSA ispod 0,5 ng/mL i odsutnosti klini-ke progresije; ponovno uvo|enje terapije nakon rasta PSA iznad 4 ng/mL.^{4,17,32}

Preporu-eno lije-enje 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 opse`nim smetnjama uz kontinuiranu androgenu deprivaciju mo`e se razmotriti intermitentna hormonska terapija: LH-RH-agonisti u kombinaciji s flutamidom ili bikalutamidom tijekom 9 mjeseci, a zatim prekid terapije u slu-aju pada PSA ispod 4 ng/mL i odsutnosti klini-ke progresije; ponovno uvo|enje terapije nakon rasta PSA iznad 10 ng/mL.^{4,17}
- II. linija hormonske terapije:
 - u bolesnika na potpunoj androgenoj blokadi: ukidanje antiandrogena te ocjena u-inka odre|ivanjem PSA, i to

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

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

U bolesnika s klini-kom ili radiolo{kom progresijom bolesti, a bez rasta PSA indicirana je biopsija presadnice ili rebiopsija prostate; u slu-aju nalaza neuroendokrinog raka prostate indicirana je kemoterapija cisplatinom i etopozidom.⁶

Preporu-eno lije-enje 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 nu`na 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 lije-iti kao bolesnike s metastatskom bolesti.⁴

U bolesnika s metastatskom bolesti indicirana je:

- I. linija terapije:
 - u simptomatskih bolesnika, posebice s ja-e izra`enim simptomima te u asimptomatskih bolesnika s visceralnim presadnicama valja primijeniti docetaksel i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6,17,35,36}
 - u asimptomatskih bolesnika, u bolesnika s bla`im simptomima ili onih koji nisu primjereni za kemoterapiju valja primijeniti abirateron** i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{6,37}
 - ako abirateron** nije raspolo`iv, 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 du`e od 6 mjeseci nakon terapije docetakselom ponovno primijeniti docetaksel i prednizon uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom 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 toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 mjeseca temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6,17,38}
- enzalutamid**** do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 mjeseca temeljena na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{39,40}
- kabazitaksel***** do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6,17,41}
- radij-223***** u bolesnika sa simptomatskim ko{tanim metastazama; me|utum, radij-223 ne preporu-uje se kod bolesnika koji uz ko{tane imaju i visceralne metastaze ili ako se pacijentu reintroducira terapija docetakselom ili druga spasonosna kemoterapija; klini-ari moraju pratiti upute o hematolo{koj evaluaciji prije svake iv. aplikacije lijeka;⁴²
- ako abirateron ili enzalutamid ili kabazitaksel ili radij-223 nisu raspolo`ivi, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6,17,37-43}
- ako abirateron ili enzalutamid ili radij-223 ili kabazitaksel nisu raspolo`ivi, a mitoksantron je kontraindiciran te u bolesnika s naru{enom bubre`nom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min), valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom 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 toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6,17,35,36}
- nakon terapije docetakselom:
 - kabazitaksel do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6,17,41}
 - ako kabazitaksel nije raspolo`iv, valja primijeniti mitoksantron i prednizon do progresije bolesti ili

neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6,17,43,44}

- ako kabazitaksel nije raspolo`iv, a mitoksantron je kontraindiciran, valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru;^{4,6}
- u bolesnika s naru{enom bubre`nom funkcijom (klirens kreatinina manji od 50 mL/min) valja primijeniti karboplatinu do progresije bolesti ili neprihvatljive toksi-nosti uz ocjenu u-inka nakon svaka 3 ciklusa temeljena osim na vrijednostima PSA i na klini-kom i radiolo{kom odgovoru.^{4,6}

U bolesnika s ko{tanim presadnicama, klirensom kreatinina vi{im 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 ko{tanim presadnicama jednokratno 8 Gy;^{46,47}
- u bolesnika s mo`danim presadnicama 20 Gy u 5 frakcija; zra-enje cijelog mozga bez prethodnoga kirur{kog odstranjenja presadnice ili uza nj;⁴⁴
- palijativna radioterapija lokalno uznapredovale simptomatske bolesti, 30–39 Gy u 10–13 frakcija;⁴⁷
- palijativna radioterapija kompresije le|ne mo`dine, jednokratno 8 Gy uz o-ekivano trajanje `ivota do 6 mjeseci i 30 Gy u 10 frakcija uz o-ekivano trajanje `ivota du`e od 6 mjeseci.⁴⁸

Pra}enje bolesnika s metastatskom bolesti

PSA u serumu svaka 3–6 mjeseci.

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

Ostala dijagnosti-ka 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. Kuli} T, Krhen I, Ka{telan @ 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, Bottke D, Steiner U i sur.* Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27:2924–30.
 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.