

# ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

клинично ръководство, основано на доказателства

Варна, 2019



# НАЦИОНАЛЕН ЕКСПЕРТЕН БОРД 2019

**проф. д-р Асен ДУДОВ**

Аджибадем Сити Клиник – София

**д-р Ася КОНСУЛОВА**

КОЦ – Бургас

**д-р Валентин ИВАНОВ**

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

**д-р Веселина КОЛЕВА**

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

**доц. д-р Димитър КАЛЕВ**

СБАЛОЗ – Варна

**чл. кор. проф. д-р Драга ТОНЧЕВА**

Медицински университет – София

**проф. д-р Елена ПИПЕРКОВА**

СБАЛО – София

**д-р Желязко АРАБАДЖИЕВ**

Аджибадем Сити Клиник, Токуда – София

**д-р Захари ЗАХАРИЕВ**

МБАЛ Уни Хоспитал – Панагюрище

**проф. д-р Ирена КОСТАДИНОВА**

Аджибадем Сити Клиник – София

**д-р Камен НЕДЕВ**

Аджибадем Сити Клиник – София

**доц. д-р Марин ГЕОРГИЕВ**

УМБАЛ Александровска – София

**д-р Милен КАРАИВАНОВ**

УМБАЛ Георги Странски – Плевен

**доц. Милка ГЕОРГИЕВА**

Българско дружество по патология

**доц. д-р Надя ДИМИТРОВА**

European Commission Joint Research Centre, Ispra, Italy

**доц. д-р Павел БОЧЕВ**

Аджибадем Сити Клиник – София

**д-р Радослав МАНГАЛДЖИЕВ**

СБАЛОЗ – София

**д-р Радослав ПЕТКОВ**

УМБАЛ Софиямед – София

**проф. д-р Светлана ХРИСТОВА**

УМБАЛ Александровска – София

**проф. д-р Соня СЕРГИЕВА**

СБАЛОЗ – София

**проф. д-р Татяна ХАДЖИЕВА**

УМБАЛ Св. Иван Рилски – София

**доц. д-р Цветин ГЕНАДИЕВ**

МБАЛ Уни Хоспитал – Панагюрище

**чл. кор. проф. д-р Чавдар СЛАВОВ**

УМБАЛ Царица Йоанна – София

**СЪДЪРЖАНИЕ**

<b>1. КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА.....</b>	<b>11</b>
1.1. Симптоми и признаци.....	11
1.2. Ранно откриване и скрининг.....	14
1.3. Редукция на риск за заболяемост и смъртност.....	19
1.4. Генетично консултиране при наследствен простатен карцином.....	25
<b>2. ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ.....</b>	<b>31</b>
2.1. Дигитално ректално изследване.....	31
2.2. Простатноспецифичен антиген (PSA).....	34
2.3. Образни изследвания.....	43
2.3.1. Трансректална ехография.....	43
2.3.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография.....	44
2.3.3. Хибридни функционални образни СПЕСТ/СТ-методи.....	51
2.3.4. Хибридни функционални образни ПЕТ/СТ-методи.....	56
2.4. Морфологични изследвания.....	68
2.4.1. Простатна биопсия.....	68
2.4.2. Патологична диагностика и класификация.....	72
2.5. Молекулярнопатологични маркери.....	88

<b>3. СТАДИРАНЕ .....</b>	<b>99</b>
3.1. TNM-стадиране и прогностични групи .....	99
3.2. Оценка на функционален пърформанс статус .....	106
3.3. Оценка на очаквана продължителност на живот .....	110
<b>4. ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ .....</b>	<b>113</b>
4.1. Радикална простатектомия .....	113
4.2. Разширена тазова лимфна дисекция .....	119
4.3. Нерв-съхраняваща хирургия.....	124
4.4. Локално лечение .....	126
4.5. Двустранна орхиектомия .....	129
4.6. Хирургия при биохимична и/или локална прогресия след лъчелечение.....	133
<b>5. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ .....</b>	<b>137</b>
5.1. Дефинитивно перкутанно лъчелечение.....	137
5.2. Трансперинеална брахитерапия.....	146
5.3. Следоперативно лъчелечение .....	151
5.4. Лъчелечение при биохимична прогресия след лечение .....	157
<b>6. СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ .....</b>	<b>163</b>
6.1. Хормонотерапия .....	163
6.1.1. Неоадювантна хормонотерапия преди дефинитивно лечение.....	163

6.1.2. Адювантна хормонотерапия след радикално лечение .....	167
6.1.3. Хормонотерапия при биохимична прогресия след лечение.....	172
6.2. Системна терапия при хормоночувствителна метастатична болест .....	178
6.3. Системна терапия при кастрация-резистентна болест .....	190
<b>7. КОМБИНИРАНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ ПОДХОДИ .....</b>	<b>201</b>
7.1. Дефинитивно лъчелечение с предварителна, едновременна и допълнителна хормонотерапия.....	201
7.2. Следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия .....	204
<b>8. ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ.....</b>	<b>205</b>
8.1. Отсрочено лечение при нисък и междинен риск локализиран карцином (T1-T2).....	205
8.2. Отсрочено лечение при локално авансирал карцином (T3-4 N0 M0).....	210
<b>9. НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ.....</b>	<b>213</b>
9.1. Контрол на симптоми.....	213
9.2. Поведение при костни метастази и техни усложнения.....	223
9.3. Таргетна метаболитна радионуклидна терапия.....	229
9.4. Екстракраниална радиохирургия при олигометастатична болест.....	234
<b>10. ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ.....</b>	<b>237</b>
10.1. Мониториране на PSA и тестостерон .....	237
10.2. Превенция на загуба на костна маса при хормонотерапия.....	244



## ВЪВЕДЕНИЕ

Настоящото ръководство е втора, напълно обновена, версия на консенсусното становище на Национален експертен борд *MOPE 2012*.<sup>1</sup> Дело е на мултидисциплинарен екип, включващ експерти в областта на простатен карцином от следните медицински специалности и техни национални браншови организации: Българско урологично дружество, Българско онкологично научно дружество, Гилдия на лъчетерапевтите в България, Българска асоциация по радиология, Българско дружество по нуклеарна медицина, Българско дружество по патология, Българско дружество по генетика на човека и Българско дружество по клинична лаборатория.

Нуждата от национално ръководство за поведение при простатен карцином е обусловена от клиничната му актуалност за световната и българската онкология. При пациенти от мъжки пол простатният карцином се класира

## МЕТОДИ

Ръководството за клинично поведение при простатен карцином е основано на доказателства и е структурирано в десет раздела. Всеки от тях е съставен от поне двама експерти, съдържа резюмиран литературен обзор върху определен клиничен подход, формулиран като клинични въпроси, и изцяло се позовава на медицина, основана на доказателства. В края на всеки раздел са дефинирани препоръки, за чието описание в настоящата версия методът на Оксфордския център за медицина, основана на доказателства

на първо място, характеризирайки се с висока заболяемост (в Европейски съюз – 158.5/100 000, в България – 136.4/100 000) и смъртност (в Европейски съюз – 37.5/100 000, в България – 40.1/100 000) според прогнозните данни за 2018 г., изчислени по нов европейски стандарт за възрастова структура на популацията<sup>2,3</sup>

Цел на ръководството е да представи съвременно системно разработено становище за подпомагане на здравните практики при простатен карцином, адаптирана за специфичните клинични обстоятелства в България.

Ръководството е предназначено за всички медицински специалности в България, които се занимават с различни направления на поведение при простатен карцином: уролози, лъчетерапевти, радиолози, нуклеарни медици, патолози, медицински генетици, медицински онколози, общопрактикуващи лекари, фармацевти и медицински сестри.

(CEBM)<sup>4</sup>, използван в първа версия, е заменен с подхода GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation)<sup>5</sup>.

Подходът GRADE е система за оценка на качество на доказателства (в систематични обзори и клинични ръководства) и за степенуване на препоръки (в клинични ръководства). Представява структуриран процес, регламентиращ 4 стъпки за разработване на препоръки.<sup>5</sup>

*Първа стъпка.* Включва дефиниране и рамкиране на въпрос(и), оценка на относителната важност на резултатите и събиране (обзор) на доказателства.<sup>6</sup> Свързана е с формулиране на клинични въпроси, отнасящи се до алтернативни стратегии за дизайн (при систематични обзори и определяне на пациентски популации), подходи и резултати. Формулирането на клинични въпроси се обозначава с абrevиатура PICO (patient/intervention/comparator/outcome): пациент – интервенция (обсъждан диагностичен или терапевтичен подход) – сравнителна интервенция (компаратор) – резултати. Процесът на оценка на резултатите за всяко PICO задължително започва с извършване на систематичен литературен анализ (СЛА) и/или метаанализ (МА). Относителната важност на резултатите се отчита в 3 стъпки, всяка от които отговаря на въпросите *какво, кога, как* и *доказателство*: (i) предварителна класификация на резултатите като критични и значими; (ii) преоценка на относителната значимост на резултатите след преглед на доказателствата; (iii) преценка на баланса между желани и нежелани ефекти на дадена интервенция. Когато липсват доказателствени резултати или са сравнително рядко срещани, или се случват през дълги периоди от време, експертите могат да предложат техни сурогати, които, разбира се, биха могли в бъдеще да се окажат погрешни.<sup>6</sup>

Някои общоприети проблеми (TNM-стадиране, пърформанс статус и др.) не могат да се формулират като PICO, не подлежат на квантитативни анализи и се представят във вид на референтен документ (наративен, тематичен, квалитативен анализ).

*Втора стъпка.* Включва оценка на качеството (сигурност) на доказателствата.<sup>7</sup> Всички анализи на рандомизирани контролирани проучвания (РКП) стартират в оценката като висококачествени доказателства, а анализи на наблюдателни проучвания – като доказателства с ниско качество. Пет фактора могат да доведат до снижение и три фактора – до повишаване на качеството на доказателствата. В крайна сметка качеството на доказателствата за всеки резултат попада в една от четирите категории – *високо, умерено, ниско и много ниско* (Табл. 1). Към категорията *качество на доказателства* не трябва да се отнасят следните феномени: (i) експертно мнение; (ii) релевантност мъжду конкретно качество на доказателства и особена сила на препоръчителност; въпреки че е по-вероятно доказателства с по-високо качество да са свързани със силна препоръчителност, понякога доказателства с ниско или много ниско качество могат да доведат до силна препоръчителност.



Таблица 1. Критерии за качество (сигурност) на доказателства<sup>6</sup>

Дизайн на проучване	Начално качество на доказателства	Снижение	Повишение	Качество на доказателства
Рандомизирано	Високо	Риск от отклонение -1 сериозен -2 много сериозен Несъгласуваност/ непоследователност -1 сериозна -2 много сериозна Косвеност -1 сериозна -2 много сериозна Неточност -1 сериозна -2 много сериозна Отклонение спрямо публикация -1 вероятно -2 много вероятно	Висока ефективност +1 силна +2 много силна Доза на отговор +1 доказателство за степен Правдоподобност, но объркваща +1 би снизила доказани ефект <i>или</i> +1 би предложила фалшив ефект, ако резултатите показват неефективност	Високо (четири плюса: ++++)
	Умерено			Умерено (три плюса: +++○)
Наблюдателно	Ниско			Ниско (два плюса: ++○○)
	Много ниско			Много ниско (един плюс: +○○○)

*Трета стъпка.* Включва степенуване на препоръчителността по сила.<sup>7,8</sup> Детерминира се от баланса между желани и нежелани резултати, към който се добавя стойността от оценката на предпочитанията на пациентите, заедно с качеството на доказателства.<sup>7</sup> Тази стъпка представя крайната цел, резюмирайки процеса чрез профил на доказателствата (ПД) и резюме на констатациите (РК-и).<sup>5</sup> Профилът на доказателствата включва подробна преценка на всеки фактор, определящ качеството на доказателства за всеки резултат, а резюмето на констатациите включва оценка на качеството на доказателства за всеки резултат, но не и на подробните решения, обосноваващи оценката. По правило ПД предоставя информация за решенията, направени от експертите, и е предназначена за автори на обзори или за адресати, които поставят под въпрос оценката на качеството; от друга страна, помага на подготвящите РК-и, гарантирайки, че решенията им са систематични и прозрачни, позволяващи независима външна оценка. Резюмето на констатациите се използва от експертния борд, за да гарантира, че е съгласен с решенията, на които се основават оценките на качеството; предназначено е за по-широка аудитория, включително за крайните потребители на клинични ръководства. Силата на препоръчителност се класифицира в 2 категории – *силна* и *слаба*.<sup>8,9</sup> В опреде-

лени случаи експертният борд може да откаже формулиране на препоръка *за* или *против* определен диагностичен или терапевтичен подход или да заключи, че препоръката е подходяща „само в клинично изпитване“, по две причини: (i) изключително ниско доверие в оценката на ефективността и опасение, че препоръката би била твърде спекулативна; (ii) въпреки умерено или дори високо доверие в оценката на ефективността, компромисите са толкова балансирани, а стойността, предпочитанията и ресурсите са неизвестни или твърде променливи, което силно затруднява избор на посока за препоръка.<sup>8</sup>

*Четвърта стъпка.* Включва представяне на препоръки с определена сигнификантност.<sup>8,9</sup> Според силата на препоръчителност представянето използва или символна номерация (съотв. 1 и 2), или следните словосъчетания: (1) за силна препоръчителност – “Клиницистите трябва (препоръчва се)...” или “Клиницистите не трябва (не се препоръчва)...”; (2) за слаба препоръчителност – “Клиницистите биха могли...” или “Условно се препоръчва (предлага се)...”, или “Ние правим квалифицирана препоръка за...”

В настоящата версия на ръководството за поведение при простатен карцином представянето на препоръки е структурирано по следния начин:

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА** Категорична препоръчителност [качество на доказателства/доверие в оценката на ефективността: *високо, умерено, ниско, много ниско*]

**СЛАБА** Условна препоръчителност [качество на доказателства/доверие в оценката на ефективността: *високо, умерено, ниско, много ниско*]

**АКЦЕНТИ ЗА ДОБРА ПРАКТИКА**



Препоръки за най-добър подход, основани на клиничния опит на експертния борд и/или адаптирани според специфични условия на националната клинична онкология

*Модификация на метода.* Редица експертни панели и институции приемат системата GRADE (Cochrane Collaboration, WHO, NICE [Англия], СТФРНС [Канада], NKCHS [Норвегия], Campbell Collaboration Groups и др.), някои я използват с модификации, а трети съобщават за незначителни или големи предизвикателства при използването ѝ в непроменен вид.<sup>10</sup> Експертният борд на MOPE 2019 използва за първи път в България модифицирана версия на GRADE, замествайки изработването на оригинални САА-и/МА-и с търсене и използване на вече готови и публикувани референции. GRADE-

модификацията, практикувана от българските панелисти, може да се дефинира като “реципрочен подход,” при който публикуваните готови САА-и/МА-и детерминират рамкирането на РСО, а не обратно, както е в оригиналния алгоритъм. Нерядко модифицираният подход въвежда в обобщението на доказателствата повече от един САА/МА, затруднявайки точната оценка на качеството на доказателствата. От друга страна, обаче, предоставя на потребителите на ръководството по-богат и нееднозначен литературен субстрат.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Национален експертен борд MOPE 2012. Поведение при простатен карцином. Ред. Д. Калев. *Арт Трейсър*, Варна, 2012
2. European Cancer Information System – ECIS. European Commission, 2018, accessed on 20/02/2019, <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe – estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 2018; 103: 356-387
4. Phillips B, et al. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence. Updated by Jeremy Howick March 2009. Available at: [www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/](http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/)
5. Guyatt GH, Oxman AD, Akl EA, et al. Introductiond – GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 383-394
6. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 395-400
7. Balshem H, Helfant M, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 401-406
8. Andrews J, Guyatt GH, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 719-725
9. Andrews J, Schunemann HJ, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendations – determinants of a recommendation's direction and strength. *J Clin Epidemiol* 2013; 66: 726-735
10. Rehfues EA, Akl EA. Current experience with applying the GRADE approach to public health interventions: An empirical study. *BMC Public Health* 2013; 13; doi: 10.1186/1471-2458-13-9

# 1 Клинично представяне и маршрут на пациента



**1****КЛИНИЧНО ПРЕДСТАВЯНЕ И МАРШРУТ НА ПАЦИЕНТА****1.1. СИМПТОМИ И ПРИЗНАЦИ***Димитър Калев***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)****PICO 1.** Кои симптоми могат да послужат за ранно разпознаване и контрол на простатен карцином (ПК) в първичната медицинска помощ?**PICO 2.** Кои рискови фактори могат да идентифицират популация с висок риск от заболяемост от ПК?**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** В систематичен анализ<sup>1</sup> на 2000 проучвания (рандомизирани и кохортни) при общопрактикуващи лекари за периода 1980-2003 г. се съобщава, че ПК в стадий T1 и T2 не води до симптоми от долни пикочни пътища (СДПП). От друга страна, локално авансираният ПК в стадий T3 и T4 може да причини такива симптоми, но те са много сходни с тези при доброкачествена простатна хиперплазия (ДПХ): полакиурия (уриниране на къси интервали от време), императивни позиви (трудно преодолимо чувство за уриниране, което в някои случаи налага не-

забавна микция), никтурия (неколкократно уриниране през нощта, което събужда пациента). Само дигитално ректално изследване (ДРИ) и серумен простатоспецифичен антиген (PSA) са единствени тестове, които могат да различат ДПХ от ПК с разумни доводи. Въпреки че с PSA-тест при мъже със СДПП може да открият клинично несигнификантни карциноми, този тест е с висока диагностична точност при локално авансирал ПК. Авторите на систематичния анализ заключават, че няма симптоми и признаци, които в достатъчна степен да са предполагаеми за

наличие на ПК. Симптомите от ДПП са проучени достатъчно добре и са достатъчно информативни за развитие на ПК или при мъже с лоша прогноза за ПК в сравнение с безсимптомни пациенти.

Друг систематичен анализ<sup>2</sup> върху няколко проучвания при фамилни лекари (7 проспективни кохортни, 2 ретроспективни и 2 контроли на случаи) формулира заключения, че липсват типични симптоми и признаци, насочващи за диагноза на ПК. От друга страна, много малко са доказателствата за наличие на симптоми и признаци за авансирала болест.

**PICO 2.** Систематичен и метаанализ на 13 проучвания (кохортни и контроли на случаи) обобщава риска от карцином при роднини на индивиди с ПК<sup>3</sup> чрез оценки за различни категории фамилна анамнеза и изчисляване на относителен риск (RR). Сборният RR (95%CI) при роднини от първа степен е 2.5 (2.2-2.8), най-висок е при роднини на случаи, диагностицирани преди 60-годишна възраст, но намалява с

възрастта. Рискът за мъже с двама засегнати роднини е увеличен 3.5 пъти (2.6-4.8), а за синове на болни е по-нисък, отколкото при братя.

Артериалната хипертония (АХ) като рисков фактор за ПК е изследвана в систематичен и метаанализ на 21 проучвания.<sup>4</sup> Наблюдава се достоверно увеличение на риска (RR 1.08, 95%CI 1.02-1.15,  $p = 0.014$ ) при лица с АХ, но е налице сигнификантна хетерогенност между включените проучвания ( $p < 0.001$  за хетерогенност,  $I^2 = 72.1\%$ ).

Корелациите на заболяемостта от ПК със захарен диабет тип 2 (ЗД Т2) са изследвани в систематичен анализ на 36 проучвания, 22 от които са предшествващи метаанализи<sup>5</sup>, и потвърждава известните данни за протектиращ ефект на ендокринното нарушение върху риска. Допълнително се дискутира влиянието на фактори, свързани с протичането на ЗД Т2, като продължителна хипоинсулинемия, снижени нива на тестостерон и PSA, вариации на гени *TCF2* или *JAZF1*, лечение с *metformin* и др.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

**PICO 1.** На клиницисти в първичната медицинска помощ се препоръчва търсене на един или комбинация от симптоми от долни пикочни пътища, които само предполагат, но не доказват наличие на простатен карцином [много ниско качество на доказателства].



**СЛАБА**

**РІСО 2.** За идентифициране на риск от простатен карцином клиницистите биха могли да използват анамнеза за фамилност, за артериална хипертония и захарен диабет тип 2 [ниско качество на доказателства].



- *Своевременно насочване към специалист уролог е задължително при наличие на персистиращи симптоми от долни пикочни пътища при мъже над 40-45-годишна възраст.*
- *При рискови контингенти (фамилна анамнеза за простатен карцином и афроамериканци) и симптоми от долни пикочни пътища се препоръчва ежегоден скрининг още от 40-годишна възраст.*
- *Мъже около 50-годишна възраст трябва да бъдат информирани за симптоми от долни пикочни пътища и насърчавани за търсене на медицинска консултация при появата им.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Hamilton W, Sharp D. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: A structured review. *Br J Gen Pract* 2004; 54 (505): 617-622
2. Young S-M, Bensal P, Vella ET, et al. Systematic review of clinical features of suspected prostate cancer in primary care. *Can Fam Physician* 2015; 61 (1): e26-e35
3. Johns LE, Houlston RS, et al. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003; 91 (9): 789-794
4. Liang Z, Xie B, Li J, et al. Hypertension and risk of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2016; 6: 31358
5. Crawley D, Chamberlain F, Garmo H, et al. A systematic review of the literature exploring the interplay between prostate cancer and type two diabetes mellitus. *Ecancermedalscience* 2018; 12: doi: 10.3332/ecancer.2018.802

## 1.2. РАННО ОТКРИВАНЕ И СКРИНИНГ

Марин Георгиев

### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Какви методи за подпомагане увеличават способността на мъжете да вземат информирано решение за или *против* PSA-тестване (опортюнистичен скрининг)?

**PICO 2.** Какви трябва да бъдат стратегиите за PSA-тестване (възраст за започване, ниво, на което да се декларира абнормност на теста, и честота на последващи тестове, ако нивото на PSA е нормално) и как трябва да бъдат модифицирани за индивиди с висок риск при мъже без анамнеза или симптоми за простатен карцином (ПК)?

**PICO 3.** Какви критерии за възрастово или здравно състояние трябва да се използват за идентифициране на мъже с кратка очаквана продължителност на живот и без полза от PSA-тестване?

**PICO 4.** Какви допълнителни тестове трябва да се предлагат при асимптоматични мъже с нормално дигитално ректално изследване (ДРИ) за оценка на риска от ПК (свободен/общ PSA%, PSA-скорост, време за удвояване на PSA, простатен здравен индекс)?

**PICO 5.** Дигитално ректално изследване при PSA-тестване как най-добре може да се използва?

**PICO 6.** Количествено определяне на фамилен риск от простатен карцином (фамилна анамнеза) притежава ли стойност за ранна детекция?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO1.** Систематичен анализ на *James LJ, et al.* включва 60 проучвания с общо 3029 мъже, при които основно са проучени следните въпроси: вяра в професионалното мнение, мотивация от семейството и приятели, прео-

доляване на срахове, подготовка на съзнанието, грижа за добро здраве, финансови съображения. Резултатите показват, че мъжете желаят да участват в програми за скрининг на простатен карцином (ПК), особено когато са под-

помогнати и окужени от техния социален кръг и медицинските професионалисти.<sup>1</sup> Вниманието към съмненията на мъжете от рисковете и ползитета от скрининга за ПК и поставянето на приоритета за информиран избор води до подобряване на резултатите от скрининга и удовлетвореността на мъжете.

**PICO 2.** В ситематичен анализ на *Fenton JJ, et al.*<sup>2</sup> са включени 63 рандомизирани проучвания, а резултатите са обобщени като карцином-специфична смъртност, обща смъртност, фалшиво положителни резултати при скрининг, усложнения при биопсия, свръхдиагностика и странични ефекти след активно лечение. Авторите стигат до заключение, че PSA-скринингът може да доведе до редуциране на риска от карцином-специфична смъртност, но е свързан с фалшиво положителни резултати, свръхдиагноза и усложнения при биопсия.

Систематичен анализ на *Kohestani, et al.*<sup>3</sup> анализира всички големи рандомизирани проучвания, както и препоръките на големите урологични асоциации. Всички се обединяват около концепцията, че риск-стратифицираният скрининг води до снижение на карцином-специфичната смъртност, докато масовият скрининг не показва предимства пред риск-базирания. Няма единен консенсус за възрастта за започване на изследването на PSA, за интервалите и крайната възраст на изследва. Препоръките за възрастта за стартиране на изследване на PSA на различните урологични научни обще-

ства са както следва: NCCN Melbourne Consensus – 40-45-годишна възраст; EAU–ESTRO–SIOG – 50-годишна възраст в случай на фамилна обремененост, а при афроамериканци – на 45-годишна възраст; ASCO – 50-годишна възраст; AUA – 55-69-годишна възраст в случай на фамилна обремененост и афроамериканци – на 45-годишна възраст; MSKCC – 45-годишна възраст. В повечето проучвания и препоръки е налице консенсус, че рискови фактори са възраст, раса и фамилна анамнеза. Определят се рискови групи и интервали, на които трябва да се изследва PSA. Стойност над 4 ng/mL не се счита за праг, над който се провежда биопсия, след като проучване PCPT показва наличие на ПК в 15% при пациент с PSA < 4 ng/mL. В този смисъл проследяването на PSA трябва да се възприема не само като нормален или повишен, а като оценка на риск, който трябва да бъде индивидуализиран.

**PICO 3.** В систематичен анализ *Ilic D, et al.*<sup>4</sup> анализират 99 публикации с 5 рандомизирани проучвания и общо 341324 мъже на възраст 45-80 години; при всички са проведени PSA и дигитално ректално изследване (ДРИ), а интервалите на проследяване варират в различните серии от 7 до 20 години. Авторите заключават, че най-голяма редукция на карцином-специфична смъртност е налице във възрастовата група 55-69 години. Акцентира се върху факта, че полза от скрининг би била налице единствено при пациенти с очаквана преживяемост не по-малка от 10-15 години.

**PICO 4.** В систематичен анализ на *Vickers AJ, et al.* са интерпретирани 87

публикации; само една демонстрира, че скоростта на нарастване на PSA има прогностична стойност. Авторите заключават, че динамиката на PSA не може да се използва като инструмент за вземане на решение за биопсия за ранна диагностика на ПК, а единствено за изследване на PSA на по-къси интервали.<sup>5</sup>

Използването на съотношението свободен/общ PSA е обект на голям систематичен анализ с 14 рандомизирани проучвания; авторите установяват 70% чувствителност при пациенти с PSA – 4-10 ng/mL и не намират полза при PSA > 10 ng/mL.<sup>6</sup>

Налице са проучвания, които изследват възможността на панел от каликреини в серум или плазма (Prostate Health Index, PHI) да намали броя на ненужни простатни биопсии; при сравнение с теста свободен/общ PSA в зоната 4-10 ng/mL панелът демонстрира по-добра предиктивна стойност за клинично значим ПК.<sup>7</sup>


**PICO 5.** Дигитално ректално изследване може да открие карцином, ако е в периферна зона и с обем > 0.2 mL; в 18% от случаите се детектира независимо от нивата на ПСА.<sup>8</sup> В комбинация с изследване на PSA суспекцията при РДИ може да покаже позитивна предиктивна стойност – 5-30% дори при нормален PSA (< 2 ng/mL) и да е свързано с повишена степен ISUP.<sup>9</sup>

**PICO 6.** Голямо проучване върху 600000 мъже изследва въпроса за оценка на релативния риск от ПК и установява следната връзка: при роднини от първа линия рискът е от 2.49 (95%CI 2.27-2.73) до 5.30 (2.13-10.03). По висок риск е установен и при роднини от втора и трета линия. В заключение авторите препоръчват да се оцени и идентифицира рискът и да се установи риск-адаптиран подход за скрининг, особено при случаи с близки, заболели в млада възраст.<sup>10</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO1. Клиницистите трябва да провеждат изследване на PSA само след предварителна дискусия с пациента за потенциалните рискове и ползи [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. Клиницистите трябва да предлагат ранно изследване на PSA при добре информирани мъже > 50 години, мъже > 45 години с фамилна анамнеза за простатен карцином или ако са афроамериканци [високо качество на доказателства].

<p><b>СИЛНА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 3. Клиницистите трябва да предлагат PSA-скрининг с най-висока ефективност във възрастовата група 55-69 години и с очаквана преживяемост не по-малка от 10-15 години [високо качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 4. За вземане на решение за простатна биопсия при безсимптомни мъже с нормална находка от дигитално ректално изследване и PSA 4-10 ng/mL клиницистите трябва да използват съотношението свободен/общ PSA. Клиницистите не трябва да използват показателя скорост на нарастване на PSA като индикация за биопсия [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 5. Клиницистите трябва да предлагат простатна биопсия при абнормна находка от дигитално ректално изследване, независимо от стойността на PSA [ниско качество на доказателства]</li> </ul>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<p>PICO 6. Клиницистите биха могли да обсъждат индивидуализирана риск-адаптирана стратегия при мъже с фамилна анамнеза за простатен карцином [много ниско качество на доказателства].</p>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При безсимптомни пациенти с нормална находка от дигитално ректално изследване трябва да се извърши оценка на риска с цел избягването на ненужни биопсии – използване на риск-калкулатор, изследване на простатен здравен индекс (PHI), простатен карциномен антиген (PCA3) и HOXB/DLX1 тест.</i></li> <li>■ <i>При нисък начален PSA с висока скорост на нарастване маркерът трябва да се изследва на по-къси времеви интервали.</i></li> <li>■ <i>Проследяването на PSA би могло да се преустанови при мъже въз основа на лош пърформанс статус (PS) и очаквана преживяемост &lt; 10 години.</i></li> <li>■ <i>Не се препоръчва скриниране при мъже над 75-годишна възраст.</i></li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

1. James LJ, Wong G, Craig J. Men s perspectives of prostate screening: A systematic review of qualitative studies. *PLOS One* 2017; doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188258>
2. Fenton JJ, Weyrich MS, Dubrin S. Prostate specific antigen based screening for prostate cancer: Evidence report and systematic review for the US preventive service force. *JAMA* 2018; 319 (18): 1914-1931
3. Kohestani K, Chilov M, Sigrid V. Prostate cancer screening – when to start and how to screen? *Transl Androl Urol* 2018; 7 (1) 34-45
4. Ilic D, Neuberger M, Djulbegovic M. Screening for prostatecancer. *Cochrane Library* 2013; doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188258>
5. Vickers AJ, Savage C, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time s predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (3): 398-403
6. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, et al. Value of free/total PSA ratios for prostate cancer detection in patients with total PSA between 4-10 ng/ml: A meta anlalysis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0249
7. Brayan RJ, Sjoberg DD, Vickers AJ, et al. Predicting high grade cancer at ten- core prostate biopsy using kallikrein markers measured in blood in the ProtecT Study. *J Nati Cancer Inst* 2015; 107 (7)
8. Okotie OT, Roehl KA, HAN M, et al. Characteristic of prostate cancee detection by digital rectal examinittion only. *Urology* 2007; 70 (6): 1117-1120
9. Gosselaar C, Roobol MJ, Roemeling S, et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening vists in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol* 2008; 54 (3): 581-588
10. Johns LE, Houstin RS. A systematic review and metaanalysis of familial prostate cancer risk. *BJUI* 2003; 91 (9): 789-794

### 1.3. РЕДУКЦИЯ НА РИСК ЗА ЗАБОЛЯЕМОСТ И СМЪРТНОСТ

Димитър Калев

#### ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Какви са перспективите на мъжете за участие в скрининг за простатен карцином (ПК) с цел снижение на риск от карцином-специфична смъртност?

**PICO 2.** Интервенции, насочени към повишаване на знанията на мъжете за снижение на риска от ПК (мултимодални социални подходи за здравна грамотност), притежават ли епидемиологична ефективност?

**PICO 3.** Физическата активност корелира ли със степента на риск от заболяемост и смъртност от ПК?

**PICO 4.** Употреба на *metformin*, *Aspirin* и хранителни добавки със селен корелира ли с риск от заболяемост и карцином-специфична смъртност от ПК?

**PICO 5.** Консумация на диетична риба и рибено масло корелира ли със степента на риск от заболяемост, агресивност и смъртност от ПК?

**PICO 6.** Консумация на соеви храни корелира ли със степента на риск от заболяемост от ПК?

**PICO 7.** Консумация на домати (ликопен) корелира ли със степента на риск от заболяемост от ПК?

**PICO 8.** Тютюнопушенето, респ. прекратяването му, корелира ли със степента на смъртност от ПК?

**PICO 9.** Заместителна терапия с тестостерон при мъже със синдром на хипогонадизъм повлиява ли степента на риск от ПК?

**PICO 10.** Приложение на 5-алфа-редуктазни инхибитори (5-АРИ-и) притежава ли ефективност за превенция на ПК?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Систематичен анализ, включващ 60 проучвания върху 3029 пациенти между 18- и 89-годишна възраст, показва, че мъжете са склонни да участват в скрининг за ПК, особено когато са подкрепени от своите близки

и медицинските специалисти. Основните им опасения са свързани с възможност за загуба на мъжественост, несигурност на скрининга и възможност той да е свързан със значителни допълнителни разходи.<sup>1</sup> Справянето

с опасенията и приоритетите на мъжете могат да улеснят информираното решение, тяхното удовлетворение и изхода от болестта.

**PICO 2.** Систематичен анализ, обхващащ включващ 25 съобщения, които използват експериментален дизайн с фокус върху събиране и използване на информация за намаляване на риска от ПК, показва, че интервенции, целящи да подобрят познанията на мъжете за риска от ПК, изискват мултимодален подход.<sup>2</sup> Той трябва да бъде съобразен с различните социално-демографски и етнически групи, както и с нивото на обща и здравна грамотност. Все още липсва дефинитивна научна информация за епидемиологичната ефективност на интервенции, насърчаващи познанията на мъжете с цел редукция на риска от ПК.

**PICO 3.** Систематичен анализ на 48 кохортни и 24 случаи-контрола проучвания с общо 151748 пациенти с ПК обобщава възможна връзка между физическа активност и заболяемост и смъртност от ПК.<sup>3</sup> Заключенията не дават категоричен отговор дали физическата активност предпазва от ПК и дали след диагностика на болестта тя редуцира риска от свързаната с него смъртност.

**PICO 4.** Метаанализ на 18 кохортни проучвания<sup>4</sup>, включващ 52328 пациенти, не намира достоверна връзка между употребата на *metformin* и риск от ПК (97%CI 0.80-1.16;  $p = 0.771$ ).

Систематичен и метаанализ на 14 проучвания за употребата на *Aspirin* при близо 110000 пациенти с ПК не открива ясна асоциация между карцином-специфична смъртност от ПК и употребата на *Aspirin* преди и след диагностициране на болестта (доза/продължителност на прием) (преди диагностициране OR 0.96; 95%CI 0.87-1.07;  $I^2 = 0\%$ ; след диагностициране OR 0.96; 95%CI 0.88-1.04;  $I^2 = 9.4\%$ ).<sup>5</sup>

Систематичен и метаанализ на 22 проучвания върху общо 82927 участници и 7543 случая показват, че повишени серумните нива на селен (чрез прием на храни и хранителни добавки, съдържащи селен) могат значимо да снижат риска от ПК.<sup>6</sup>

**PICO 5.** Систематичен анализ, обхващащ 37 проучвания с 495321 участници, изследва връзка между консумация на риба и рибни масла с риск (заболеемост с хистологична диагноза или PSA) от ПК, агресивност (стадий и грейд) и смъртност (болнични и ракови регистри).<sup>7</sup> Десет от проучванията намират сигнификантна обратна тенденция между риск от ПК и консумация на риба; едно проучване съобщава за доза-зависима връзка (по-голяма консумация на дълговерижни полиненаситени мастни киселини увеличава риска), докато 3 проучвания установяват сигнификантна положителна връзка между снижен риск от агресивен карцином с по-голяма консумация на риба (OR 0.56; 95%CI 0.37-0.86). Три проучвания посочват достоверно на-



маляване на смъртността от ПК при консумация на риба. Като цяло, консумацията на риба и рибни масла не показват устойчива роля за намаляване на заболяемостта, агресивността и смъртността при ПК.

**РІСО 6.** Систематичен и метаанализ, включващ 30 статии, анализират приема на соя-съдържащи храни (богати на изофлавонови генистеин и дайдзеин) и неферментирала соева храна и установават достоверно редуциране на степента на риска от първичен ПК.<sup>8</sup> Приемът на продукти, съдържащи ферментирала соя, общият прием на изофлавонови и циркулиращите изофлавонови не показват връзка със степента на риск от ПК. Нито соя-съдържащите храни, нито циркулиращите изофлавонови се асоциират с риска от напреднал ПК, въпреки че засега има много малко проучвания за подобна потенциална връзка. Обобщено, тези данни от наблюдателни проучвания показват статистически сигнификантна връзка между консумация на соя и снижение на степен на риск от ПК. Допълнителни проучвания са необходими за поддръжка на диетичен профилактичен подход за потискане на карциногенезата на ПК.

**РІСО 7.** Метаанализ на 24 публикувани научни съобщения с 15099 пациенти намира, че консумацията на домати се свързва с намален риск от ПК (RR 0.86; 95%CI 0.61-0.94,  $p = 0.010$ ).<sup>9</sup> Достоверен протективен ефект е наблюдаван в популация от Азия (RR 0.43; 95%CI 0.22-0.85,  $p = 0.015$ ) и Океания (RR 0.81; 95%CI 0.67-0.99,  $p = 0.035$ ), но не и при други географски

популации. Обобщено, приемът на домати може да има слаб протективен ефект срещу ПК. Механизмите, които са в основата на този ефект, се свързват с високото съдържание на каротеноида ликопен в доматите, за който е установено, че влияе върху клетъчната пролиферация, адхезия и миграция на андроген-зависими и андроген-независими простатни туморни клетки.<sup>10</sup>

**РІСО 8.** Връзката между тютюнопушене и заболяемост от ПК е обект на систематичен анализ, който установява по-висок риск за смъртност и по-лош изход от болестта след лечение при пушачи.<sup>11</sup> Наличните данни не позволяват да се установи категорично дали прекратяването на тютюнопушенето при мъже в риск и с ПК има позитивен ефект.

**РІСО 9.** Степента на асоциираност между ниво на ендогенен тестостерон и екзогенен внос на тестостерон, като тестостерон-заместителна терапия за лечение на симптоматичен мъжки хипогонадизъм с късно начало, от една страна, и риск от ПК, от друга страна, е изследвана в метаанализ на 26 клинични изпитвания.<sup>12</sup> Заключениета показват, че не се наблюдава повишаване нито в нивото на PSA, нито в риска от развитие на ПК. Тези данни са обнадеждаващи, въпреки че са необходими още проучвания с по-продължително проследяване. Изводите се потвърждават и от друг систематичен и метаанализ, който проучва ефекта от начина на прилагане на екзогенен тестостерон (трансдермално, орално или инжекционно) върху ПК.<sup>13</sup> Резултатите сочат, че независимо от начина на прилагане на краткосрочна

тестостерон-заместителната терапия, тя е безопасна и не предизвиква развитие на ПК или прогресия.


**РІСО 10.** Ефективността на 5-АРИ-и за превенция на ПК е интерпретирана в систематичен анализ на 9 проучвания, оценяващи период за разпространеност на карцинома.<sup>14</sup> Три изпитвания с *finasteride* продължават 4 години или повече, но само едно (проучване за превенция на ПК) е специално разработено за оценка на въздействието на агентите върху разпространението на ПК. *Finasteride* корелира с относително снижение на риска с 26% спрямо общата популация рандомизирани индивиди (RR 0.74; 95%CI 0.67-0.83; ARR 1.4% (3.5% срещу 4.9%). Шест проучвания оценяват диагностициран ПК и отчитат относително снижение от 26%, фаворизиращо 5-АРИ-и

(RR 0.74 (95%CI 0.55-1.00), независимо от възраст, раса и фамилна анамнеза за ПК, но не и при мъже с изходен PSA > 4.0 ng/mL. В групата, третирана с *finasteride*, по-голям е броят на тумори с висока оценка по Gleason ( $\geq 7$ ), нарушена сексуална, еректилна функция или ендокринна функция. Авторите заключават, че 5-АРИ-и снижават риска от ПК, но могат да увеличат риска от високостепенна болест при мъже, подложени на редовен скрининг чрез PSA и дигитално ректално изследване, и да ограничат ефективността до мъже с изходни стойности на PSA < 4.0 ng/mL. Влиянието на 5-АРИ-и върху абсолютните или относителни нива на карцином при мъже, които не са редовно скринирани, не е ясно и като цяло, информацията е недостатъчна за оценка на въздействието на 5-АРИ-и върху смъртността.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- РІСО 1-2. При мъже на и над 45-годишна възраст клиницистите трябва да разработват и прилагат индивидуални мултимодални интервенции, насърчаващи за разговор със специалист уролог или медицински онколог за ползи и рискове от редовен скрининг [ниско качество на доказателства].
- РІСО 4. При здрави мъже клиницистите не трябва да препоръчват прием на *metformin* или *Aspirin* за редукция на риск от простатен карцином [ниско качество на доказателства].
- РІСО 8. При здрави мъже клиницистите трябва да предлагат въздържане/отказ от тютюнопушене за редукция на риск от простатен карцином [ниско качество на доказателства].

<p><b>СИЛНА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 9. При мъже със симптоматичен хипогонадизъм, кандидати за екзогенен тестостерон, клиницистите не трябва да препоръчват въздържане от тестостерон-субституираща терапия заради риск от простатен карцином [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 3. За редукция на риск от простатен карцином клиницистите биха могли да препоръчват физическа активност [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 4. При здрави мъже клиницистите биха могли да препоръчват хранителни добавки, съдържащи селен, за редукция на риск от простатен карцином [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 5-7. При здрави мъже клиницистите биха могли да препоръчват хранителни подходи с риба, рибни масла, соя-съдържащи храни и домати за редукция на риск от простатен карцином [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 10. За мъже със стойност на PSA &lt; 4.0 ng/mL, включени в редовен PSA-скрининг, клиницистите биха могли да обсъждат с пациентите рисковете и ползи от прием на 5-алфа-редуктазни инхибитори за превенция на простатен карцином [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При мъже, приемащи 5-алфа-редуктазни инхибитори, се налага редовно мониториране на PSA и всяко повишение от изходните стойности изисква потвърждение и по-нататъшни изследвания.</i></li> <li>■ <i>Общопрактикуващи лекари и специалисти уролози, предписващи 5-алфа-редуктазни инхибитори на мъже, включени в редовен PSA-скрининг, трябва да знаят, че тези медикаменти редуцират серумните нива на PSA и всяко повишение над най-ниската стойност може да сигнализира за наличие на простатен карцином.</i></li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

1. James LJ, Wong G, Craig JC, et al. Men's perspectives of prostate cancer screening: A systematic review of qualitative studies. *PLoS One* 2017; 12 (11): e0188258
2. Redy M, Saab MM, Hegarti J, et al. Promoting men's knowledge of cancer risk reduction: A systematic review of interventions. *Patient Educ Coun* 2018; 101 (8): 1322-1336
3. Benke IN, Leizmann MF, Behrens G, et al. Physical activity in relation to risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2018; 29 (5): 1154-1179
4. Zhaohan F, Zhou X, Liu N, et al. Metformin use and prostate cancer risk. A meta-analysis of cohort studies. *Medicine* 2019; 98 (12): e14955
5. Fan LL, Xie CP, Wu YM, et al. Aspirin Exposure and mortality risk among prostate cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *BioMed Res Int* 2019; doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9379602>
6. Fakhri Y, Kokhaei P, Moradi M, et al. Relationship between selenium and prostate cancer risk; systematic review and meta-analysis and meta-regression. *Int J Med Res & Health Sci* 2016; 5 (8): 44-55
7. Lovcove C, Ahmed K, Challacombe B, et al. Systematic review of prostate cancer risk and association with consumption of fish and fish-oils: analysis of 495 321 participants. *Int J Clin Pract* 2015; 69 (1): 87-105
8. Applegate C, Rowles JL, Ranard KM, et al. Soy consumption and the risk of prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 2018; 10 (1): pii: E40
9. Xu X, Li J, Wang X, et al. Tomato consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2016; 6: 37091
10. Chen P, Zhang W, Wang X, et al. Licopene and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Medicine* 2015; 94 (33): e1260
11. De Nunzio C, Andriole GL, Thompson IM Jr, et al. Smoking and prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol Focus* 2015; 1 (1): 28-38
12. Boyle P, Koechlin A, Bota M, et al. Endogenous and exogenous testosterone and the risk of prostate cancer and increased prostate-specific antigen (PSA) level: A meta-analysis. *BJU Int* 2016; 118 (5): 731-741
13. Cui Y, Zong H, Yan H, et al. The effect of testosterone replacement therapy on prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17 (2): 132-143
14. Wilt TJ, MacDonald R, Hagerty K, et al. 5-alpha-reductase inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Library* 2008; doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007091>

**1.4. ГЕНЕТИЧНО КОНСУЛТИРАНЕ ПРИ НАСЛЕДСТВЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ***Драга Тончева***ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Мъже с фамилна история за простатен карцином (ПК) или за наследствени ракови синдроми (НВОС или LS) притежават ли сигнификантен риск за заболяемост и индикативност за клинично генетично консултиране?

**PICO 2.** Кои гени се препоръчва да бъдат тествани при клиничен или фамилен сценарий?

**PICO 3.** Как се използват резултатите от генетичните изследвания за скрининг на ПК?

**PICO 4.** Могат ли генетичните тестове да определят информиран подход за поведение при ранен туморен стадий/локализиран, напреднал/метастатичен кастрация-резистентен ПК?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Преглед на систематичен и метаанализ, направени върху 13 кохортни проучвания и контроли на случаи с фамилна анамнеза за ПК, показва сигнификантно повишен относителният риск (RR, 95%CI) за родственици от първа степен (2.5 пъти), по-висок риск при поставена диагноза преди 60-годишна възраст и повишен RR при двама болни родственици – 2.6-4.8 (3.5-пъти).<sup>1</sup> Подобни резултати от метаанализ върху 24 проучвания потвърждават по-висок риск за ПК при болни родственици от първа степен (RR = 2.22, 95%CI 2.06-2.40) – при баща с ПК (RR = 2.12, 95%CI 1.82-2.51) или

брат (RR = 2.87, 95%CI 2.21-3.73)<sup>2</sup>, сравнени с болни родственици от втора степен (RR = 1.88, CI 1.54-2.30).

Анализ на резултати от проспективно популационно проучване при фамилен ПК, базиран на Шведска база данни, определя съответни стойности на относителен риск за наследствен ПК в зависимост от фамилна анамнеза: за синове на бащи с ПК RR = 2.1, при трима болни братя – 17.7 и при мъже с трима болни братя и поставена диагноза преди 60-годишна възраст – 23.<sup>3</sup>

Епидемиологично проучване (EPICAP, EPIdemiological Study of Prostate Cancer) потвърждава данните за по-висок риск за ПК при фамилна анамнеза за болни родственици от първа степен: RR = 2.60 (1.82-3.71) при баща с ПК над 60 години, 4.04 (1.60-10.2) при баща с ПК под 60 години, 2.73 (1.51-4.91) при братя с ПК над 60 години и 5.91 (2.66-13.1) при братя с ПК под 60 години.<sup>4</sup>

Данни от систематичен и метаанализ на случаи/контроли (съотв. 819 и 819) определят по-висок риск за ПК при фамилна анамнеза за карцином на гърда преди 50 години (OR 1.79, 95%CI 1.09-2.94) в сравнение с популационен. Рискът за ПК е най-висок при мъже с дъщери с карцином на гърда (OR 15.26, 95%CI 1.95-120).<sup>5</sup>

Според ръководство на NCCN индикации за наследствен характер на ПК има при най-малко двама близки родственици с карциноми от спектъра на наследствен карцином на гърда/овариален карцином (HBOC)<sup>5</sup> или синдром на *Lynch* (LS).<sup>6</sup> Становища на експерти от Sidney Kimmel Cancer Center (SKCC), Thomas Jefferson University, Philadelphia, разработили консенсусна декларация и препоръки за най-добри практики, предлагат с висока степен на консенсус клинично-генетична консултация и генетично тестване за ПК да се прави на мъже с двама или повече близки кръвни родственици с карцином от фамилии с HBOC (консенсус: 93%), херeditарен ПК (HPC) (консенсус: 86%) и LS (консенсус: 86%).<sup>7</sup>

**PICO 2.** Данни от систематичен анализ на 83285 участници в изследователска програма *Гени, околна среда и здраве* на Северна Калифорния доказват асоциираност на мутация G84E в *HOXB13* с риск за ПК (оценен по крива на Kaplan-Meier), вариращ според възрастта на индивида (при мутация – 36.7% и без мутация – 13.6% при възраст 72 години и 64.2% срещу 24.2% на възраст над 80 години).<sup>7, 8</sup> Подобни данни за вариращ риск според възрастта при носители на мутация G84E в гена *HOXB13* са получени и при друго голямо популационно проучване на 1384 пробанди: 19% (95%CI 5-46%) на възраст до 60 години, 44% (95%CI 18-74%) на възраст до 70 години и 60% (95%CI 30-85%) на възраст до 80 години.<sup>9</sup>

Според данни от международно проучване на 2443 фамилии с ПК, проведено от международен консорциум (ICPCG, International Consortium for Prostate Cancer Genetics), честотата на мутация G84E в ген *HOXB13* е 4.6%.<sup>10</sup> Нови данни от систематичен и метаанализ доказват значителни разлики в стойностите на риска при носителство на мутация според фамилна анамнеза и възраст (RR варира: 0.95-33.0,  $p < 0.001$ ): RR 3.43 (95%CI 2.78-4.23) при изследвания на случаи/контроли без фамилна анамнеза; за лица без или с фамилна анамнеза за двама болни родственици с начало на болестта в ранна възраст рискът за ПК на възраст до 85 години е съотв. 60% и 98%.<sup>11</sup>

Други големи популационни проучвания на случаи/контроли (съотв. 5003 и 4693) също показват асоциираност на мутация G84E в *HOXB13* с риск за ПК: OR 3.4, 95%CI 2.2-5.4 (проучвания CAPS и Stockholm-1), OR 5.0, 95%CI 1.5-16.7 при 3515 случаи с ПК (с 2604 контроли в Полша) и OR 7.1, 95%CI 5.5-9.3 при 4000 случаи с ПК (с 5000 контроли във Финландия).<sup>12-14</sup>

Метаанализ на данни от голям брой изследвания (8 кохортни, 7 контроли на случаи, 4 клинични серии, 28 изследвания на честоти и 11 проучвания за преживяемост) доказва, че носителството на наследена мутация в гени *BRCA1/BRCA2* повишава риска за ПК (OR 1.90, 95%CI 1.58-2.29).<sup>7</sup> Той е по-висок при мутации в *BRCA2* (OR 2.64, 95%CI 2.03-3.47) в сравнение с *BRCA1* (OR 1.35, 95%CI 1.03-1.76).<sup>15</sup>

Подобни рискови стойности са получени от друг систематичен и метаанализ (PRISMA guidelines) на данни от 69 проучвания: носителство на патогенна *BRCA*-мутация асоциира със значително повишен риск за ПК (OR 1.91,  $p < 0.005$ ), който е по-висок при генетичен дефект на *BRCA2* (OR 2.64,  $p < 0.005$ ), отколкото на *BRCA1* (OR 1.35,  $p = 0.03$ ).<sup>16</sup> Други големи проучвания на риска за ПК при носители на *BRCA2* мутации показват стойности на RR 7.8 (95%CI 1.8-9.4).

Резултати от систематичен и метаанализ на молекулни проучвания при носители на MMR-дефицит доказват 3.67-кратно повишен риск от ПК (95%


CI, 2.32-6.67).<sup>7</sup> Литературните източници подкрепят разглеждането на ПК като част от синдрома на *Lynch*.<sup>17</sup> Данни от няколко проучвания определят повишен риск за ПК при LS (RR 2.5), подобно на предишни изследвания (SIR 2.1-2.5).<sup>19-22</sup>

**PICO 3.** Здрави мъже, носители на патогенна мутация в *BRCA2*, са индицирани за обсъждане на скрининг за ПК (консенсус: 80%).<sup>7</sup> Здрави мъже, носители на патогенна мутация G84E в ген *HOXB13*, са индицирани за обсъждане на скрининг за ПК (консенсус: 53%).<sup>7</sup> Според ръководство на NCCN скринингът за ПК се прави за ранна диагноза.<sup>5, 6, 23</sup>

**PICO 4.** При ранен туморен стадий/локализиран ПК се препоръчва тестване на *BRCA2* (консенсус: 64%); при напреднал/високорисков ПК – *BRCA2* (консенсус: 97%) и *ATM* (консенсус: 59%); при метастатичен кастрация-рефрактерен ПК (мКРПК) – *BRCA1* (консенсус: 83%), *BRCA2* (консенсус: 88%) и *ATM* (консенсус: 56%). При метастатичен хормоночувствителен ПК изследванията за герминативни мутации се правят и с оглед потенциални бъдещи възможности за лечение. При генно профилиране и диагностицирана соматична мутация в раков ген, особено при фамилна анамнеза, се предлага изследване за герминативна мутация: *BRCA1/BRCA2* (консенсус: 89%), *MMR*-гени (консенсус: 88%), *HOXB13* (консенсус: 68%) и *ATM* (консенсус: 61%).<sup>7</sup> Генетичните изследвания на пациенти с ПК за определяне на герминативни или соматични мутации се извършват доброволно в акредитирани медико-генетични лаборатории.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 1-2. Клиницистите трябва да насочват мъже с простатен карцином от семейства, които отговарят на критериите за наследствени карциномни синдроми, за генетично консултиране и генетично изследване за патогенни мутации в гените <i>BRCA1/BRCA2</i> при наследствен карцином на гърда/овариален карцином, за <i>HOXB13</i> – при наследствен простатен карцином или за <i>MLH1, MSH2, MSH6, MLH3, PMS2, PMS1, TP53</i> – при синдром на <i>Lynch</i> [високо качество на доказателства]. При диагностицирана соматична туморна мутация и фамилна анамнеза за простатен карцином клиницистите трябва да насочват пациентите за генетично консултиране и изследване за герминативни патогенни мутации в <i>BRCA1/BRCA2</i> и <i>MMR</i>-гени [високо качество на доказателства] и <i>HOXB13</i> и <i>ATM</i> [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 3. При здрави мъже, носители на патогенни мутации в <i>BRCA2</i> или мутация G84E в <i>HOXB13</i>, клиницистите трябва да обсъждат скрининг за простатен карцином [високо качество на доказателства].</li> </ul>
<b>СЛАБА</b>	<p>PICO 4. Клиницистите биха могли да препоръчат изследване на: (1) <i>BRCA2</i> при ранен туморен стадий/локализиран простатен карцином и при напреднал/висок риск простатен карцином; (2) изследване на <i>BRCA1/2</i> и <i>ATM</i> при метастазирал кастрация-резистентен простатен карцином [високо качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Генетични изследвания за определяне на герминативни или соматични мутации трябва да се правят в акредитирани медикогенетични лаборатории.</li> <li>■ Генетична консултация трябва да се извършва в акредитиран медикогенетичен консултативен кабинет от лекар със специалност по медицинска генетика преди и след назначаване на генетично тестване.</li> </ul>
---	--



## ЛИТЕРАТУРА

1. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003; 91 (9): 789-794
2. Bruner DW1, Moore D, Parlanti A, et al. Relative risk of prostate cancer for men with affected relatives: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2003; 107 (5): 797-803
3. Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012; 30 (2): 143-148
4. Lamy PJ, Trétarre B, Rebillard X, et al. Family history of breast cancer increases the risk of prostate cancer: Results from the EPICAP study. *Oncotarget* 2018; 9 (34): 23661-23669
5. Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian (Version 2.2017). *J Natl Compr Cancer Network* 2017; 15 (1): 9-20
6. Provenzale D, Gupta S, Annen J, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal (Version 1.2016): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Network* 2016; 14 (8): 1010-1030
7. Giri VN, Knudsen KE, Kelly WK, et al. Role of genetic testing for inherited prostate cancer risk: Philadelphia Prostate Cancer Consensus Conference 2017. *J Clin Oncol* 2018; 36 (4): 414-436
8. Hoffmann Th], Sakoda LC, Shen L, et al. Imputation of the rare HOXB13 G84E mutation and cancer risk in a large population-based cohort. *PLoS Genet* 2015; <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004930>
9. MacInnis RJ, Severi G, Baglietto L. Population-based estimate of prostate cancer risk for carriers of the HOXB13 missense mutation G84E. *PLoS One* 2013; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054727>
10. Xu J, Lange EM, Lu L, et al. HOXB13 is a susceptibility gene for prostate cancer: results from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics (ICPCG). *Hum Genet* 2013; 132 (1): 5-14
11. Nyberg T, Govindasami K, Leslie G, et al. Homeobox B13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2018; doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.015
12. Karlsson R, Aly M, Clements M, et al. A population-based assessment of germline HOXB13 G84E mutation and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2014; 65: 169-176
13. Kluzniak W, Wokołorczyk D, Kashyap A, et al. The G84E mutation in the HOXB13 gene is associated with an increased risk of prostate cancer in Poland. *Prostate* 2013; 73: 542-548
14. Laitinen VH, Wahlfors T, Saaristo L, et al. HOXB13 G84E mutation in Finland: Population-based analysis of prostate, breast, and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 452-460
15. Oh M, Alkhushaym N, Fallatah S, et al. The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations with prostate cancer risk, frequency, and mortality: A meta-analysis. *Prostate* 2019; 79 (8): 880-895
16. Chandrasekar Th. ASCO 2018: The association of *BRCA1* and *BRCA2* mutations on prostate cancer risk, frequency, and mortality: Systematic review and meta-analysis. ASCO Annual Meeting, June 1-5, 2018; Chicago, IL USA
17. Agalliu I, Karlins E, Kwon EM, et al. Rare germline mutations in the *BRCA2* gene are associated with early-onset prostate cancer. *Br J Cancer* 2007; 97: 826-831
18. Kote-Jarai Z, Leongamornlert D, Saunders E, et al. *BRCA2* is a moderate penetrance gene contributing to young-onset prostate cancer: Implications for genetic testing in prostate cancer patients. *Br J Cancer* 2011; 105: 1230-1234
19. Ryan S, Jenkins MA, Win AK. Risk of prostate cancer in Lynch syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23 (3): 437-449
20. Therkildsen Ch, Ladelund S, Smith-Hansen L, et al. Towards gene- and gender-based risk estimates in Lynch syndrome; age-specific incidences for 13 extra-colorectal cancer type. *Br J Cancer* 2017; 117: 1702-1710

21. Dominguez-Valentin M, Joost P, Therkildsen C, et al. Frequent mismatch-repair defects link prostate cancer to Lynch syndrome. *BMC Urol* 2016; 16: 15
22. Raymond VM, Mukherjee B, Wang F, et al. Elevated risk of prostate cancer among men with Lynch syndrome. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1713-1718
23. Carroll PR, Parsons JK, Adriole G, et al. NCCN Guidelines Insights: Prostate Cancer Early Detection (Version 2.2016). *J Natl Compr Cancer Network* 2016; 14 (5): 509-519

## 2 Диагностични изследвания



**2****ДИАГНОСТИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ****2.1. ДИГИТАЛНО РЕКТАЛНО ИЗСЛЕДВАНЕ***Цветин Генадиев***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Дигитално ректално изследване (ДРИ) при симптоматични пациенти притежава ли оптимална чувствителност, специфичност и предиктивна стойност за детекция на простатен карцином (ПК) при първичен преглед?

**PICO 2.** Дигитално ректално изследване в първична медицинска помощ притежава ли диагностична стойност за опортюнистичен скрининг на ПК?

**PICO 3.** Каква е склонността на мъжете да участват в скрининг за ПК, използващ ДРИ?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO1.** Систематичен анализ, включващ 4 проучвания с общо 3225 пациенти на възраст от 40 до 89 години, интерпретира определенията за абнормност на простата при ДРИ.<sup>1</sup> Използвани са много сходни определения и констатациите са класифицирани като патологични в присъствие на простатна индурация, нодулерност или асиметрия. Общата чувствителност и специфичност на ДРИ като предиктор за ПК при симптоматични пациенти е съотв.

28.6% (95%CI 25.1-32.3%) и 90.7% (95%CI 89.5-91.8%), а обединените позитивна и негативна предиктивна стойности (PPV и NPV) са съотв. 42.3 и 84.2%. Липсват данни за вторични резултати от нежелани събития или ефективност на разходи. Отделен анализ само на 3 кохортни проучвания не оказва съществено влияние върху резултатите. Дискусията на систематичния анализ подкрепя нуждата от спешно насочване към онкоуролог при абнормно ДРИ и suspectен ПК.

**РІСО 2.** Систематичен анализ с метаанализ, включващ 7 проучвания с 9241 пациенти, оценява диагностичната стойност на ДРИ при опортюнистичен скрининг за ПК.<sup>2</sup> Общата чувствителност и специфичност на метода, приложен от клиницисти в първичната медицинска помощ, е съотв. 0.51 (95%CI 0.36-0.67; I<sup>2</sup> = 98.4%) и 0.59 (95%CI, 0.41-0.76; I<sup>2</sup> = 99.4%), а обединените позитивна и негативна предиктивна стойности (PPV и NPV) е съотв. 0.41 (95%CI 0.31-0.52; I<sup>2</sup> = 97.2%) и 0.64 (95%CI 0.58-0.70; I<sup>2</sup> = 95.0%). Допълнително общото качество на доказателствата в проучванията според GRADE-оценката е отчетено като много ниско поради риск от отклонение, непоследователност и неточност.

**РІСО 3.** Нагласите, убежденията и преживяванията на мъже за скрининг на ПК, използващ ДРИ, са интерпретирани в систематичен анализ, включващ 16 квалитативни проучвания с 3029 пациенти на възраст от 18 до 89 години.<sup>3</sup> Идентифицират се пет теми: (i) социално стимулиране (доверие към професионално мнение, мотивация от страна на семейство и приятели,


близост и известност на ПК); (ii) придобиване на увереност при вземане на решения (преодоляване на страхове, императив за оцеляване, спокойствие, умствена подготовка, приоритизиране на благосъстоянието); (iii) запазване на мъжественост (телесна инвазия, загуба на сексуалност, заплахата за мъжественост, медицинско избягване); (iv) избягване на неизвестност и несигурност (табу за карцином-свързана смърт, липса на осезаема причина, физиологична и симптоматична неяснота, неяснота на процедурата, обърквачи противоречия); (v) прекомерни разходи. Като цяло, мъжете са склонни да участват в скрининга за ПК, особено когато са подкрепени или подтикнати от техните социални контакти или доставчици на здравни услуги. Обаче някои от изследваните индивиди считат, че ДРИ ще компрометира техния „мачо мъж“ и възприемат метода като „хомосексуална намеса“. Поради липса на осведоменост някои мъже приемат, че всеки скрининг за ПК е „инвазивен“ и „болезнен“, и разбирайки за наличието на кръвен тест (PSA), са облекчени, че могат да избегнат ДРИ.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **РІСО 1.** Дигитално ректално изследване при симптоматични мъже над 40-годишна възраст трябва да се прилага рутинно от клиницистите при първичен преглед за детекция на простатен карцином, въпреки ниски чувствителност и позитивна предиктивна стойност на метода [ниско качество на доказателства].

<b>СИЛНА</b>	<p>■ <b>PICO 2.</b> Дигитално ректално изследване не трябва да се прилага рутинно за опортюнистичен скрининг на простатен карцином [много ниско качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>PICO 3.</b> Онкоурологичните заведения биха могли да изработят психосоциални интервенции, които да подобрят процеса на вземане на решения от пациентите за скрининг за простатен карцином, включително чрез дигитално ректално изследване [много ниско качество на доказателства].</p>

	<p>■ <i>Наличието на абнормна находка при дигитално ректално изследване, суспектна за карцином, е индикация за обсъждане за простатна биопсия.</i></p> <p>■ <i>При покачване на PSA над изходните стойности след радикално лечение може да се използва дигитално ректално изследване за изключване на локален рецидив.</i></p>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jones D, Friend Ch, Dreher A, et al. The diagnostic test accuracy of rectal examination for prostate cancer diagnosis in symptomatic patients: A systematic review. *BMC Pharm Pract* 2018; 19: 79; doi: 10.1186/s12875-018-0765-y
2. Naji L, Randhawa H, Sohani Z, et al. Digital rectal examination for prostate cancer screening in primary care: A systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2018; 16 (2): 149-154
3. James LJ, Wong G, Craig JC, et al. Men's perspectives of prostate cancer screening: A systematic review of qualitative studies. *PLoS One* 2017; doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188258>

**2.2. ПРОСТАТНОСПЕЦИФИЧЕН АНТИГЕН (PSA)***Веселина Колева, Ася Консулова***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Простатноспецифичният антиген (PSA) при безсимптомни пациенти притежава ли диагностична стойност за детекция на простатен карцином (ПК) при масов скрининг?

**PICO 2.** PSA при пациенти със симптоми от долни пикочни пътища (ДПП) притежава ли предиктивна стойност за детекция на ПК при първичен преглед?

**PICO 3.** За скрининг и диагностика на ПК достатъчно ли е да се изследва първоначално концентрацията само на общ PSA или се препоръчва комбинация от маркери?

**PICO 4.** Изследването на свободна фракция на PSA при мъже със серумно ниво на общ PSA в концентрационната област 4-10 ng/mL повишава ли диагностичната специфичност на маркера за откриване на ПК?

**PICO 5.** Допълнителни тестове (скорост на нарастване на PSA, време за удвояване на PSA, плътност на PSA и PCA3) притежават ли предиктивна стойност при получаване на абнормен PSA-резултат преди да се предложи простатна биопсия или при предходен отрицателен резултат от биопсия и персистиращи повишени стойности на PSA?

**PICO 6.** Прилагането на възрастово зависими референтни интервали за PSA допринася ли за повишаване на диагностичната чувствителност на PSA за откриване на ПК при млади мъже и увеличаване на диагностичната му специфичност за отиференциране на ПК от доброкачествена хиперплазия при мъже в по-напреднала възраст?

**PICO 7.** Различните интервали на скриниране чрез PSA според изходна стойност и възраст на индивида подобряват ли чувствителността за откриване на ПК?

**PICO 8.** Определянето на PSA-ниво над 60-годишна възраст има ли предиктивна стойност по отношение на болестност и смъртност от ПК?

**PICO 9.** Трябва ли да се препоръча използване на модели за определяне на риск за ПК като средство за подобряване на предиктивната стойност на PSA-скрининга?



### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Простатноспецифичният антиген (PSA) е органоспецифичен, а не туморноспецифичен маркер и може да бъде преходно повишен и при доброкачествени болести. Метаанализ на 5 рандомизирани проучвания при 721718 скринирани пациенти на възраст между 45 и 80 години показва минимална разлика в карцином-свързаната смъртност (IRR 0.79, 95%CI 0.69-0.91).<sup>1</sup> Метаанализът е надграждане на публикувани през 2006, 2010 и 2013 г. данни от проучвания с приблизително идентичен дизайн и с продължаващо проследяване на включените пациенти. PSA-скринингът води до повишаване на диагностицирането на ПК (RR 1.3; 95%CI 1.02-1.65). При анализ на три от проучванията се отчита, че скринингът може да води до откриване предимно на локализиран стадий I и II на болестта (RR 1.39; 95%CI 1.09-1.79), което съответства на диагностициране на 7 нови ПК на 1000 скринирани мъже.<sup>2-4</sup>

PSA-скринингът незначително намалява откриването на напреднали стадии (T3-4, N1, M1) спрямо контролната група (RR 0.85, 95%CI 0.72-0.99). Субгруповият анализ показва, че карцином-свързаната смъртност не е повлияна от възрастта, на която са скринирани участниците. PSA-скринингът не повлиява общата смъртност в скринираната група (IRR 1.0, 95%CI 0.98-1.02) и се свързва със значително покачване на усложненията от всяка степен от биопсията, тяхното лечение и фалшиво позитивните резултати.

**PICO 2.** Ретроспективни данни от случай-контрола проследяване показват, че развитието на симптоми от ДПП (уринарна ретенция, болезнена еякулация, импотентност, ректална болка, промяна в струята, нощно уриниране и др.) са основни, но не специфични симптоми, свързани с ПК. Макар в повечето случаи тяхната изява да се усилва с напредване на болестта, няма доказана позитивна корелация между степента на изява на клиничната симптоматика и стадия, в който се открива карциномът. Наличието на клинични симптоми е индикация за назначаване на PSA-тест. Регресионен анализ при 208 мъже (137, диагностицирани с карцином, и 71 контроли) показва, че стойности на PSA > 4 ng/mL корелират с ПК (OR 29, 95%CI 3.9-220;  $p = 0.001$ ).<sup>5</sup>

**PICO 3.** PSA е серинова протеаза, която се синтезира от епителните клетки на ацините и от дукталния епител на простатната жлеза. Около 86% от циркулиращия PSA е под форма на стабилен PSA-алфа-1-антихимотрипсин комплекс, малка порция от антигена е свързана с алфа-2-макроглобулин и останалото е свободен PSA. Систематичен анализ на NACB, Великобритания, прави препоръки относно ползване на серумни маркери при диагностика и проследяване на ПК. Въпреки че има открити множество биомаркери, свързани с ПК (Human Kalikrein 2, Insulin-like growth factor1, IGF-1 binding protein-3, PCA3, Glutathione S-transferase pi, кисела простатна

фосфатаза и др.), тяхната диагностична специфичност и чувствителност не надвишава тази на общия PSA и той остава препоръчан маркер за скрининг и диагностика на ПК във всички стадии на болестта.<sup>6</sup>

**РІСО 4.** Данни от систематичен и метаанализ на 66 проучвания при мъже с ниво на общ PSA 2-10 ng/mL показват, че диагностичната значимост на съотношението свободен/общ PSA е по-висока спрямо изследване само на общ PSA ( $p < 0.01$ ), въпреки значителната хетерогенност на данните от различните проучвания. Най-голяма полза има в групата проучвания със серумно ниво на PSA от 4-10 ng/mL в сравнение с диапазона 2-4 ng/mL ( $p < 0.01$ ). Изследване на съотношението свободен/общ PSA може да предотврати до почти 50% ненужните биопсии при стойности на общ PSA 4-10 ng/mL в сравнение с 35% за диапазона 2-4 ng/mL ( $p < 0.01$ ).<sup>7</sup>

Данни от друг метаанализ на 15 проучвания показва ниска чувствителност на индекса за откриване на ПК от 0.70 (95%CI 0.67-0.72) и специфичност от 0.58 (95%CI 0.57-0.60), което се отчита като вероятност за диагностична значимост 4.81 (95%CI 3.33-6.94).<sup>8</sup>

**РІСО 5.** За повишаване на специфичността на общия PSA се предлага оценка на динамиката на стойностите му посредством скорост на нарастване (в ng/mL/година) и време за удвояването (в ng/mL/месеци). Данни от систематичен анализ на 17 проучвания показват, че времето на удвояване

на PSA (PSA-DT) не добавя диагностична стойност за откриване на ранен ПК спрямо стойност на PSA.<sup>9</sup>

Динамиката на PSA е анализирана от 14 проучвания; заключението е, че въпреки положителната асоциация на PSA-динамиката с изхода от болестта, доказателствата за предиктивната стойност на скоростта на нарастване и времето за удвояване на PSA при нелекувани пациенти не добавят допълнителна полза към самостоятелното единично определяне на PSA.

Друг подход при повишени стойности на PSA и негативно дигитално ректално изследване (ДРИ) е определяне на PSA-плътност (PSAD в ng/mL/сс). Метаанализ върху данни от 11 проучвания с общо 1821 пациенти показва 70% чувствителност, 64% специфичност, 0.77 площ под кривата, 2.13 положителен LR и 5.87 dOR на PSAD, което го прави подходящ маркер за откриване на ПК.<sup>10</sup>

Систематичен анализ върху публикации и клинични проучвания в периода 2000-2014 г. прави оценка на РСАЗ, определян в уринни проби непосредствено след проведено ДРИ, на диагностичната му значимост за определяне на нужда от първична или втора биопсия. Петнадесет публикации отговарят на включващите критерии на протокола за клинично валидиране на маркера като са докладвани резултати от 10 различни клинични сравнения. Липсват достатъчно доказателства за дефиниране на подходяща отрязваща стойност на РСАЗ, която да се препоръча за клиничното му при-

ложение. Освен това, добавянето на маркера към резултата от магнитнорезонансна томография (МРТ) на простата не повишава дискриминативната му стойност.<sup>11</sup>

**PICO 6.** Анализ на данни за здрави мъже от Кавказка раса от 11 проучвания и на 7 проучвания при здрави мъже от Афроамериканска, Азиатска и Испанска раси докладва хетерогенни и силно противоречиви резултати.<sup>12</sup>

Само един проспективен скринингов проект, проведен в Австрия с 21078 мъже на възраст 45-75 години, дава предимство на прилагане на възраст-зависими референтни стойности – 8% увеличение на позитивните биопсии при пациенти под 60 години с негативно ДРИ и 21% по-малко направени биопсии при пациенти над 60 години. Прилагането на възраст-зависими референтни граници води до пропускане на 4% от хистологично потвърдени органно локализиран тумори.<sup>13</sup> В заключение, авторите не препоръчват ползване на възраст-зависими референтни интервали.<sup>12</sup>

**PICO 7.** Резултати от популационно проспективно проучване, проведено в Швеция и обхващащо 174636 пациента, показва зависимост между интервалите на скриниране с PSA и оценката по *Gleason* (GS) към момента на диагностициране на ПК. При пациенти с PSA < 1.0 ng/mL във възрастовата група 50-74 години е нисък рискът от ПК с GS ≥ 7, независимо от интервала преди следващо тестване. По-малко от 3% от тях са с PSA > 3.0 ng/mL при следващо тестване, обосноваващо препоръки за деинтензифи-

кация на скрининга чрез удължаване на интервалите до следващо изследване. Така при проследяване през 2, 3 или 4 години рискът от последваща негативна биопсия спада съотв. до 6%, 3% и 2 % срещу 15% при ежегодно изследване. За пациенти с PSA > 1.0 ng/mL рискът за диагностициране на ПК с GS ≥ 7 се увеличава два пъти при интервал на изследване 2 години и три пъти при интервал на изследване 3 години спрямо ежегодното проследяване на PSA.<sup>14</sup>

**PICO 8.** Популационно кохортно проучване анализира данни от скрининг на PSA при 1756 мъже на възраст от 57.5 до 62.5 години и ги сравнява с 1162 нескринирани мъже. Резултатите показват, че разпределението в стойностите на PSA не се различава в двете кохорти. Кумулативно съотношението на честота на инциденти, диагностициране, метастазирание или смърт от ПК е 3.67 (95%CI 2.79-4.89), 0.73 (95%CI 0.38-1.42) и 0.57 (95%CI 0.26-1.25) на 15-а година сред скринирани спрямо нескринирани мъже. Сред мъже на възраст 60 години с PSA < 2 ng/mL се установява увеличение на диагностицираните ПК със 767 случая на 10000 без намаление в смъртността от ПК. При мъже с PSA ≥ 2 ng/mL снижението на смъртността от ПК е значително – само 23 мъже е необходимо да бъдат скринирани и 6 диагностицирани, за да се избегне един смъртен случай за 15 години.<sup>15</sup>

**PICO 9.** Систематичен анализ на 145 публикации открива 127 модела за предсказване на риск от ПК. От тях 6 (с общ брой пациенти 11586)

отговарят на критериите за метаанализ (Prostateclass, Finne, Karakiewicz, PCPT, Chun и ERSPC RC3) и всички включват като променливи PSA, възраст и резултат от ДРИ; другите променливи (% свободна фракция на PSA, фамилна анамнеза, плътност на простата, брой негативни предходни простатни биопсии) са различни в различните модели. Резултатите показват, че PCPT не превъзхожда самостоятелното определяне на PSA (AUC = 0.66). Предиктивната точност за откриване на ПК се увеличава с прилагане на Finne (AUC = 0.74), Karakiewicz (AUC = 0.74), Chun (AUC = 0.76), като най-висока дискриминативна стойност имат ERSPC RC3 и Prostateclass (AUC = 0.79). Това е еквивалент на удвояване на чувствителността на PSA-тестването (44% срещу 21%), без това да е съпроводено със загуба на специфичност. Недостатък на моделите е лошо документиране на методите за калибрацията им.<sup>16</sup>

Друг математически модел, препоръчван за откриване на ПК, е индексът на простатното здраве (PHI), целящ намаляване на броя на ненужните простатни биопсии. В проучване с 892 участници с общ PSA между 2 и 10 ng/mL, негативно ДРИ и открит ПК при биопсия с оценка по Gleason > 6 се установява двойно по-висока чувствителност на PHI спрямо % fPSA. Индексът е одобрен от Агенцията за храни и лекарства на САЩ (FDA) през 2012 г. за пациенти с PSA между 4 и 10 ng/mL.<sup>17</sup>

В данни от голямо многоцентрово проспективно проучване с 6129 мъже панелът 4КА (общ, свободен и интактен PSA и каликреин-свързана-пептидаза 2) демонстрира висока дискриминативна стойност от AUC = 0.82 (95%CI 0.802-0.838) срещу самостоятелно изследване на PSA. NCCN го обсъжда като подходящ при пациенти преди първа биопсия или при дискусия за провеждане на повторна такава.<sup>18</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO 1. При безсимптомни мъже на клиницистите не се препоръчва започване на масов PSA-скрининг [умерено качество на доказателства]. Не се препоръчва провеждане на скрининг при мъже < 55 или > 70 годишна възраст [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. При пациенти със симптоми от долни пикочни пътища на клиницистите се препоръчва изследване на PSA [умерено качество на доказателства].

<p><b>СИЛНА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 3. При провеждане на скрининг за простатен карцином на клиницистите се препоръчва самостоятелно изследване на серумна концентрация на общ PSA [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 4. При безсимптомни мъже с нива на PSA 2-10 ng/mL на клиницистите не се препоръчва използване на допълнителен серумен тест (% fPSA и изчисляване на съотношение свободен/общ PSA) като самостоятелен метод за избягване на биопсия [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 5. При безсимптомни мъже с ниски нива на PSA &lt; 2 ng/mL на клиницистите не се препоръчва използване на скорост на удвояване на PSA за преценка за необходимост от простатна биопсия [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 5. При мъже с PSA &gt; 4 ng/mL и негативен резултат от дигитално ректално изследване клиницистите биха могли да използват показателя плътност на PSA за определяне риска от простатен карцином [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 6. При изследване на PSA за скрининг и диагностика на простатен карцином на клиницистите не се препоръчва използване на възраст-зависими референтни интервали [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 7. Клиницистите биха могли да прилагат различни интервали на PSA-скриниране според изходна стойност и възраст на индивида: при пациенти на възраст 50-74 години и PSA &gt; 1.0 ng/mL на клиницистите се препоръчва проследяване не по-рядко от веднъж годишно, а при PSA ≤ 1.0 – през две-три години [високо качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 8. За мъже на възраст над 60 години при стойност на PSA &lt; 1.0 ng/mL клиницистите биха могли да не продължават скрининга, при PSA &gt; 2.0 ng/ml да скринират ежегодно, а в концентрационна област на PSA 1.0-2.0 ng/mL подходът да бъде индивидуален [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 9. Клиницистите биха могли да използват предиктивни модели за оценка на риск от простатен карцином при абнормна стойност на PSA и необходимост от вземане на решение за провеждане на простатна биопсия [ниско качество на доказателства].</li> </ul>



- При скрининг, диагноза и проследяване на лекувани пациенти изследването на PSA следва да бъде провеждано в една и съща лаборатория, използваща един и същ метод и платформа и работеща според стандартите на добър вътрешен и външен лабораторен контрол.
- При назначаване на PSA-тест пациентът трябва да не е имал еякулация в предходните 24 часа, да няма инфекция на уринарния тракт или простатит, да не е имал травма в областта на малкия таз или да е поставян уринарен катетър в предходните 2-3 седмици, да не е провеждано дигитално изследване в предходните 10 дни.
- При използване на съотношението % свободен/общ PSA трябва да се имат предвид нестабилността на свободната фракция PSA след 24 часа престой на пробата на стайна температура и вариационността на търговските китове.
- При изчисление на % fPSA следва да се използват стойностите за общ PSA и свободен PSA от един и същ производител на реактиви за една и съща имунохимична платформа.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ilic D, Djulbegovic M, Jung JH, et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; 362: k3519
2. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: Results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384 (9959): 2027-2035
3. Martin RM, Donovan JL, Turner EL, et al. Effect of a low-intensity PSA-based screening intervention on prostate cancer mortality: The CAP randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 319 (9): 883-889
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial: Mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (2): 125-132
5. Hamilton W, Sharp DJ, Peters TJ, Round AP. Clinical features of prostate cancer before diagnosis: A population-based, case-control study. *Br J Gen Pract* 2006; 56 (531): 756-762
6. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast, and ovarian cancers. *Clin Chem* 2008; 54 (12): e11-e79
7. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: Systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48 (3): 386-399

8. Huang Y, Li ZZ, Huang YL, et al. Value of free/total prostate-specific antigen (f/t PSA) ratios for prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen between 4 and 10 ng/mL. *Medicine (United States)* 2018; 97 (13): e0249
9. Vickers AJ, Savage C, Frank O'Brien M, Lilja H. Systematic review of pretreatment prostate-specific antigen velocity and doubling time as predictors for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27 (10): 1728-1729
10. Feng ZJ, Xue C, Wen JM, et al. PSAD test in the diagnosis of prostate cancer: A meta-analysis. *Clin Lab* 2017; 63 (1): 147-155
11. Nicholson A, Mahon J, Boland A, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA® prostate cancer antigen 3 assay and the prostate health index in the diagnosis of prostate cancer: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)* 2015; 9 (87): i-xxxi, 1-19
12. Luboldt HJ, Schindler JE, Rübber H. Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen as a marker for prostate cancer. *EAU-EBU Updat Ser* 2007; 5 (1): 38-48
13. Reissigl A, Pointner J, Horninger W, et al. Comparison of different prostate-specific antigen cut-points for early detection of prostate cancer: Results of a large screening study. *Urology* 1995; 46 (5): 662-665
14. Palsdottir T, Nordstrom T, Karlsson A, et al. The impact of different prostate-specific antigen (PSA) testing intervals on Gleason score at diagnosis and the risk of experiencing false-positive biopsy recommendations: A population-based cohort study. *BMJ Open* 2019; e027958
15. Carlsson S, Assel M, Sjöberg D, et al. Influence of blood prostate specific antigen levels at age 60 on benefits and harms of prostate cancer screening: Population based cohort study. *BMJ* 2014; 348: g2296
16. Louie KS, Seigneurin A, Cathcart P, Sasieni P. Do prostate cancer risk models improve the predictive accuracy of PSA screening? A meta-analysis. *Ann Oncol* 2015; 26 (5): 848-864
17. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, et al. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol* 2011; 185 (5): 1650-1655
18. Bryant RJ, Sjöberg DD, Vickers AJ, and FCH. Predicting high-grade cancer at ten-core prostate biopsy using four kallikrein markers measured in blood in the ProtecT Study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (7): djv095

## 2.3. ОБРАЗНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.3.1. Трансректална ехография

Цветин Генадиев

#### ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Трансректален ултразвук (ТРУЗ) притежава ли степен на детекция за простатен карцином (ПК) и/или за навигация на простатна биопсия, сравнима с магнитнорезонансна томография (МРТ)?

**PICO 2.** Перипростатна локална анестезия при простатна биопсия, навигирана чрез ТРУЗ, допринася ли за контрол на болка, свързана с биопсия?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В систематичен анализ с метаанализ, включващ 12 проучвания с 3225 пациенти, е сравнително интерпретирана степента на детекция на ПК чрез простатна биопсия, навигирана с ТРУЗ или мултипараметрична МРТ (мпМРТ).<sup>1</sup> В сравнение с традиционните биопсии, навигирани с ТРУЗ, МРТ/ТРУЗ-фюжън 3D не показват сигнификантно различна степен на детекция за ПК в общата популация (43.1% срещу 42.6%,  $p = 0.36$ ); от друга страна, 3D-таргетирана биопсия открива достоверно повече карциноми в популация с предишна отрицателна биопсия ( $p = 0.01$ ) и с висока оценка по *Gleason* ( $\geq 7$ ) (30.0% срещу 24.1%,  $p < 0.05$ ), но по-малко в популацията за начална биопсия. 3D-таргетирана биопсия плюс ТРУЗ достоверно подобрява скоростта на детекция на ПК срещу самостояте-

лен ТРУЗ (52.7% срещу 42.6%,  $p < 0.05$ ). Всички сравнения в метаанализа показват значимо отклонение, потвърдено от теста на *Egger* ( $p > 0.05$ ), а данните за цялостно откриване на ПК показват очевидна хетерогенност ( $p = 0.03$ ,  $I^2 = 48\%$ ).

**PICO 2.** Метаанализ, включващ 14 рандомизирани проучвания с 944 пациенти, интерпретира контрола на болката, оценен чрез визуална аналогова скала.<sup>2</sup> Стандартизираната средна разлика в оценката на болката, сравняваща локална анестезия с плацебо или с нищо, е -1.05 (95%CI -1.40 – -0.71,  $p < 0.001$ ). Липсват данни за значимо публикационно отклонение (тест на *Begg* –  $p = 0.34$  и тест на *Egger* –  $p = 0.50$ ), а анализът на чувствителността показва незначителни промени в оценката на ефекта.



**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ****СИЛНА**

**PICO 2.** За контрол на болка, свързана с простатна биопсия и трансректална ехография, клиницистите трябва да прилагат перипростатна локална анестезия [високо качество на доказателства].

**СЛАБА**

**PICO 1.** Трансректална ехография на простата би могла да се използва от клиницистите като алтернатива или допълнение на магнитнорезонансна томография за начална (предбиопсична) детекция на простатен карцином и/или за навигация на простатна биопсия [ниско качество на доказателства].



*Трансректална ехография може да се прилага към дигитално ректално изследване на простата за подобряване на диференциалната диагноза.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Tang Y, Liu Z, Tang L, et al. Significance of MRI/transrectal ultrasound fusion three-dimensional model-guided, targeted biopsy based on transrectal ultrasound-guided systematic biopsy in prostate cancer detection: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2018; 100: 57-65
2. Hergan L, Kashefi C, Parsons K. Local anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: A meta-analysis. *Urology* 2007; 69 (3): 520-525

### 2.3.2. Компютър-томография и магнитнорезонансна томография

*Валентин Иванов, Радослав Петков*

#### ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Притежава ли мултипараметричната магнитнорезонансна томография (мпМРТ) на простата в комбинация със скоринг-системата за стратификация на риска (PI-RADS v2) оптимална негативна предиктивна стойност, позволяваща въздържане от системна биопсия при пациенти без предходна биопсия, независимо от клиничния риск от простатен карцином (ПК)?

**PICO 2.** Притежава ли комбинацията от насочена с мпМРТ прицелна биопсия и системна биопсия предимство за детекция на ПК при пациенти без предходна биопсия, сравнено със самостоятелната системна биопсия?

**PICO 3.** Притежава ли комбинацията от насочена с мпМРТ прицелна биопсия и системна биопсия предимство за детекция на ПК при пациенти с предходна негативна биопсия и висок клиничен риск, сравнено със самостоятелната системна биопсия?

**PICO 4.** Притежава ли мпМРТ достатъчна чувствителност и специфичност за оценка на екстрапростатна експанзия (ЕПЕ) и засягане на семенни мехурчета (ЗСМ) при локално стадиране на ПК?

**PICO 5.** Притежава ли мпМРТ достатъчна чувствителност и специфичност при идентификация на локален рецидив на ПК след радикална простатектомия (РП) или дефинитивно лъчелечение?

**PICO 6.** Добавя ли клинична стойност мпМРТ в хода на активно проследяване на пациенти с ПК?

**PICO 7.** При пациенти от всяка рискова група компютър-томография (КТ) и трансректална ехография осигуряват ли точно локално стадиране в сравнение с останалите стадиращи методики?

**PICO 8.** При пациенти с нисък риск използването на N-стадиращи образни методики достоверно диагностицира ли лимфни метастази в сравнение с резултати от лифна дисекция?

**PICO 9.** При пациенти с висок риск локализиран/локално авансирал ПК трябва ли да се използва КТ/МРТ и костна сцинтиграфия за скрининг на метастази, като достатъчни и/или по-ефективни от останалите образни методики?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**РІСО 1.** По данни на два систематични и метаанализа, въпреки високата чувствителност (0.78-0.91), специфичност (0.60-0.80) и позитивна предиктивна стойност (до 0.97) на мпМРТ, негативната предиктивна стойност на метода варира от 0.26 до 0.92 в зависимост от ред фактори.<sup>1,2</sup> Негативната предиктивна стойност на метода намалява чувствително при повишаване както на общата честота на ПК ( $r = -0.64, p < 0.0001$ ), така и на честотата на клинично значим ПК ( $r = -0.75, p = 0.032$ ).<sup>2</sup>

**РІСО 2.** Според метаанализ насочената с мпМРТ биопсия (фузия на образи от мпМРТ с трансректално ултразвуково изследване) при пациенти със съмнение за ПК увеличава достоверно честотата на откриване на клинично значим ПК (33.3%), сравнено със системна биопсия (23.6%); броят на пациенти с детекция на клинично незначим ПК нараства незначително (50.5% срещу 43.4%).<sup>3,4</sup> Друг метаанализ потвърждава тези данни, визирайки относителна чувствителност от 1.10 на насочената с мпМРТ биопсия срещу стандартна биопсия.<sup>5</sup>

**РІСО 3.** Подгрупов анализ в метаанализ показва висока относителна чувствителност (1.54) на насочената с мпМРТ биопсия срещу стандартна биопсия.<sup>3,5</sup>

**РІСО 4.** Данни от диагностичен метаанализ сочат висока специфичност и ниска чувствителност на мпМРТ при откриване на ЕПЕ (0.91 и 0.57)

и на ЗСМ (0.96 и 0.58). Специфичността и чувствителността при идентифициране на стадий Т3 на ПК, независимо от подстадия, е 0.88 и 0.61; всички резултати са по-добри в проучвания, проведени на апарати с напрегнатост на полето ЗТ и при използване на DWI и DCE.<sup>3,6</sup> Данни от проспективно проучване<sup>7</sup> с високо качество дават основание за предлагане на скоринг-система за оценка на ЕПЕ, която подобрява чувствителността на мпМРТ до 0.66; независимо от това, същите автори намират, че мпМРТ, комбиниран с други критерии за стратификация на риска за ПК в стадий Т3, е по-чувствителен, отколкото самостоятелното му използване.

**РІСО 5.** Данни от метаанализ показват значителна вариабилност на чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивни стойности на мпМРТ при откриване на локален рецидив след РП и дефинитивно лъчелечение (ЛЛ).<sup>8</sup> Съществен недостатък на резултатите е неконсистентността на включените данни (проучвания със съществени различия в техниката на провеждане на изследванията). Независимо от това, може да се прецени, че проучванията, които включват широк набор от техники (Т2W, DWI и DCE), дават високи чувствителност, специфичност, позитивна и негативна предиктивни стойности при откриване на рецидив както след РП, така и след дефинитивно ЛЛ (съотв. до 98-100%, 94-97%, 96-97% и 95-96% след РП<sup>9</sup> и 77%, 92%, 68% и 95% след ЛЛ<sup>10</sup>).

**PICO 6.** Метаанализ с високо качество показва значителна добавена стойност на мпМРТ при включването му в процеса на активно проследяване при пациенти с ПК, специално при избор на момент за повторна биопсия и предикция на прогресия на болестта.<sup>11</sup>

**PICO 7.** Независимо че КТ осигурява високо ниво на анатомични детайли и може да диагностицира екстракапсулно разпространение, лимфни и органни метастази, като цяло разделителната му способност не позволява детайлно изобразяване и локално стадиране на простатна жлеза. Ръководствата препоръчват използване на КТ/МРТ на корем и малък таз като част от стадиране при пациенти с продължителна преживяемост или среден риск с вероятност за лимфно ангажиране > 10%.<sup>12</sup> Данни от ретроспективен мултивариационен анализ на 643 мъже с новодиагностициран ПК, преминали КТ-стадиране, намират, че PSA, оценка по Gleason и клиничен T-стадий са свързани независимо с позитивна КТ-находка ( $p < 0.05$  за всички).<sup>13</sup>

Засега данните показват че ендоректалният ултразвук в сивата скала (TRUS) е ненадежден за откриване на ПК и не разграничава T2- от T3-тумори на простатна жлеза. Използва се за навигация при провеждане на биопсия, но поради ниската му специфичност биопсията под ехографски контрол не заменя системната биопсия. За новите ултразвукови методики (еластография и контраст-усилена ехография) липсват доказателства за рутинното им приложение.<sup>14</sup>

**PICO 8.** Данни от метаанализ сочат ниска чувствителност при използване на КТ и МРТ за диагностика на метастази в тазови лимфни възли. Тези заключения са при използване на диаметъра на лимфни възли като критерий за лимфно метастазирание. Поради това, че има припокриване в размера на двата вида лимфни възли, чувствителността на КТ и МРТ е много ниска (< 40%).<sup>15, 16</sup> В друг ретроспективен анализ при пациенти с доказани лимфни метастази след тазова лимфна дисекция се отчита още по-ниска чувствителност (2.5%).<sup>17</sup> Също така КТ има много ниска чувствителност за оценка на лимфни микроместази при пациенти със среден риск или локализирана болест (< 1%).<sup>18, 19</sup> В други две проспективни проучвания се отчитат възможностите на DWI МРТ и използването на USPIO-DW-MRI техника за контрастна оценка на тазови лимфни възли. DWI МРТ може да открие микрометастази в лимфни възли при пациенти с ПК, но негативен DWI МРТ не изключва наличието им.<sup>20, 21</sup> Данни от второто проучване показват чувствителност от 65% до 75% и специфичност от 93% до 96% за диагностициране на метастази в лимфни възли. Въпреки високата чувствителност и специфичност, тази методика използва контрастна материя, която поставя допълнителни технически и финансови затруднения.<sup>22</sup> Като цяло, поради своята ниска чувствителност КТ и МРТ не се използва за нодално стадиране при нисък риск и е запазена за пациенти с висок риск.


**PICO 9.** Обобщени данни показват, че целотелесна DWI МРТ демонстрира по-добра чувствителност за диагностициране на костни метастази спрямо насочена рентгенография и костна скintiграфия при пациенти с висок риск ПК.<sup>23, 24</sup> Също така целотелесна МРТ е по-чувствителна и специфична диагностична методика в сравнение с останалите методики – костна скintiграфия, рентгенография и КТ на абдомен и таз.<sup>25</sup> Метаанализ показва, че МРТ е по-чувствителна от <sup>11</sup>C-Choline позитронноemisионна томография/компютър-томография (PET/CT) и костна скintiграфия за стадиране за костни метастази, въпреки че <sup>11</sup>C-Choline PET/CT има по-висока

специфичност.<sup>26</sup> Данни от друг метаанализ сочат, че използването на <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT при начално стадиране за костни метастази показва висока чувствителност в сравнение с МРТ – 40% (95%CI 19-64). При намаляване на размера на диагностицирани метастатични лезии (< 10 mm) чувствителността спада до 27% (95%CI 15-42).<sup>27</sup> Независимо от данните, че <sup>11</sup>C-Choline PET/CT и mpMPT са по-точни от костна скintiграфия за диагностициране на костни метастази, не е ясно какви са предимствата на тези методики за начално стадиране на ПК. Костната скintiграфия все още остава широко използвана стадираща методика.<sup>28</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO 2. Провеждане на мултипараметрична магнитнорезонансна томография се препоръчва за насочване на биопсия при пациенти с висок риск за простатен карцином преди биопсия в допълнение към стандартна биопсия [високо качество на доказателства].
- PICO 3. Провеждане на мултипараметрична магнитнорезонансна томография се препоръчва за насочване на биопсия при пациенти с висок риск за простатен карцином след стандартна биопсия с негативен резултат [високо качество на доказателства].
- PICO 4. Провеждане на мултипараметрична магнитнорезонансна томография се препоръчва за локално стадиране на простатен карцином [високо качество на доказателства].

<p><b>СИЛНА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 5. Провеждане на мултипараметрична магнитнорезонансна томография се препоръчва при suspekten локален рецидив на простатен карцином след радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 6. Провеждане на мултипараметрична магнитнорезонансна томография се препоръчва в хода на активно наблюдение при пациенти с простатен карцином [високо качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 8. При пациенти с нисък риск простатен карцином не се препоръчва използване на N-стадиращи образни методики [високо качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 9. При пациенти с висок риск локализиран/локално авансирал простатен карцином трябва да се използва компютър-томография/магнитнорезонансна томография за детекция на метастази [високо качество на доказателства].</li> </ul>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 1. Провеждане на мултипараметрична магнитнорезонансна томография би могло да се обсъжда преди вземане на решение за биопсия за определяне на степен на риск за простатен карцином [високо качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 7. При пациенти от всяка рискова група компютър-томография и трансректална ехография не се препоръчва за локално стадиране [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Самостоятелно използване на съвременни образни техники не може да служи за ранно откриване на простатен карцином.</i></li> <li>■ <i>Конвенционална и функционална магнитнорезонансна томография са методи на избор за установяване на местоположение, обем и локална агресивност на простатен карцином, за първоначално стадиране и за проследяване на терапевтичен ефект.</i></li> </ul>

## ЛИТЕРАТУРА

- Zhang L, Tang M, Chen S, et al. A meta-analysis of use of Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS V2) with multiparametric MR imaging for the detection of prostate cancer. *Eur Radiol* 2017; 27 (12): 5204-5214
- Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, et al. What is the negative predictive value of multiparametric magnetic resonance imaging in excluding prostate cancer at biopsy? A Systematic review and meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. *Eur Urol* 2017; 72 (2): 250-266
- Rouviere O, Moldovan PC. The current role of prostate multiparametric magnetic resonance imaging. *Asian J Urol* 2019; 6 (2): 137-145
- Valerio M, Donaldson I, Emberton M, et al. Detection of clinically significant prostate cancer using magnetic resonance imaging-ultrasound fusion targeted biopsy: A systematic review. *Eur Urol* 2015; 68 (1): 8-19
- Schoots IG, Roobol MJ, Nieboer D, et al. Magnetic resonance imaging-targeted biopsy may enhance the diagnostic accuracy of significant prostate cancer detection compared to standard transrectal ultrasound-guided biopsy: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2015; 68 (3): 438-450
- de Rooij M, Hamoen EH, Witjes JA, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging for local staging of prostate cancer: A diagnostic meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70 (2): 233-245
- Mehralivand S, Shih JH, Harmon S, et al. A grading system for the assessment of risk of extraprostatic extension of prostate cancer at multiparametric MRI. *Radiology* 2019; 290 (3): 709-719
- Barchetti F, Panebianco V. Multiparametric MRI for recurrent prostate cancer post radical prostatectomy and postradiation therapy. *BioMed Research International* 2014; 2014: 316272. <https://doi.org/10.1155/2014/316272>
- Panebianco V, Barchetti F, Sciarra A, et al. Prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: the role of 3-T diffusion imaging in multi-parametric magnetic resonance imaging. *Eur Radiol* 2013; 23 (6): 1745-1752
- Tamada T, Sone T, Jo Y, et al. Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI and T2-weighted imaging in localizing tumors. *Am J Roentgenol* 2011; 197 (2): 408-414
- Glass, AS, Dall'Era, MA. Use of multiparametric magnetic resonance imaging in prostate cancer active surveillance. *BJU Int* 2019; 124 (5): 730-737
- NCCN Guidelines Version 4. Prostate Cancer Version 4.2018 — August 15, 2018
- Risko R, Merdan S, Womble PR, et al. Clinical predictors and recommendations for staging computed tomography scan among men with prostate cancer. *Urology* 2014; 84: 1329-1334
- Smeenge M, Barentsz J, Cosgrove D, et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int* 2012; 110 (7): 942-948
- Hovels AM, Heesakkers RA, Adang EM, et al. The diagnostic accuracy of CT and MRI in the staging of pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Clin Radiol* 2008; 63: 387-395
- Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348: 2491-2499
- Abuzalouf S, Dayes I, Lukka H, et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171 (6 Pt 1): 2122-2127
- Spevack L, Killion LT, West JC Jr L, et al. Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996; 34 (3): 543-547

19. Tiguert R, Gheiler EL, Tefillin MV, et al. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology* 1999; 53 (2): 367-371
20. Kiss B, Thoeny HC, Studer UE, et al. Current status of lymph node imaging in bladder and prostate cancer. *Urology* 2016; 96: 1-7
21. Thoeny HC, Froehlich JM, Triantafyllou M, et al. Metastases in normal-sized pelvic lymph nodes: detection with diffusion weighted MR imaging. *Radiology* 2014; 273 (1): 125-135
22. Birkhauser FD, Studer US, Johannes M, et al. Combined ultrasml superparamagnetic particles of iron oxide–enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance imaging facilitates detection of metastases in normal-sized pelvic lymph nodes of patients with bladder and prostate cancer. *Eur Urol* 2013; 64 (6): 953-960
23. Gutzeit A, Doert A, Froehlich JM, et al. Comparison of diffusion-weighted whole body MRI and skeletal scintigraphy for the detection of bone metastases in patients with prostate or breast carcinoma. *Skeletal Radiol* 2010; 39 (4): 333-343
24. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012; 62 (1): 68-75
25. Pasoglou V, Larbi A, Collette L, et al. One-step TNM staging of high-risk prostate cancer using magnetic resonance imaging (MRI): toward an upfront simplified “all-in-one” imaging approach? *Prostate*, 2014; 74 (5): 469-477
26. Shen G, Deng H, Hu S, et al. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014; 43 (11): 1503-1513
27. Perera M, Papa N, Christidis D, et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 70 (6): 926-937
28. Eiber M, Herrmann K, Fendler WP, et al. 68Ga-labeled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography for prostate cancer imaging: The New Kids on the Block-early or too early to draw conclusions? *Eur Urol* 2016; 70 (6): 938-940



**2.3.3. Хибридни функционални образни SPECT/CT-методи***Соня Сергиева, Елена Питеркова***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Костна скитиграфия със SPECT/CT при висок риск простатен карцином (ПК) притежава ли чувствителност, сравнима с целотелесна костна скитиграфия за детекция на костни метастази?

**PICO 2.** SPECT/CT при ПК демонстрира ли клинична полза за предлечебно стадиране и за определяне на лъчетерапевтичен обем?

**PICO 3.** Добавяне на SPECT/CT към лимфоскитиграфия при ПК демонстрира ли допълнителна стойност за детекция на сентинелни лимфни възли?

**PICO 4.**  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-Octreotide SPECT/CT притежава ли чувствителност, сравнима с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT, за детекция на простатни тумори с невроендокринна диференциация?

**PICO 5.** SPECT/CT с  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA демонстрира ли клинична полза за рестадиране при биохимична прогресия на ПК?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** В анализ на проспективно проучване, предназначено да оцени допълнително стойността на SPECT/CT за конвенционална костна скитиграфия, са включени 353 пациенти (211 с карцином на гърда и 97 с ПК).<sup>2</sup> Установените чувствителност, специфичност, отрицателни и положителни предиктивни стойности са съответно 93%, 71%, 95% и 53% за целотелесна костна скитиграфия, 94%, 78%, 97% и 59% за SPECT и 97%, 94%, 97% и 88% за SPECT/CT. Във всички подгрупи показателите за специфичност и положи-

телна предиктивна стойност са достоверно по-високи след провеждане на SPECT/CT ( $p < 0.01$ ). Снижение на стадия на метастатичния процес в скелета след използване на SPECT/CT е възможно съответно при 32.1% и 33.8% от пациентите. Методът на SPECT/CT повишава диагностичната точност при визуализиране на мултифокални метастази в 34.6% от случаите. Основен извод на авторите е, че SPECT/CT значимо подобрява специфичността и позитивната предиктивна стойност на костна скитиграфия при пациенти

с ПК чрез диференциална диагноза на бенигнени от малгнени лезии, намалявайки необходимостта от допълнителни диагностични процедури.

**PICO 2.** За да се оцени клиничната полза от SPECT/CT с сартомаб pentetyd при ПК и точното локализиране на биологични таргетни обеми (BTV) за индивидуализирано лъчелечение (ΛΛ) и повишаване на дозата (IGRT-DE) в тях е проведено проспективно рандомизирано проучване.<sup>3</sup> При включените пациенти е проведено ΛΛ, а SPECT/CT с сартомаб pentetyd е проведена предтерапевтично за стадиране на болестта при 239 болни. Далечни метастази са идентифицирани чрез SPECT/CT при 22 (9.2%) от случаите; тези болни са проследени без промяна в терапията. Образи от SPECT/CT в областта на малък таз са използвани за делинеация на BTV за определяне IGRT-DE (+ 150% брахитерапия доза) без (при 150 болни) или с (при 89 болни) перкутанно облъчване от 45 Gy. Средният период на проследяване е 7 години. Изчислени са периодът на преживяемост без болест (ПББ) и обща преживяемост (ОП). В анализирания 10-годишен период ОП е 84.8%, а ПББ е 84.6% (съотв. 93.5% за нискорисковите болни (116 случая), 78.7% за умерен риск (94 случая) и 68.8% за високорискови (29 случая),  $p = 0.0002$ . След стратификация на предварителните данни се установява, че ПББ е 65.5% при пациенти с установени метастази, (22 случая) срещу 86.6% при локализирана болест (217 случая),  $p = 0,0014$ . Стратификация на резултатите от SPECT/CT показва ОП от 86.4% при болни с установени метастази срещу 99.0% с

локализиран тумор,  $p = 0,0001$ . Основни изводи са статистически значими ПББ и ОП на болните и статистически значима прогнозна стойност за предварителните данни от SPECT/CT с сартомаб pentetyd за определяне на BTV за индивидуализирано IGRT-DE и ранно откриване на далечни неочаквани метастази при началното стадиране на заболяването.<sup>3</sup>

**PICO 3.** Липсват систематични и метаанализи. За да се оцени допълнителната диагностична стойност на SPECT/CT в сравнение с планарна лимфосцинтиграфия за откриване и топографиране на сентинелни лимфни възли (СЛВ-и) при злокачествени болести с различен лимфен дренаж е проведено мултицентрично рандомизирано проспективно проучване върху 1508 пациенти (1182 с карцином на гърда, 262 с меланом и 64 с тазови злокачествени болести – ПК, цервикален карцином, карцином на пенис и вулва).<sup>4</sup> Резултатите показват достоверно по-голям брой визуализирани СЛВ-и чрез SPECT/CT при карцином на гърда (2165 срещу 1892), меланом (602 срещу 532) и при тумори с тазова локализация (195 срещу 138) ( $p < 0.001$ ). Разликата за визуализиране на лимфен дренаж чрез планарна лимфосцинтиграфия и SPECT/CT е 16.5% при карцином на гърда, 11.1% при меланом и 51.6% при локализации в малък таз. Данни от SPECT/CT води до промяна в хирургичното лечение при 17% от случаите с карцином на гърда, при 37% с меланома и при 65.6% с карциноми в малък таз. В заключение е направена констатация, че SPECT/CT открива повече СЛВ-и, което води до

промяна в хирургичното поведение при значим брой пациенти, но най-вече при туморни локализации в малък таз поради дълбоко разположен лимфен дренаж. Прави се препоръка за провеждане на SPECT/CT при всички злокачествени локализации, при които се биопсират САВ-и.

**PICO 4.** Липсват систематични и метаанализи. Резултати от проспективно проучване върху 19 пациенти сравняват откриваемостта на невроендокринни лезии чрез <sup>99m</sup>Tc-хидразиноникотинамид (HYNIC)-octreotide (SSRS) SPECT/CT, <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT и целотелесна магнитнорезонансна томография (WB DWI).<sup>5</sup> Оценка на ефективността на изображенията е осъществена чрез тест McNemar. Регистрира се достоверна разлика в откриваемостта на двата метода при невроендокринни тумори на панкреас (съотв.  $p = 0.0455$  и  $p = 0.0455$ ), на стомашночревен тракт ( $p = 0.0455$  и  $p = 0.0455$ ) и на кости ( $p = 0.0082$  и  $p = 0.0082$ ). <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT, SSRS SPECT/CT и WB DWI показват чувствителност съотв. 0.96, 0.60 и 0.72, специфичност – 0.97, 0.99 и 1.00, позитивна прогностична стойност


– 0.94, 0.96 и 1.00, неганизивна прогностична стойност – 0.98, 0.83 и 0.88 и точност – 0.97, 0.86 и 0.91. Заключение на авторите е, че <sup>68</sup>Ga PET/CT е по-чувствителна за откриване на добре диференцирани невроендокринни лезии, особено за костни и с неизвестна първична локализация. SSRS SPECT/CT трябва да се използва само когато не са налични <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT и WB DWI.

**PICO 5.** В систематичен анализ на пет ретроспективни проучвания са интерпретирани резултати от приложение на PSMA SPECT/CT при пациенти с ПК и се правят следните основни изводи: докато общият дял на детекция на локален рецидив или метастатични лезии чрез PSMA SPECT/CT е 77%, сравним с PSMA PET/CT, то при ниски нива на PSA (< 2 ng/mL) PSMA SPECT/CT показва по-нисък процент за откриване на метастатични огнища (54%) в сравнение с PSMA PET/CT.<sup>6</sup> Тези резултати показват, че SPECT/CT е ефективно изследване при по-високи нива на PSA, докато при много ниски нива (< 0.5 ng/mL) чувствителността на детекция е едва 48.6%.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **PICO 1.** За детекция на костни метастази от междинен и висок риск простатен карцином или костна болка трябва да се провежда SPECT/CT при неясен резултат от планарна целотелесна костна скintiграфия [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 3. За визуализиране на сентинелни лимфни възли при локализиран простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат използване на SPECT/CT [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 2. За предлечебно стадиране и за определяне на лъчетерапевтичен обем при локализиран простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат приложение на SPECT/CT [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 4. За детекция на суспектни простатни тумори с невроендокринна диференциация клиницистите биха могли да обсъждат използване на <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd SPECT/CT при липса на възможност за провеждане на <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT [много ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 5. За детекция на локален рецидив и/или метастази при биохимичен рецидив от простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат приложение на <sup>99m</sup>Tc-PSMA SPECT/CT при стойности на серумен PSA &gt; 0.5 ng/mL, при липса на възможност за провеждане на <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Костната сцинтиграфия е метод на първи избор за диагностициране на костни метастази при пациенти с простатен карцином. За диференциална диагноза на дегенеративни от метастатични промени в скелет, визуализирани на цялостелно сканиране, се препоръчва провеждане на прицелни SPECT/CT изследвания за подобряване на качеството и диагностичната точност на костна сцинтиграфия.</i></li> <li>■ <i>При стадиране на пациенти с PSA под 10 ng/mL, оценка по Gleason 6-7 (Grade group 1-2) и липса на клинична симптоматика за костни метастази провеждането на костна сцинтиграфия не е задължително.</i></li> <li>■ <i>SPECT/CT соматостатин-рецепторна сцинтиграфия с <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyd е показана за диагностика на първични невроендокринни тумори на простата или за визуализиране на процес на невроендокринна диференциация при метастатичен простатен карцином след хормонотерапия и елевация на серумен хромогранин А (CgA).</i></li> </ul>



■ *SPECT/CT изследване с  $^{99m}\text{Tc}$ -PSMA е показано при биохимична прогресия на болестта за рестадиране след проведена радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: A meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014; 43 (11): 1503-1513
2. Palmedo H, Marx C, Ebert A, et al. Whole-body SPECT/CT for bone scintigraphy: Diagnostic value and effect on patient management in oncological patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41 (1): 59-67
3. Sergieva S, I. Mihailova, E. Alexandrova, et al. SPECT/CT in radiotherapy planning. *Curr Radiopharm* 2015; 8: 9-18
4. Jimenez-Heffernan A, Ellmann A, Sado H, et al. Results of a prospective multicenter international atomic energy agency sentinel node trial on the value of SPECT/CT over planar imaging in various malignancies. *J Nucl Med* 2015; 56: 1338-1344
5. di Camargo Etchebehere ECS, de Olivera Santos, Gumz B, et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT,  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body mr imaging in detection of neuroendocrine tumors: A prospective trial. *J Nucl Med* 2014; 55 (10): 1598-1604
6. Balon HR, Brown TLY, Goldsmith SJ, et al. The SNM Practice Guideline for Somatostatin Receptor Scintigraphy 2.0. *J Nucl Med* 2011; 39 (4): 317-324

### 2.3.4. Хибридни функционални образни PET/CT-методи

*Павел Бочев, Ирена Костадинова*

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с простатен карцином (ПК) притежава ли оптимална диагностична точност (сензитивност, специфичност) за детекция на локален рецидив/метастатична болест в условията на биохимичен рецидив?

**PICO 2.** Диагностичната точност на  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с ПК с биохимична прогресия влияе ли се от изходни серумни нива на простатноспецифичен антиген (PSA) преди сканиране?

**PICO 3.** Степента на детекция на рецидив чрез  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с биохимична прогресия след начално третиране на ПК обусловена ли е от кинетиката на серумен PSA?

**PICO 4.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с ПК има ли предимство пред конвенционалните образни методи за начално стадиране на пациенти с висок риск?

□ **PICO 4a.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с ПК има ли предимство пред мултипараметрична магнетнорезонансна томография (мпМРТ) за стадиране на първичен тумор (Т-стадиране)?

□ **PICO 4b.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с ПК притежава ли оптимална диагностичната точност (сензитивност, специфичност) за начално N-стадиране?

□ **PICO 4c.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с ПК притежава ли по-добра диагностична точност (сензитивност, специфичност) за детекция на костни метастази в сравнение с други образни техники – Choline PET/CT, NaF-PET/CT, МРТ и костна скintiграфия?

**PICO 5.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с ПК превъзхожда ли  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline PET/CT и  $^{18}\text{F}$  Fluciclovine за детекция на метастатична или рецидивираща болест в условията на биохимичен рецидив?

**PICO 6.** Необходимо ли е провеждане на  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT при пациенти с метастатичен кастрация-резистентен ПК, кандидати за лечение с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA или с  $^{225}\text{Ac}$ -PSMA?

**PICO 7.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT или  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/MRI може ли да се използват за избор на място за биопсия при предходни негативни биопсии?

**PICO 8.**  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT има ли диагностична стойност при перистиращи високи нива на PSA след радикална простатектомия и дефинитивно лъчелечение?

**PICO 9.** Има ли предимство спасително лъчелечение на простатно ложе, съобразено с резулта от  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT, спрямо емпирично облъчване на простатно ложе при биохимичен рецидив след начално дефинитивно лечение?

**PICO 10.** PET/CT има ли роля за рутинно проследяване при пациенти с ПК?

**PICO 11.** PET/CT има ли роля за оценка на терапевтичния отговор при пациенти с ПК?

**PICO 12.**  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline PET/CT при висок риск ПК притежава ли чувствителност, сравнима с костна SPECT, МРТ и костна сцинтиграфия (гама камера), за детекция на костни метастази?

**PICO 13.** Резултатът от  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT или  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$ -choline водят ли до промяна в терапевтичната стратегия при пациенти с ПК?

**PICO 14.**  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT притежава ли по-добра диагностична точност (сензитивност, специфичност) в сравнение с други образни техники за детекция на костни метастази при пациенти с ПК?

**PICO 15.** Радиофармацевтиците  $^{68}\text{Ga}$  PSMA,  $^{18}\text{F}$ -fluciclovine и  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$  choline могат ли да бъдат еквивалентно заменени с алтернативни нови радиофармацевтици при ПК?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** В метаанализ на серия от проучвания с хистопатологична корелация се отчита изключително висока позитивна предсказваща стойност (ППС) на PSMA-позитивен скан при биохимична прогресия – 0.99 (0.96, 1.00).<sup>1-4</sup> Специфичното в метаанализа и в интерпретираните от него про-

учвания е високата степен на детекция – 0.63 (0.55, 0.70) при нива на PSA под 2.0 ng/mL, което прави теста метод на избор при тези пациенти. Очаквано при нива над 2.0 ng/mL позитивните резултати са още по високи, но в тази категория съществуват и конкурентни тестове, като  $^{11}\text{C}/^{18}\text{F}$  choline и fluciclovine, които обаче са с по-ниска чувствителност.

В друг по-мощен метаанализ, но с по-свободен подбор на включени проучвания, допълнително се детайлизират диагностични параметри на теста при подкатегории с PSA-диапазони: 0-0.19, 0.2-0.49, 0.5-0.99, 1-1.99 и  $\geq 2$  ng/mL, като процентът на позитивни тестове/сканирания е съответно 33%, 45%, 59%, 75% и 95%.<sup>5</sup>

**PICO 2.** В най-обширен и детайлен метаанализ<sup>5</sup>, обхващащ общо 37 проучвания с 4970 пациенти, се интерпретира диагностична точност, сензитивност и специфичност на метода при подкатегории с PSA в диапазони: 0-0.19, 0.2-0.49, 0.5-0.99, 1-1.99 и  $\geq 2$  ng/mL, като процентът на позитивни тестове/сканирания е съответно 33%, 45%, 59%, 75% и 95%, т.е. при PSA 0.2 ng/mL тестът диагностицира наличие на рецидивен субстрат при поне половината от пациентите. Метаанализът включва и локално авансирал ПК в условия на начално стадиране (общо 5 проучвания), които обаче са анализирани отделно, т.е. наличната хетерогенност на проучванията не се отразява на качеството на доказателствата.

**PICO 3.** В метаанализ на 12 проучвания с 1400 пациенти се отчита висока позитивност на теста – 72%, като същата се повишава до 83% при време за удвояване на PSA (PSA-DT)  $\leq 6$  месеца и намалява до 60% при PSA-DT  $> 6$  месеца.<sup>6</sup> Подбраните проучвания са доста хетерогенни както помежду си, така и в подбора на пациенти в отделните изпитвания, което снижава донякъде качеството на доказателствата. Прави впечатление пропективно проучване на Ceci *et al.*<sup>7</sup>, в което групата пациенти е много изчистена до нива на PSA под 2 ng/mL и се отчита сигнификантна зависимост от PSA-DT. При стойност над 2 ng/mL детектабилната стойност на теста е много висока, което води до известна косвеност на резултатите спрямо PSA-DT в тази подкатегория.

■ **PICO 4a.** В литературата съществуват проучвания<sup>8</sup>, сравняващи ролята на мпМРТ и PSMA PET/CT при начално стадиране; очаквано и двата теста показват сходни показатели с превес на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA за интрапростатно разпространение/локализация на тумора и нодално ангажиране и с превес на мпМРТ за ангажиране на семенни мехурчета и екстрапростатно разпространение. В директни сравнителни проучвания, базирани на резултат от PSMA PET/CT и мпМРТ, от една страна, и хистопатологично разположение на тумора, от друга страна, се отчита значимо съвпадение



на резултатите от двата образни метода.<sup>9,10</sup> В този смисъл резултатите са съпоставими с тези на мпМРТ, но клинично значимо предимство не може да бъде коментирано, поради което мпМРТ следва да се приеме като стандарт по отношение на Т-стадиране.

- **PICO 4b.** В два систематични и метаанализа е отчетена сензитивност и специфичност на теста за начално нодално стадиране при пациенти с висок и среден риск. В първия метаанализ<sup>5</sup> са селектирани общо 5 проучвания с начално стадиране и хистопатологична корелация, които отчитат сензитивност и специфичност за нодално ангажиране съотв. 0.75 и 0.99. В друг метаанализ<sup>11</sup> са включени 6 проучвания, които отчитат сензитивност от 0.71 (95%CI 0.59-0.81) и специфичност 0.95. Двата метаанализа се припокриват частично (в общо 4 проучвания). В малко, но сравнено с хистопатология, проучване на *Jilg et al.*<sup>12</sup> се установява, че оценката на нодално ангажиране е зависима от размер на лимфни възли, като при 2-3 mm сензитивността е около 50%, докато при размер над 4.5 mm достига 90%.
- **PICO 4c.** В мащабен метаанализ са сравнени диагностични показатели на общо 5 теста, използвани за оценка на метастатична костна болест при ПК – <sup>68</sup>Ga PSMA, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, МРТ и

костна скелетна сцинтиграфи.<sup>13</sup> Резултатите отчитат сензитивност на база пациент съотв. 0.97, 0.87, 0.96, 0.91 и 0.86, а специфичността за отделните тестове е съотв. 1.00, 0.99, 0.97, 0.96 и 0.95. Това определя <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT засега като най-сензитивен и специфичен диагностичен тест за визуализиране на костни метастази при ПК.

Като цяло, сензитивността и специфичността на теста за начално стадиране на пациенти с ПК е оценена в множество проспективни и ретроспективни (с разнородно качество на доказателствата) проучвания, които почти без изключение демонстрират диагностична точност, значително надвишаваща тази на конвенционално стадиране, особено за нодално и далечно стадиране. Доказателствената тежест на костната сцинтиграфия е потвърдена в систематични и метаанализи и при специфичност над 90% тестът може да бъде препоръчан за начално стадиране.<sup>14</sup> Резултатите от PSMA PET/CT, като стадиращ тест, водят до промяна в терапевтичното поведение в поне една пета от пациентите.<sup>15</sup> Въпреки отличните показатели обаче резултатите за стадиране са пряко свързани с експертната на разчитания специалист и изискват както опит, така и стандартизиране на критериите за описване на резултата.<sup>16</sup>

**PICO 5.** В скромнен систематичен анализ върху общо 3 проучвания<sup>17</sup> се от-

чита сигнификантно по-висока степен на детекция на рецидиви в условия на биохимичен рецидив чрез PSMA срещу Choline PET/CT (79.8% срещу 66.7%), като превъзходство на PSMA се отчита както за локорегионални рецидиви, така и за нодални и костни метастази. Съществуват единични директни сравнителни проучвания между PSMA и  $^{11}\text{C}$ -choline, отново демонстриращи превес на PSMA, особено силно изразен в подгрупа пациенти с PSA под 2.0 ng/mL.<sup>18</sup>

Резултати от приложение на  $^{18}\text{F}$ -flucyclovine при биохимичен рецидив изглеждат сходни с тези на PSMA.<sup>19</sup> В единствено до момента проспективно проучване, директно сравняващо двата радиофармацевтика при едни и същи пациенти с нива на PSA 0.2-2.0 ng/mL, се отчита двойно по-висока сензитивност на PSMA за детекция на база пациент (69% срещу 34%).<sup>20</sup> Показателите на регионална база демонстрират също двойно по-високо предимство на PSMA, независимо от оценявания регион. Самото проучване е с отличен дизайн, предполагащ много висока достоверност (рандомизация при проучване тип директно сравнение не е възможна и по-скоро би намалила достоверността на проучването).

**PICO 6.** Липсват систематични анализи и проспективни рандомизирани проучвания. Аспектът на приложение на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA PET/CT при подготовка на пациенти за метаболитна радионуклидна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA или с  $^{211}\text{Ac}$ -PSMA е със специфичен ракурс в контекста на медицината, основана на доказателства. Самата концепция на този тип таргетно лечение

изисква доказване на каптация/експресия на таргетната молекула, което не е възможно без приложението на  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT и предопределя терапевтичния ефект. В този смисъл приложението на метода следва да се счита задължително. Оценката на терапевтичния отговор при този тип лечение също следва да се базира на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA PET/CT.<sup>21</sup>

**PICO 7.** Макар и ограничени, има данни за приложение на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA PET/CT и  $^{68}\text{Ga}$  PSMA PET/MRI за избор на място за таргетна биопсия с цел подобрене на диагностичната точност при предходни негативни изследвания. Въпросът е чест обект на клинично обсъждане, но като цяло, доказателствата са косвени и са по-скоро екстраполирани от проучвания, доказващи добра корелация между PSMA PET/CT и мултипараметрична магнитнорезонансна томография (мпМРТ), от една страна, и хистопатологично разпространение, от друга.<sup>9,10</sup> В по-конкретно проучване на *Lopci et al.* насочено и проспективно се оценява дигностичната стойност на теста (в корелация с хистопатология) при специфичен контингент от пациенти с висок PSA и с несигурни или с липса на данни за ПК от мпМРТ, или с контраиндикации за мпМРТ и поне една неагивна биопсия. Отчетените резултати позакват много висока сензитивност и специфичност, предполагащи приемане на индикацията най-малко като допустима.<sup>22</sup>

**PICO 8.** Въпреки че литературните данни за категория с непълен PSA-отговор след радикална простатектомия (РП) и дефинитивно лъчелечение

(ДЛЛ) са малко, съществуват проспективни проучвания, включващи подгрупов анализ, който установява висока детектабилна стойност на теста и декларира използването му като потенциален селектор на пациенти за спасителна локорегионална терапия.<sup>7, 23</sup>

**PICO 9.** В метаанализ с цел, различна от тази на клиничния въпрос<sup>5</sup>, е включен малък поданализ на случаи с позитивни лезии в простатно ложе след РП (22%) и ДЛЛ (52%). Ниският процент на позитивност при биохимичен рецидив след РП поставя въпрос доколко резултатът от теста би повлиял на решение за спасително ЛЛ на простатно ложе „на сляпо“. Въпросът е дефиниран в рандомизирано проучване при ранен биохимичен рецидив, което се очаква да сравни PSMA-водена екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ) на простатно ложе с ненасочено облъчване.<sup>24</sup> Засега съществуват резултати от проспективно нерандомизирано проучване<sup>25</sup>, в което се отчита добър биохимичен отговор (85%) от ЕКРХ на простатно ложе при PSMA-негативни пациенти с PSA – 0.05-1.0 ng/mL спрямо допълнителна биохимична прогресия при 65% от нелекувани пациенти. Като компаратор служи и група пациенти със самостоятелна позитивност на простатно ложе, при която биохимична ремисия се постига в 83%. Клиничният смисъл за провеждане на PSMA е за селектиране на пациенти с метастатична болест, кандидати за системна терапия, докато пациенти с позитивно простатно ложе и с негативен PSMA-скан са кандидати за спасително ЛЛ на простатно ложе.

**PICO 10.** Липсват систематични анализи и/или рандомизирани проспективни проучвания. При пациенти с ПК след начално радикално лечение и липса на елевация на серумен PSA (биохимичен рецидив) не се препоръчва рутинно проследяване с образни методи, включително с PET/CT. Не следва да се правят аналогии с индикациите за костна скintiграфия при наличие на костна болка и нормални стойности на PSA (освен при провеждане на NaF-PET/CT), тъй като <sup>68</sup>Ga PSMA, <sup>18</sup>F-fluciclovine и <sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F choline PET/CT в конкретната клинична ситуация дават много лимитирана и едностранчива диференциална диагноза.

**PICO 11.** Оценка на терапевтичен отговор при кастрация-резистентен ПК (КРПК) би могла да се проведе и с PET/CT (<sup>68</sup>Ga PSMA, <sup>18</sup>F-fluciclovine, <sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F choline), но липсват убедителни данни от проучвания, както и ясно дефинирани критерии, поради което тестът не се препоръчва, освен в случаи на приложение на таргетна радиопептидна терапия с <sup>177</sup>Lu PSMA или подобни радиофармацевтици, където методът служи на практика и за предиктивен биомаркер.<sup>21</sup> При голямата сензитивност на тестовете обаче съществува контингент от пациенти, които поне известно време биха били позитивни само на PET/CT, и в този смисъл формулираната негативна препоръка не следва да се абсолютизира.

**PICO 12.** В метаанализ на 27 проучвания се анализира диагностичната точност на общо 4 теста (Choline PET/CT, МРТ и костна скintiграфия)

за детекцията на костни метастази при пациенти с ПК.<sup>26</sup> Отчита се сензитивност съотв. 0.91, 0.97 и 0.79 и специфичност съотв. 0.99, 0.95 и 0.82 на база пациент. На база лезия допълнително са сравнени характеристиките на PET/CT, SPECT с остеотропен радиофармацевтик и костна сцинтиграфия и се отчита сензитивност съотв. 0.84, 0.90 и 0.59 и специфичност съотв. 0.93, 0.85 и 0.75. Авторите заключват, че МРТ е по-чувствителен метод за детекция на костни метастази спрямо Choline PET/CT и костна сцинтиграфия. На база лезия се отчита най-добра диагностична точност на Choline PET/CT спрямо SPECT и костна сцинтиграфия. В метаанализа липсва насочена оценка за хетерогенност, която е изключително голяма за отделните проучвания и като цяло снижава качеството на доказателствата.

**PICO 13.** В систематичен и метаанализ на 15 проучвания<sup>27</sup> се отчита значима промяна в терапевтичното поведение при повече от половината пациенти (54%) според резултатите от теста. При пациенти с биохимичен рецидив е налице тенденция за насочване към локорегионални интервенции – ЛЛ (от 56% на 61%), хирургия (от 1% на 7%), фокални терапии (от 1% на 2%) и мултимодално лечение (от 2% на 6%) за сметка на системно третиране (от 26% на 12%) или наблюдение (от 14% на 11%). Отчита се известна хетерогенност в индивидуалните проучвания, което снижава доказателствената тежест на метаанализа.

В друг метаанализ, включващ над 3600 пациенти, се отчита промяна в терапевтичния план при 41% въз основа на резултатите от Choline PET/CT (стадиране и рестадиране при биохимична прогресия), а промяната в терапевтичния план, от своя страна, резултира в достигане на биохимична ремисия при 25% от пациентите.<sup>28</sup>

**PICO 14.** В метаанализ се отчита висока сензитивност и приемлива специфичност на NaF PET/CT за детекция на костни метастази, като сензитивността на база лезия е най-висока спрямо всяко друго образно изследване.<sup>13</sup>

В актуален метаанализ от 2019 г. се отчита сензитивност за детекция на костни метастази – 98% и специфичност – 90% на база пациент и сензитивност – 97% и специфичност – 84% на база лезия. Тестът притежава по-добра диагностична точност спрямо костна сцинтиграфия и <sup>99</sup>mTc-SPECT. Сензитивността достоверно надвишана тази на целотелесна МРТ с дифузия (DWI) (83%), но поради по-лоша специфичност диагностичната точност на двата метода е аналогична.<sup>29</sup> По правило NaF PET/CT отчита само костно ангажиране, поради което приложението му е аналогично на конвенционална костна сцинтиграфия и следва да се използва като нейна алтернатива, а не като метод за цялостна оценка, въпреки отличната сензитивност за костно ангажиране, демонстрирана в метаанализи.

**PICO 15.** Сравнително нов радиофармацевтик е <sup>64</sup>CuCl, с отлични обрзани характеристики за ранна детекция на рецидив и оценка на простатно

ложе поради липса на уринна екскреция; проучването му обаче е все още в ранна фаза и засега не влиза в рутинно съображение.<sup>30</sup>

Отчита се известна хетерогенност на използваните PSMA PET/CT-лиганди в рамките на различни проучвания, като най-често прилаганите (PSMA 11, PSMA 617 и PSMA I&T) показват сходни образни характеристики, без да са тествани един спрямо друг. Напоследък в клинично прило-

жение навлизат и PSMA-лиганди, маркирани с <sup>18</sup>F (<sup>18</sup>F-PSMA), които също са недостатъчно проучени, но в малки серии показат потенциал основно поради по-висока разделителна способност на PET/CT за <sup>18</sup>F.<sup>31</sup> Тъй като молекулата е различна от тази, която при радионуклидна терапия се маркира с <sup>177</sup>Lu или <sup>225</sup>Ac, за тази конкретна индикация <sup>68</sup>Ga PSMA остава незаменним.

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

#### СИЛНА

- PICO 1. При пациенти с биохимична прогресия след радикална простатектомия и PSA над 0.2 ng/mL клиницистите трябва да провеждат изследване с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [високо качество на доказателства].
- PICO 6. При пациенти, кандидати за метаболитна радионуклидна терапия с PSMA-таргетиращи радиофармацевтици, клиницистите трябва да провеждат изследване с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [много ниско качество на доказателства].
- PICO 10. Не се препоръчва рутинно проследяване на пациенти с простатен карцином чрез PET/CT [много ниско качество на доказателства].

#### СЛАБА

- PICO 2-3. При пациенти със съмнение за рецидив и PSA под 0.2 ng/mL би могло да се обсъди изчаквателно поведение за определяне на време за удвояване на PSA (PSA-DT) преди назначаване на ново изследване с <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT [ниско качество на доказателства].
- PICO 4 (a, b, c). При пациенти с простатен карцином с висок начален риск клиницистите биха могли да обсъждат нодално и далечно стадирание с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [високо качество на доказателства].

СЛАБА

- ❑ PICO 4a. <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT би могла да се приложи за T-стадиране при болни с неясен резултат от магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства].
- ❑ PICO 4b. При пациенти с простатен карцином и некатегорични и/или несигурни данни за нодално ангажиране от други образни изследвания клиницистите биха могли да обсъждат арбитражиране с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [ниско качество на доказателства].
- ❑ PICO 4c. При пациенти с простатен карцином и некатегорични и/или несигурни данни за костно метастазирание от други образни изследвания (Choline PET/CT, NaF-PET/CT, магнитнорезонансна томография и костна скитиграфия) клиницистите биха могли да обсъждат арбитражиране с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [ниско качество на доказателства].
- PICO 5. При пациенти с биохимичен рецидив, PSA над 2 ng/mL и невъзможност за провеждане на PSMA PET/CT клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на PET/CT с <sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F-choline или <sup>18</sup>F-fluciclovine [ниско качество на доказателства].
- PICO 7. При пациенти с поне една негативна простатна биопсия, но с магнитнорезонансни и/или клинични суспекции за простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на PSMA PET/CT за определяне място на биопсия [много ниско качество на доказателства].
- PICO 8. При пациенти с персистиращи високи нива на PSA след радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение клиницистите биха могли да обсъждат изследване с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [ниско качество на доказателства].
- PICO 9. При пациенти с биохимичен рецидив след радикална простатектомия, кандидати за спасително лъчелечение на простатно ложе, клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT с оглед изключване на метастатична болест [ниско качество на доказателства].
- PICO 11. За оценка на терапевтичен отговор при пациенти с кастрация-резистентен простатен карцином не се препоръчва PET/CT с <sup>68</sup>Ga PSMA, <sup>18</sup>F-fluciclovine или <sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F choline, с изключение на случаи с провеждане на PSMA-базирана радионуклидна терапия [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 12. За диагностициране на метастатична костна болест от простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат приложение на  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$  choline PET/CT, включително и за арбитражиране на находки от магнитнорезонансна томография, костна скинтиграфия и SPECT с остеотропни радиофармацевтици [ниско качество на доказателства].
- PICO 13. При биохимична прогресия след радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение клиницистите биха могли да обсъждат провеждане на PET/CT с  $^{68}\text{Ga}$  PSMA или  $^{18}\text{F}/^{11}\text{C}$  choline с цел промяна на терапевтично поведение [ниско качество на доказателства].
- PICO 14.  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT би могла да се използва като надеждна алтернатива на костна скинтиграфия и SPECT с остеотропни радиофармацевтици [умерено качество на доказателства].
- PICO 15.  $^{18}\text{F}$ -PSMA PET/CT би могла да се обсъжда за приложение по индикации, аналогични на  $^{68}\text{Ga}$  PSMA, с изключение на планиране за PSMA-насочена радионуклидна терапия с  $^{177}\text{Lu}$  или с  $^{225}\text{Ac}$  [много ниско качество на доказателства].



- *$^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT трябва да се прилага като метод на първи избор при рестадиране на пациенти със стойности на PSA от 0.2 до 10 ng/ml.*
- *$^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT би могла надеждно да се приложи при стадиране на пациенти с висок риск за визуализация на окултни нодални костни метастази.*
- *При насочена оценка на простатно ложе с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT е уместно провеждане на мултифазно (ранно, стандартно, късно) сканиране.*
- *При определяне на място за биопсия с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT е уместно провеждане на мултифазно (ранно, стандартно, късно) сканиране и софтуерна корегистрация с образи от магнитнорезонансна томография или използване на  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/MRI.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. 68Ga-PSMA PET/CT: Joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging: version 1.0, 2017
2. Banerjee SR, Pullambhatla M, Byun Y, et al. 68Ga-labeled inhibitors of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for imaging prostate cancer. *J Med Chem* 2010; 53: 5333-5341
3. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013; 40: 486-495
4. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, et al. Meta-analysis of 68Ga-PSMA-11 PET Accuracy for the Detection of Prostate Cancer Validated by Histopathology. *J Nucl Med* 2018; doi: 10.2967/jnumed.118.219501
5. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019; doi: 10.1016/j.eururo.2019.01.049
6. Pereira Mestre R, Treglia G, Ferrari M, et al. Correlation between PSA kinetics and PSMA-PET in prostate cancer restaging: A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2019; 49 (3): e13063
7. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, et al. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 46: 31-39
8. Yilmaz B, Turkyay R, Colakoglu Y, et al. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate* 2019; doi: 10.1002/pros.23812
9. Giesel FL, Sterzing F, Schlemmer H, et al. Intra-individual comparison of 68Ga-PSMA-11-PET/CT and multi-parametric MR for imaging of primary prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016; 43: 1400-1406
10. Berger I, Annabattula C, Lewis J, et al. 68Ga-PSMA PET/CT vs. mpMRI for locoregional prostate cancer staging: correlation with final histopathology. *Prostate Cancer Prostatic Diseases* 2018; 21 (2): 204
11. Kim SJ, Lee SW, Ha HK. Diagnostic performance of radiolabeled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography for primary lymph node staging in newly diagnosed intermediate to high-risk prostate cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2019; 102: 27-36
12. Jilg CA, Drendel V, Rischke HC, et al. Diagnostic accuracy of Ga-68-HBED-CC-PSMA-ligand-PET/CT before salvage lymph node dissection for recurrent prostate cancer. *Theranostics* 2017; 7: 1770-1780
13. Zhou J, Gou Z, Wu R, et al. Comparison of PSMA-PET/CT, choline-PET/CT, NaF-PET/CT, MRI, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2019; 1-10
14. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. *World J Urol* 2018; 36 (4): 519-527
15. Roach PJ, Francis R, Emmett L, et al. The impact of 68Ga-PSMA PET/CT on management intent in prostate cancer: Results of an Australian Prospective Multicenter Study. *J Nucl Med* 2018; 59 (1): 82-88
16. Fendler WP, Calais J, Allen-Auerbach M, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT interobserver agreement for prostate cancer assessments: an international multicenter prospective study. *J Nucl Med* 2017; 58: 1617-1623



17. Moghul M, Somani B, Lane T, et al. Detection rates of recurrent prostate cancer: 68Gallium (Ga)-labelled prostate-specific membrane antigen versus choline PET/CT scans. A systematic review. *Ther Adv Urol* 2019; 11: 1756287218815793
18. Schwenck J, Rempp H, Reischl G. Comparison of 68Ga-labelled PSMA-11 and 11C-choline in the detection of prostate cancer metastases by PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017; 44 (1): 92-101
19. Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, et al. Multisite experience of the safety, detection rate and diagnostic performance of fluciclovine ((18)F) positron emission tomography/computerized tomography imaging in the staging of biochemically recurrent prostate cancer. *J Urol* 2017; 197: 676
20. Calais J, Ceci F, Nguyen K, et al. Prospective head-to-head comparison of 18F-fluciclovine and 68Ga-PSMA-11 PET/CT for localization of prostate cancer biochemical recurrence after primary prostatectomy. *J Clin Oncol* 2019; 37: 7 (Suppl): 15-15
21. Gupta M, Choudhury PS, Rawal S, et al. Evaluation of response in patients of metastatic castration resistant prostate cancer undergoing systemic radiotherapy with lutetium177-prostate-specific membrane antigen: A comparison between response evaluation criteria in solid tumors, positron-emission tomography response criteria in solid tumors, European organization for research and treatment of cancer, and MDA criteria assessed by gallium 68-prostate-specific membrane antigen positron-emission tomography-computed tomography. *Urol Ann* 2019; 11 (2): 155-162
22. Lopci E, Saita A, Lazzeri M, et al. 68 Ga-PSMA positron emission tomography/computerized tomography for primary diagnosis of prostate cancer in men with contraindications to or negative multiparametric magnetic resonance imaging: A prospective observational study. *J Urol* 2018; 200 (1): 95
23. Schmidt-Hegemann NS, Stief C, Kim T-H, et al. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiat Oncol* 2018; 13: 37
24. Calais J, Czernin J, Fendler W, et al. Randomized prospective phase III trial of 68Ga-PSMA-11 PET/CT molecular imaging for prostate cancer salvage radiotherapy planning [PSMA-SRT] *BMC Cancer* 2019; 19: 18
25. Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, et al. Treatment outcomes from 68Ga-PSMA PET/CT-informed salvage radiation treatment in men with rising psa after radical prostatectomy: prognostic value of a negative PSMA PET. *J Nucl Med* 2017; 58 (12): 1972-1976
26. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014; 43 (11): 1503-1513
27. Han S, Woo S, Kim YJ, Suh CH. Impact of 68Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 74 (2): 179-190
28. von Eyben FE, Kairemo K. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. *Nucl Med Commun* 2014; 35 (3): 221-230
29. Sheikhabaei S, Jones KM, Werner RA. 18F-NaF-PET/CT for the detection of bone metastasis in prostate cancer: a meta-analysis of diagnostic accuracy studies. *Ann Nucl Med* 2019; 33 (5): 351-361
30. Cantiello F, Crocerozza F, Russo GI, et al. Comparison Between 64Cu-PSMA-617 PET/CT and 18F-Choline PET/CT imaging in early diagnosis of prostate cancer biochemical recurrence. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16 (5): 385-391
31. Dietlein F, Kobe C, Neubauer S, et al. PSA-stratified performance of 18F- and 68Ga-PSMA PET in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. *J Nucl Med* 2017; 58: 947-952

## 2.4. МОРФОЛОГИЧНИ ИЗСЛЕДВАНИЯ

### 2.4.1. Простатна биопсия

*Марин Георгиев*

#### ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** При какви нива на PSA мъжете трябва да бъдат насочвани за биопсия с цел детекция на простатен карцином (ПК)?

**PICO 2.** Мултипараметричната магнитнорезонансна томография (мпМРТ) или 12-точковата трансректална ултразвукова (TRUS-Vx) простатна биопсия допринася за по-висока степен на детекция на ПК?

**PICO 3.** Кои са очаквани усложнения при простатна биопсия?

**PICO 4.** Трансперинеална или трансректална простатна биопсия притежава по-висока полза за детекция на ПК и за риск от усложнения (фебрилитет, ректално кървене)?

**PICO 5.** Локална анестезия при простатна биопсия, навигирана чрез трансректален ултразвук (TRUS-Vx), допринася ли за контрол на болка, свързана с биопсия?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В два систематични анализа се дефинира, че нуждата от простатна биопсия се базира на стойности на PSA за съответната възрастова група, ректално дигитално изследване, данни от образната диагностика, възраст, придружаващи болести и възможности за лечение.<sup>1,2</sup> В систематичен анализ на *Ilic D, et al.* са анализирани рандомизирани проучвания, включва-

щи 721718 мъже. Проучванията варират според ниват на PSA, при които се прави биопсия на простата. Авторите заключават, че простатната биопсия допринася за откриване на нови случаи на ПК във всички стадии, но трябва да се направи предварително оценка на ползи и рискове за всеки пациент. В друго голямо проучване, обхващащо 59764 мъже, се анализира прагът на

PSA за провеждане на биопсия, скоростта на нарастване на туморния маркер и необходимостта от снижаване на граница на PSA до 2.5 ng/mL. Авторите правят заключение, че решението за биопсия се базира, освен на стойност на туморния маркер, също и на наличие на симптоми, оценка на риска от наличие на агресивна болест и е необходима дискусия с пациента.<sup>2</sup>

**PICO 2.** Сравнението между мпМРТ или 12-точковата трансректална биопсия по отношение на детекция на клинично значим ПК е обект на проспективно рандомизирано проучване на *Peltier A, et al.* Авторите, сравнявайки резултати в двете групи пациенти, достигат до заключение, че ултразвукова (TRUS-Vx) систематична стандартна биопсия открива сигнификантно по-малък брой клинично значими тумори в сравнение с биопсии, при които е проведен предбиопсичен мпМРТ с таргетна биопсия.<sup>3</sup> Голям систематичен анализ, обхващащ само проучвания с добре направен дизайн, достига до извода, че провеждане само на таргетна биопсия не подобрява диагностиката на ПК в сравнение със систематична стандартна 12-точкова биопсия. Когато обаче таргетната се комбинира със систематична, е налице подобрена детекционна способност.<sup>4</sup> Данни от Cochrane метаанализ и проучвания MRI-FIRST 4M демонстрират добавената стойност и полза при използване на комбинирана методика за биопсия при карциноми с ISUP grade > 2.<sup>5,6</sup> Основано предимство на MRI-TVx в комбинация със систематична биопсия е сигнификантно по-високата дирекционна способност при пациенти с повторна биопсия – намалява детекцията на клинично незначими,

увеличавайки тази на лични значими карциноми.

**PICO 3.** В систематичен анализ на *Loeb S, et al.*<sup>7</sup> са интерпретирани усложнения след биопсия на простата в 4818 научни публикации от 2002 до 2013 г. Дефинират се следните очаквани усложнения: тежки инфекции – 1%, хемоспермия – 37.4%, хематурия – 14.5%, ректално кървене – 2.2%, простатит – 1%, епидидимит – 0.7%, висока температура – 0.8% и ретенция на урина – 0.2%. Авторите определят и рискови фактори: предходна трансректална биопсия, наличие на катетър и урогенитална инфекция.

**PICO 4.** В систематичен и метаанализ на *Xiang J, et al.* са разгледани публикации до 2018 г. и е направена оценка на релативен риск от усложнения и на диагностична точност от 11 рандомизирани проучвания. Авторите заключават, че при сравняване на трансректална с трансперинеална биопсия на простата са налице доказателства за равностойна детекционна способност на двата метода по отношение на диагноза, но при сравняване на усложненията се отчита по-малка честота на ректално кървене и усложнения, свързани с инфекция.<sup>8</sup>

**PICO 5.** От метаанализ на 14 рандомизирани клинични проучвания с 994 пациенти, сравняващи повлияване на болка с перипростатен анестетик срещу биопсия без анестетик, се установява липса на сигнификантно отклонение в анализирани публикации по отношение на резултати, свързани с оценка на болката. Авторите заключават, че апликация на перипростатен блок по време на трансректална биопсия демонстрира сигнификантно намаление на болката.<sup>9</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- PICO 1. За насочване към простатна биопсия клиницистите трябва да обсъждат референтните стойности на PSA, свързани с възрастта, но винаги съобразени с допълнителни мотиви – наличие на симптоми, фамиленост и данни от дигитално ректално изследване [високо качество на доказателства].
- PICO 2. За предбиопсично образно изследване при висок риск простатен карцином и за навигация на таргетна биопсия клиницистите трябва да предпочитат мултипараметрична магнитнорезонансна томография (мпМРТ), комбинирана със систематична 12-точкова трансректална биопсия под ехографски контрол; при повторна биопсия и позитивен мпМРТ се препоръчва само таргетна биопсия [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При пациенти с рискови фактори за следбиопсични усложнения (предходна биопсия, уринарен катетър, уроинфекция) клиницистите трябва да обсъждат антибиотична профилактика с хинолони или с еднократен цефалоспорин [високо качество на доказателства].
- PICO 5. При трансректална простатна биопсия клиницистите трябва да прилагат перипростатен блок с анестетик за контрол на болка [високо качество на доказателства].

**СЛАБА**

PICO 4. При пациенти с рискови фактори за следбиопсични усложнения клиницистите биха могли да използват трансперинеална биопсия [умерено качество на доказателства].



- *Индикации за повторна простатна биопсия са: (1) повишаващи се или постоянно високи стойности на PSA; (2) суспектна лезия, установена след дигитално ректално изследване (риск 5-30%); (3) малки атипични ацинарни пролиферации при предходна биопсия (риск 31-40%); (4) високостепенна PIN (риск 30%) и (5) атипични жлези, съчетани с високостепенна PIN – PINATYP (риск 50%)*



■ **Антибиотична профилактика с хинолони може да корелира с повишен риск от нежелани лекарствени ефекти при продължителна употреба.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ilic D, Djulbegovic M, Jung J. Prostate cancer screening with prostate specific antigen (PSA) tes: A systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018; doi: 362: k3519. doi: 10.1136/bmj.k3519
2. Zeliadt S, Buist D, Etzioni R. Biopsy follow-up of prostate specific antigen test. *Am J Prev Medicine* 2012; 42 (1): 37-43
3. Peltier A, Aoun A, Lemort M. MRI-targeted biopsies versus systematic transrectal ultrasound guided biopsies for the diagnosis of localized prostate cancer in biopsy naïve men. *BioMed Res In* 2015; doi: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/571708>
4. van Hove A, Savoie P, Maurin Ch. Comparison of image-guided targeted biopsies versus systematic random-sized biopsies in detection of prostate cancer: A systematic literature review of well designed studies. *World J Urol* 2014; 32 (4): 847-858
5. Rouvière O, Puech P, Renard-Penna R, et al. Use of prostate systematic and targeted biopsy based on multiparametric MRI in biopsy-naïve patients (MRI-FIRST): a prospective multicentre paired diagnostic study. *Lancet Oncol* 2018; 20 (1): 100-109
6. van der Leest M, Cornel E, Israel B, et al. Head-to-head comparison of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy versus multiparametric prostate resonance imaging with subsequent magnetic resonance-guided biopsy in biopsy-naïve men with elevated prostate-specific antigen a large prospective multicenter clinical study. *Eur Urol* 2018; 75 (4): 570-578
7. Loeb S, Vellekoop A, Ahmed HU, et al. Systematic review of complications of prostate biopsy. *Eur Urol* 2013; 64 (6): 876-892
8. Xiang J, Yan H, Wang X. Transperineal versus transrectal prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Surg Oncol* 2019; 17: 9. Hergan L, Kshefi C, Parsons J. Local Anesthetic reduces pain associated with transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 2007; 69 (3): 520-525

## 2.4.2. Патологична диагностика и класификация

Светлана Христова, Милен Караиванов

Съдържанието на раздела е представено във вид на клинични въпроси и наративен анализ за всеки от тях.

### 1. Изследване на трансректални дебелиоглени биопсии (ТДБ)

#### 1.1. Кои са оптимални изисквания за лабораторна хистологична обработка и микроскопска оценка на ТДБ?

- 1.1.1. Препоръчва се изследване на минимум 10-12 биопсични цилиндъра от всеки анатомичен дял на простата и/или множество насочени (прицелни) биопсии от предварително верифицирани чрез образен метод таргетни огнища.<sup>3</sup> Увеличаването на броя на биопсите с локализация в периферни зони на жлезата чрез ТДБ или сатурационна биопсия подобрява диагностичната стойност с до 31%.<sup>1,2</sup>
- 1.1.2. При първоначална диагностика от парафиновите блокове трябва да се изготвят максимум три хистологични микротомни среза на 3 нива през 10-20  $\mu$ , което подобрява възможността за микроскопско откриване на малки лезии.<sup>3,4</sup>
- 1.1.3. При атипични или неясни жлезни структури и туморни фокуси до 1 mm / < 1% се препоръчват уточняващи допълнителни диагностични процедури, включващи серийно хистологично изследване и имунохистохимична (ИХХ) верификация.<sup>3,9</sup>
- 1.1.4. Диагностичната патоморфологична оценка и описание трябва да включват микроскопска находка, равнозначна на карцином и/или хистологични находки, предполагащи карцином, вкл. вкостепенна простатна интраепителна неоплазия (ПИН III ст.), атипична дребноацинарна пролиферация/ хиперплазия (АДАП) и *in situ* дуктален карцином, изискващи повторна биопсия. При изследване на материал от ТРБ в 2% се установява АДАП и в 4-16% – ПИН.<sup>4,5</sup>
- 1.1.5. Наличен участък на инвазивен ацинарен/дуктален аденокарцином се измерва в mm и/или се определя процентното му съотношение към площта на биопсичния материал. Проучванията показват пряка зависимост на обема на карциномна инфилтрация спрямо риск за висок патологичен стадий и екстрапростатно разпространение/позитивни граници при последваща простатектомия.<sup>4-8</sup>
- 1.1.6. Простатен карцином (ПК), диагностициран при изследване върху ТДБ по повод високо серумно ниво на PSA, според TNM8 се стадира в клинична категория cT1c.<sup>18</sup>

### 1.2. Кой е най-точен метод за оценка и определяне на туморен обем върху ТДБ?

Независимо от разнопосочните данни, в множество проучвания се доказва че обемът на ПК има прогностично значение, без да е приет общовалиден стандартен метод за оценка.

1.2.1. При изследване на ТДБ в патологоанатомичното заключение се препоръчва определяне на брой позитивни цилиндри спрямо общ брой изследвани биопсии.<sup>2, 4, 13</sup>

1.2.2. Липсва консенсус относно препоръки за оптимален метод за оценка, когато в биопсичен цилиндър се установят индивидуални фокуси на ПК, разделени от бенигна тъкан. В диагностичната практика се използват два подхода: (1) измерване на обща дължина на туморните огнища от начало до край, вкл. и полета без карцином (т.нар. метод *end-to-end*) и/или (2) всеки туморен фокус се оценява индивидуално в mm, сумира се обемът им и се определя процент спрямо общ размер на индивидуален тъканен цилиндър, особено в случаи с налични две или повече карциномни огнища, разделени от доброкачествена тъкан (т.нар. метод *collapsed*). В диагностичната практика се използват и двата метода.<sup>9, 10, 12</sup>

1.2.3. Микроскопски находки, съответващи на инфилтрация в капсулата на жлезата, в екстрапростатни тъкани, в семенните мехурчета или лимфовакуларна инвазия, задължително се описват в патологоанатомичния отговор.<sup>13</sup>

### 1.3. Как трябва да се извършва оценка по Gleason върху ТДБ?

Въз основа на настоящите препоръки на Европейската асоциация по урология (EAU) и Международното дружество по урологична патология (ISUP) при откриване на карцином за всеки индивидуален биопсичен цилиндър трябва да се извършва оценка по Gleason. Оценката трябва да се извършва по нововъведената модифицирана схема по Gleason score (2014-2016 г.) (Табл. 1).<sup>4, 8, 11-15</sup> Запазва се предходната схема, включваща сбируване от преобладаваща (първична) хистологична структура, в съчетание с вторичен компонент, оценени според скалата по Gleason. По възможност при диагностика на биопсични материали от ТДБ се препоръчва да се определя обща оценка по Gleason.<sup>4, 8, 16</sup>

### 1.4. Кои са патологични прогностични и предиктивни фактори при оценка на ТДБ?

Хистологичната диагностика върху материали от ТДБ трябва да включва комплекс от морфологични находки, имащи значение за определяне на клиничен подход – хирургичен (радикална простатектомия, РП) и/или терапевтичен, вкл. химио-хормонотерапия или лъчелечение (ЛЛ). За да извърши прецизна

оценка, патологът трябва да получи предварителна информация за серумното ниво на PSA, брой на биопсични цилиндри според анатомичната локализация, проведена предхода терапия и др. (виж Табл. 2).<sup>17-20</sup>

## **2. Изследване на материал от трансуретрална резекция (ТУР)**

### **2.1. Какви са оптимални изисквания за лабораторна хистологична обработка и оценка на материали от ТУР?**

- 2.1.1. Препоръчва се изследване на 12 групи от селектирани фрагменти, разпределени в поне 6 парафинови блока, което осигурява откриване на карцином до 90%.<sup>6</sup> Изследването на 8 и повече парафинови блока или на целия материал увеличава диагностичната стойност до 98-100%.<sup>7,8</sup>
- 2.1.2. При хистологично изследване на материали от ТУР случайна микроскопска находка на ПК, заемащ под 5% от обема на изследваната тъкан, и липса на клинично подозрение се изисква изследване на всички тъканни фрагменти или насочена повторна биопсия.<sup>2</sup>
- 2.1.3. Патоморфологично стадиране на ПК, открит при изследване на материали от ТУР, се извършва според клиничната класификация по TNM8: cT1a = установен тумор в простатен резектат в обем  $\leq 5\%$  и cT1b = тумор в простатен резектат, заемащ  $> 5\%$  от общия обем на изследваните тъканни фрагменти.<sup>18</sup>
- 2.1.3. Според препоръките на EAU-ESTRO-ESUR-SIOG ТУР не е кликоморфологичен метод на избор за диагностика на конвенционален ацинарен ПК.<sup>13</sup>

## **3. Патоморфологична диагностика на материали от РП**

Патоморфологичното изследване определя патологичен стадий (pT), хистологичен класификационен тип, степен на диференциация и оценка на хирургични граници; има прогностично и предиктивно значение.

### **3.1. Какви са оптимални изисквания за лабораторна преданалитична обработка на материал от РП?**

- 3.1.1. Макроскопска оценка и подготовка на хирургичен материал за хистологично изследване се извършва след фиксация. Фиксирането трябва се извършва за период не по-малко от 24 часа в 10% буферирани формалинов разтвор в съотношение спрямо обема на биопсичния материал 1:20.<sup>2,7</sup>
- 3.1.2. Препоръчва се оформяне на парафинови блокове, обхващащи цялата жлеза, което осигурява по-добра топографска локализация на ПК, откриване на мултифокалност и хетерогенност. Равностойно може да се прилага и стандартен метод, включващ индивидуално диференцирано изследване



на задни (параректални) и предно-средни отдели. Парциално морфологично изследване открива до 98% от ПК с до 96% точност при стадиране по Gleason.<sup>7, 13, 21</sup>

### 3.2. Как се определят и оценяват хирургични резекционни граници?

Туморно ангажиране на резекционни хирургични линии (граници) е независим рисков фактор за предвиждане на клинична прогресия и биохимичен рецидив.

3.2.1. Преди макроскопска оценка на резекционен материал хирургичните граници трябва да се маркират с мастило и подлежат на индивидуално хистологично изследване.<sup>2, 7, 13</sup>

3.2.2. Апексът и базата на жлезата се отделят и изследват индивидуално чрез (пара)сагитални или радиални срезове; т.нар. *бръснещ метод* не се препоръчва.<sup>2, 22</sup>

3.2.3. Микроскопска оценка на резекционни ръбове/граници.<sup>4, 18</sup>

3.2.3.1. Като позитивни хирургични граници/непълна резекция (pR2) се приема наличие на туморни клетки/структури „докосващи“ (в контакт) с багрилото, маркиращо ръба на резекционните линии.

3.2.3.2. От клинична гледна точка позитивни резекционни граници не са равнозначни и доказателство за екстрапростатно разпространение.<sup>12, 18</sup>

3.2.3.3. В биопсични материали, при които в резекционните линии са налични силно изразени артефактни промени от „размачкване“, свързано с действие на електронож ( т.нар. *crush artefacts*), може да не е възможно установяване на статус на ръбовете.<sup>4, 12, 13</sup>

3.2.3.4. Патологоанатомична оценка на резекционни граници не се коментира в препоръките и стадирането по TNM8, свързано с ненапълно определени критерии за оценка на позитивни/негативни резекционни линии (pR1-2).<sup>18</sup>

### 3.3. Как се определя и дефинира извънпростатно разпространение на карцином?<sup>18</sup>

Дефинира се като наличие на карцином в перипростатна мастна тъкан или други тъкани, извън границите на простатната жлеза (например в периневрални пространства, невровакуларни снопчета в преден дял на простата или самостоятелни туморни нодули с дезмопластична строма, които нарушават простатния контур). Микроскопска инвазия на мехурна шийка се счита за извънпростатна инвазия. Туморна инфилтрация в апекс/дистални граници се приема за вътреорганна локализация.

Във върхова част на простатата тумор, примесен със снопчета от скелетна мускулатура, не представлява извънпростатно разпространение. В мехурна шийка микроскопска инвазия в гладка мускулатура не е еквивалентна на инвазия в мускулен слой на стена на пикочен мехур, т.е не се касае за стадий pT4 и трябва да се записва като извънпростатно разпространение – pT3a.

### **3.4. Какви са изискванията за патохистологична диагностика и оценка на специфичните прогностични и предиктивни характеристики върху материал от РП при наличен ПК?**

Хистологичната оценка трябва да включва комплекс от морфологични характеристики, които биха определили клиничния подход и избор на лечение (Табл. 3)<sup>4, 7, 13, 23</sup>

#### **3.4.1. Кои са хистологичните класификационни форми на ПК, варианти и преканцерози (Табл. 4)?**

Най-честа морфологична форма на ПК е аденокарцином, произхождащ от секреторни простатни ацинарни структури (ацинарен аденокарцином), който хистологично се представя с множество варианти и периферна (параректална) анатомична локализация. На второ място по честота е дуктален карцином, водещ началото си от изходни канали на жлезата (парауретрална локализация). Първичният уротелен (преходноклетъчен) простатен карцином е изключително рядък (под 2%). Диагнозата трябва да се прецизира в съответствие с клинични данни и при изключване на инфилтрация от първичен карцином, локализиран в уретер или пикочен мехур.<sup>4, 13, 18</sup>

#### **3.4.2. Кои епителни атипични пролиферативни лези изискват прецизна оценка за откриване на карцином?**

Тази категория включва простатна интраепителна неоплазия (ПИН) и атипична дребноацинарна пролиферация/хиперплазия (АДАП/ASAP). Морфологично ПИН се характеризира с атипични клетъчни пролиферации, локализирани в ацини и/или канали, съответстващи на дуктална или дуктулоацинарна дисплазия. Стадира се в две степени: нискостепенна (ПИН I-II) и високостепенна (ПИН III). Морфологията на АДАП изисква прецизна микроскопска оценка и задължителна ИХХ-верификация за диференциална диагноза с фокален ацинарен микрокарцином. Системни морфологични проучвания доказват, че високостепенна ПИН корелира два пъти по-често с минимален карцином (до 57%), сравнено с АДАП (23%).<sup>4, 23, 24</sup>

#### **3.4.3. Кои форми на епителна пролиферация се приемат за преканцероза?**

Единствена преканцерозна лезия, за която се приема, че има клинично значение, е ПИН III, което изисква хистологична оценка и верификация при из-

следване на хирургични и биопсични материали. ПИН I-II не се реферира в биопсичен отговор.<sup>2,7</sup> Наличие на ПИН III в биопсичен материал е рисков фактор и изисква допълнително насочено изследване в съседни анатомични сегменти и/или системно биопсично изследване на резекционния материал.<sup>26, 27</sup>

#### **4. Кога трябва да се извършва допълнително ИХХ-изследване върху биопсични материали за диференциална диагноза между преканцерози и минимален карцином?**

Имунохистохимичната верификация се базира на ограничен брой ИХХ-биомаркери.

4.1. Понастоящем с основно патоморфологично диференциално-диагностично значение са: (1) високомолекулен цитокератин (клон 34 $\beta$ E12), който се позитивира в базалните клетки на нормални жлези или атипични жлезни структури; (2) p63/p40 – ядрен маркер, верифициращ базални клетки на нормални или хиперпластични простатни жлези и канали, с биологична активност за клетъчна пролиферация и апоптоза; (3) p504s-алфа-метилацил-CoA рацемаза (AMACR) – маркер с висока специфичност за идентифициране на минимален ПК, експресиращ се с различна по интензитет грануларна интрацитоплазмена реакция в ацинарни и дуктални простатни тумори, както и при високостепенна ПИН (Табл.5).<sup>4,9</sup>

4.2. В редки случаи се налага разграничаване на първичен уротелен ПК, произхождащ от изходни канали, спрямо дуктален и/или ацинарен аденокарцином, включващ се в оценка по *Gleason* 5. Препоръчва се верификация чрез цитокератин 7 (позитивен при уротелни тумори) и простатна кисела фосфатаза (PSAP) (позитивна при ПК). Последната е уместно да се използва и за разграничаване на инфилтрация в простата от колоректален аденокарцином, хистологично подобен на дуктален аденокарцином на простатна жлеза.

#### **5. Как трябва да се извършва оценка по *Gleason* върху материали от РП?**

5.1. Хистологична оценка на конвенционален ПК трябва да се извършва според модифицирана схема по *Gleason*, приета от ISUP и WHO (2014 г., 2016 г.).<sup>2,13</sup>

5.2. Оценка по *Gleason* е предиктивен фактор с високо ниво на доказателственост по отношение на клиничното поведение, отговор към лечение и преживяемост.

5.3. Степенуване по схема на *Gleason* (*Gleason score*) представлява сбор от хистологична оценка на морфологична характеристика и тъканно устройство на карцинома, включваща преобладаващо (първично) плюс вторично степенуване.<sup>2, 4, 15, 16</sup>

5.4. При диагностика върху материали от РП оценка по *Gleason* трябва да се извършва върху най-големия туморен обем/възел(и). В случаи, когато се на-

мират повече от един отделни тумори (мултифокалност), всеки от тях подлежи на индивидуална оценка по *Gleason* (Табл. 1).<sup>2, 4, 15, 16</sup>

#### 5.5. Как трябва да се оценява наличен третичен хистологичен компонент, съответстващ на *Gleason* 5?

При изследване на материали от РП третичен нискодиференциран компонент, съответстващ на *Gleason* 5, е често наблюдаван и трябва да се отбелязва в патологоанатомичното описание, като се определя неговият обем в под/над 5%.<sup>2, 3, 15, 16</sup>

#### 6. Как трябва да се извършва патоморфологично степенуване на ПК по диагностични групи?

Препоръчителна е оценка според т.нар. *grade group* – класификационна схема, въведена от последната WHO класификация, 2016 г., и потвърдена от AJCC, pTNM8, 2017 г. Схемата се базира на модифицирана хистологична скала по *Gleason*, включваща общ сбор от 2 до 10. Степенуването по групи носи важна информация за хистологична степен на диференциация (G 1-2-3), прогноза, избор на лечение, клиничен ход и риск от биохимичен рецидив (Табл. 6).<sup>2, 15, 29, 30</sup>

#### 7. Предиктивни и прогностични патоморфологични характеристики

Оценката за преживяемост и прогресия на ПК се определя от патоморфологичното стадиране, включително и някои ИХХ- и молекулярно-биологични характеристики: (1) клинични и патологичен стадий се определя от обем на тумор, ниво на инвазия, извънпростатно разпространение, метастази в регионални лимфни възли; (2) микроскопска оценка по *Gleason*; (3) оценка на резекционни граници, капсулна инвазия; (4) определяне на лимфоваскуларна и перинеурална туморна инвазия; (5) хистологичен класификационен тип; (6) реактивна (възпалителна) стромна реакция; (7) високо имунохистохимично ниво на андроген-рецепторен статус корелира с агресивен клиничен ход; (8) висок пролиферативен индекс, верифициран чрез Ki-67 (MIB1), в съчетание с висока оценка по *Gleason*, корелира с неблагоприятен изход; (9) pTNM-стадиране според pTNM8; (10) ИХХ-маркери за прогресия на ПК без доказано клинично значение: p53, RAS, bcl2.<sup>25, 30, 31</sup>

#### 8. Хистологична оценка след проведено лечение

Оценка на хистологична находка след проведено лечение се базира на клетъчни промени: пикноза/хиперхромазия на ядра и вакуолизация на цитоплазма; промени в хистологичната архитектоника; повишаване на точковата оценка по *Gleason*; промени в нивата на тъканната ИХХ-експресия на PSA, HMWCK и AMACR.<sup>12, 27</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

- Патоморфологичната оценка/описание на простатни биопсии трябва да включва всички микроскопски характеристики с прогностично значение (виж Табл. 2).
- Патоморфологичната оценка върху трансректална дебелоиглена биопсия трябва да се извършва индивидуално върху всеки биопсичен цилиндър според анатомичната локализация.
- При диагностика върху трансректална дебелоиглена биопсия налични добре оформени самостоятелни инфилтрати от ацинарен простатен аденокарцином трябва да се оценяват според обем на ангажиране на биопсичния цилиндър (в % или mm).
- За определяне на туморно ангажиране на индивидуален биопсичен цилиндър от трансректална дебелоиглена биопсия при налични мултифокални огнища на ацинарен аденокарцином, разделени от доброкачествена тъкан, трябва да се използва т.нар. „изключващ” метод (collapsing method), т.е. оценява се и се сумира само туморният обем (в mm или %).
- Върху материали от трансректална простатна биопсия оценка по *Gleason* трябва да се извършва индивидуално върху всеки биопсичен цилиндър, съдържащ над 5% карциномна тъкан от общата площ на изследвания хистологичен микротомен срез/срезове.
- При изследване на биопсичен материал от радикална простатектомия патоморфологичната диагноза трябва да включва определяне на хистологичен вариант, оценка по *Gleason*, стадиране по диагностични прогностични групи (от 1 до 5) и определане на степен на диференциация (G), процентно ангажиране на простатни дялове, извънпростатно разпространение, описание на резекционни линии, ангажиране или не на простатна капсула, стадиране по pTNM8 и степен на съдова инвазия (LV0-1).
- При простатен ацинарен аденокарцином за хистологично определяне на степен на диференциация (G) трябва да се извършва оценка по модифицираната схема по *Gleason* и степенуване по групи (ISUP-2014, WHO-2016, AJCC-2017).

- При оценка на простатен ацинарен карцином върху трансректална дебелоиглена биопсия/материали от хирургична резекция трябва да се отчита налична пери-/интраневрална инвазия, имаща самостоятелно прогностично значение.
- Биопсичните материали от трансректална дебелоиглена биопсия трябва да се включват индивидуално в парафинов блок според анатомична локализация, определена от уролог, но не повече от 3 цилиндъра в един блок от една локализация.
- Върху трансректална дебелоиглена биопсия (с оглед и в помощ на клиничната практика) в допълнение към индивидуална оценка по *Gleason* върху всеки биопсичен цилиндър трябва да се определя и обобщена оценка по *Gleason* спрямо общия биопсичен обем.
- При изследване на трансректална дебелоиглена биопсия в окончателната патологоанатомична оценка трябва да се определя брой позитивни спрямо общ брой изследвани биопсични цилиндри.
- При оценка на трансректална дебелоиглена биопсия микроскопски находки, съответващи на инфилтрация в капсула на жлезата, в екстрапростатни тъкани, в семенни мехурчета, лимфоваскуларна и пери-/интраневрална инвазия, задължително трябва да се описват в патологоанатомичния отговор.
- За откриване на минимален простатен карцином върху трансректална дебелоиглена биопсия всеки парафинов блок трябва да се изследва чрез три последователни хистологични среза, изготвени на три микротомни нива, разделени между 10-20  $\mu$  и оцветени по HE.
- При високостепенна простатна интраепителна неоплазия (PIN III) и/или атипична дребноацинарна жлезна пролиферация (ASAP) трябва да се извършва допълнително изследване и верификация чрез имунохистохимични методи и/или повторно биопсично изследване.

- За диагноза и диференциална диагноза на прекурсорни лезии (PIN III, атипична ацинарна хиперплазия и минимален ацинарен карцином) трябва да се извършва допълнително имунохистохимично изследване с високомолекулен цитокератин (клон 34βE12) или p63/p40 и AMACR, или коктейл от p63/p504s-AMACR.
- При биопсии от трансуретрална простатна резекция трябва да се извършва патоморфологично изследване на минимум осем биопсични блока или на целия материал с описание на хистологична находка.
- При макроскопска оценка и подготовка за хистологично изследване на материал от радикална простатектомия простатните апекс/база и предварително маркираните с мастило хирургични резекционни линии трябва да се изследват индивидуално.



- *При трансректална дебелоиглена биопсия тъканните материали трябва да се включват в парафинови блокове чрез предварително подготвена подложка (филтърна хартия или дунапрен), което осигурява цялостен микротомен срез и оптимално микроскопско изследване.*
- *При трансректална дебелоиглена биопсия хистологичната обработка на материалите изисква изготвяне на поне три последователни микротомни среза от всеки биопсичен цилиндър и серийно изследване при наличие на атипични или неясни жлезни структури и PIN I-III.*
- *При трансректална дебелоиглена биопсия серийното изследване трябва да бъде добре преценено от патолога с оглед съхраняване на биопсичен материал за последваща имунохистохимична верификация и диагностика на минимален карцином.*
- *Имунохистохимичната позитивност за AMACR при минимален простатен карцином трябва да бъде оценявана много внимателно в съответствие с хистологичната находка и локална коекспресия на HMWCK или p63/p40 в базални клетки. Трябва да се има предвид, че позитивност за огнищна апикална интрацитоплазмена рацемаза може да се наблюдава и при PIN III.*

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ При оценка на трансректална дебелоиглена биопсия се изисква подробно описание на хистологичната находка: остро/хронично/грануломатозно възпаление; доброкачествени, прекурсорни и малигнени процеси, с уточняване на техните типове и варианти.</li> <li>■ Трансуретрална резекция/биопсия не е препоръчителен метод на избор за клиноморфологична диагностика на простатен карцином.</li> <li>■ Материали от радикална простатектомия подлежат на диференцирано биопсично изследване с описание и индивидуална диагностична оценка според анатомичната локализация.</li> <li>■ При оценка на трансректална дебелоиглена биопсия и материали от радикална простатектомия трябва да се отбелязва анатомична локализация и размер на извънпростатно разпространение на тумора, тъй като е свързано с риск от рецидив и има прогностично/предиктивно значение.</li> <li>■ За прецизиране на патоморфологичното заключение при радикална простатектомия е необходима пълна клинична информация, включваща обем на оперативна интервенция, серумно ниво на PSA и вид на проведено предходно лечение.</li> </ul>
--	---

Таблица 1. Препоръки за оценка и хистологично степенуване – сбор по Gleason (WHO 2016, AJCC 2017)<sup>2, 4, 15, 16</sup>

Хистологична оценка	Обща оценка по Gleason
Налични хистологични характеристики, съответни на оценка по Gleason 1, 2, 3	≤ 6
Преобладаващ нискодиференциран карциномен компонент Gleason 4 в комбинация с < 5% вискодиференциран компонент	4 + 4 = 8 не се включва вискодиференцираният карциномен компонент
Малки фокуси с характеристика на Gleason 4 в съчетание с изолирани жлезни структури Gleason 3 в > 5%	4 + 3 = 7 включва се вискодиференцирания карциномен компонент



Налични хистологични характеристики, съответни на оценка по <i>Gleason</i> 3 в съчетание с втори компонент, съответващ на <i>Gleason</i> 4	3 + 4 = 7
Налични хистологични структури с характеристики, съответни на три степени по <i>Gleason</i> 3; 4; 5	според преобладаваща степен по класическата схема: 3 + 4; 4 + 3; 3 + 5; 4 + 5 и т.н.

Таблица 2. Патологична оценка за прогностични/предиктивни фактори при хистологично изследване на простатна биопсия<sup>7,8</sup>

<p><b>Макроскопско описание на биопсичен материал според хирургично определена локализация</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Брой на биопсични цилиндри от трансректална дебетоиглена биопсия</li> <li>- Дължина на биопсични цилиндри от трансректална дебетоиглена биопсия (в mm)</li> <li>- Брой фрагменти/общ обем на биопсични материали от ТУР-биопсия</li> </ul>	<p><b>Микроскопски находки, изискващи повторна биопсия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Високостепенна интраепителна неоплазия – PIN III</li> <li>- При фокуси, подозрителни за карцином, но невъзможност за прецизна диагностична оценка</li> </ul>
<p><b>Микроскопска хистологична оценка – задължителни показатели при наличен карцином</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Оценка по <i>Gleason</i></li> <li>- Брой позитивни биопсии според локализация</li> <li>- Оценка на локална карциномна инвазия в mm/% от обем на изследвана тъкан</li> <li>- Перинеурална инвазия (да/не)</li> <li>- Инфилтрация в семенни мехурчета (да/не)</li> <li>- Съдова инвазия (да/не)</li> <li>- Инвазия в мастна тъкан (да/не)</li> </ul>	<p><b>Други микроскопски находки</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Фрагменти от ректална лигавица</li> <li>- Фрагменти от периректални тъкани</li> <li>- Възпалителни инфилтрати</li> </ul>

Таблица 3. Препоръчителна схема за патоморфологична хистологична оценка на простатен карцином върху материал от простатектомия<sup>2, 18</sup>

<b>Хистологичен класификационен тип – ацинарен или дуктален</b>
<b>Хистологично степенуване (G) – оценка по Gleason</b>
<b>Оценка на туморен обем</b> - % на инфилтрация и ангажиране на простата от карцином - размер/обем на най-голям туморен нодул
<b>Патологичен стадий (pTNM)</b> - налична екстрапростатна инфилтрация се определя според локализацията - инфилтрация в семенни мехурчета (да/не) - при налична регионална лимфна дисекция се определя брой позитивни спрямо общ брой изследвани лимфни възли.
<b>Оценка на хирургични резекционни линии</b>
<b>Други характеристики</b> - лифо-ангиоваскуларна инвазия (да/не) - локализация на основен тумор - наличен интрадуктален карцином - пери/интраневрална инвазия

Таблица 4. Хистологична класификация на първични епителни тумори на простата (WHO 2016, AJCC 2017)<sup>2, 18</sup>

<b>Ацинарен аденокарцином NOS</b> <i>Варианти:</i> Атрофичен Псевдохиперпластичен Микрокистичен Пенестоклетъчен Муцинозен (колиден) Подобен на пръстеновидноклетъчен Плеоморфен гигантоклетъчен Саркоматоиден
<b>Простатна интраепителна неоплазия</b> Високостепенна (ПИН = III ст.)
<b>Интрадуктален карцином</b> <b>Дуктален аденокарцином</b> Крибриформен Папиларен Солиден
<b>Уротелен карцином</b>
<b>Плоскоклетъчни тумори</b> Аденосквамозен карцином Плоскоклетъчен карцином
<b>Базалноклетъчен карцином</b>

Таблица 5. Основни диференциалнодиагностични имунохистохимични маркери<sup>2</sup>

Имунохистохимичен маркер	Простатен карцином	Доброкачествена простатна хиперплазия
<b>HMWCK</b> високомолекулен цитокератин (клон 34βE12)	<i>Негативен</i> в туморни жлезни структури	<i>Позитивен</i> в базални клетки на нормални или хиперпластични жлезни структури
<b>p63/p40</b>	<i>Негативен</i> в туморни жлезни структури	<i>Позитивен</i> в базални клетки на нормални или хиперпластични жлезни структури
<b>AMACR</b> α-метилацил-CoA рацемаза	<i>Позитивен</i> дифузна грануларна интрацитоплазмена реакция в туморни жлезни структури	<i>Негативен</i> в нормални/хиперпластични епителни клетки; частично позитивен с апикална интрацитоплазмена локализация при ПИН III с коекспресия на p63/HMWCK

Таблица 6. Нововъдена хистологична степен на диференциация (G) и степенуване в групи според оценка по Gleason при ацинарен аденокарцином: WHO 2016, AJCC 2017<sup>2, 13-16, 18</sup>

Оценка по скала на Gleason	Класифициране и степенуване в групи	Хистологична степен на диференциация (G)
1 + 2 + 3 ≤ 6	<b>група 1</b>	<b>G1</b> Високо диференциран карцином
3 + 4 = 7	<b>група 2</b>	<b>G2</b> Умерено диференциран карцином
4 + 3 = 7	<b>група 3</b>	<b>G2</b> Умерено диференциран карцином
4 + 4, 5 + 3, 3 + 5 = 8	<b>група 4</b>	<b>G3</b> Ниско диференциран карцином
4 + 5, 5 + 4, 5 + 5 = 9/10	<b>група 5</b>	<b>G3</b> Ниско диференциран карцином

## ЛИТЕРАТУРА

- Eichler K, et al. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: A systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605-1612
- Humphrey PA, Amin MB, Berney DM, et al. Tumors of the prostate. Acinar adenocarcinoma in WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs (4<sup>th</sup> edition). IARC: Lyon 2016; 138-162
- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer. In: EAU Guidelines, edition presented at the 25th EAU Annual Congress, Barcelona 2010. ISBN 978-90-79754-70-0.
- Fine SW, Amin MB, Berney DM, et al. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2012; 62: 20-39
- Zou M, Epstein JI. The reporting of prostate cancer on needle biopsy: prognostic and therapeutic implications and the utility of diagnostic markers. *Pathology* 2003; 35: 472-487
- Prostate cancer risk management programme (PCRMP). Undertaking a trans-rectal ultrasound guided biopsy of the prostate. ISBN 9781844630417. www.cancerscreening.nhs.uk/prostate/pcrmp01
- Srigley JR, Zou M, Allan R, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. College of American Pathologists (CAP) 2017; v. 4.0.00.
- Egevad L, Judge M, Delahunt B, et al. Dataset for the reporting of prostate carcinoma in core needle biopsy and transurethral resection and enucleation specimens: recommendations from the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Pathology* 2019; 51 (1): 11-20
- Hameed O, Humphrey PA. Immunohistochemistry in diagnostic surgical pathology of the prostate. *Semin Diag Pathol* 2005; 22: 88-104
- Brimo F, Vollmer RT, Corcos J, et al. Prognostic value of various morphometric measurements of tumour extent in prostate needle core tissue. *Histopathology* 2008; 53: 177-183
- Karram S, Trock BJ, Netto GJ, Epstein JI. Should intervening benign tissue be included in the measurement of discontinuous foci of cancer on prostate needle biopsy? Correlation with radical prostatectomy findings. *Am J Surg Pathol* 2011; 35: 1351-1355
- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J et al. Guideleines on prostate cancer. *Eur Urol* 2014; 65 (1, 2): 124-479
- Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E. EAU-ESTRO-ESUR-SIOG guidelines on prostate cancer. European Association of Urology, update 2018, <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>
- Delahunt B, Egevad L, Srigley JR, et al. Validation of International Society of Urological Pathology (ISUP) grading for prostatic adenocarcinoma in thin core biopsies using TROG 03.04 'RADAR' trial clinical data. *Pathology* 2015;47:520-525.
- Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, et al. A contemporary prostate cancer grading system: A validated alternative to the Gleason score. *Eur Urol* 2016; 69 (3): 428-435
- Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Am J Surg Pathol* 2016; 40: 244-252
- Buyyounski MK, Choyke PL, Kattan MW, et al. Prostate in AJCC cancer staging manual, 8 ed. 2017; 723-734
- Buyyounski MK, Choyke PL, McKenney JK, et al. Prostate cancer – major changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition, Cancer Staging Manual. *CA Cancer J Clin* 2017; 67: 245-253
- Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, et al. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 2001; 166: 866-870

21. Salem S, Chang SS, Clark PE, et al. Comparative analysis of whole mount processing and systematic sampling of radical prostatectomy specimens: pathological outcomes and risk of biochemical recurrence. *J Urol* 2010; 184: 1334-1340
22. Epstein JI, Allsbrook WC, Amin MB, et al. The 2005 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-1242
23. Oxley J, Warma M, Berney D. Dataset for histopathology reports for prostatic carcinoma. The Royal College of Pathologist 2019; G048, V3,
24. Iczkowski KA, Casella J, Seppala RJ, et al. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology* 2002; 59: 698-703
25. Sehn JK. Prostate cancer pathology: Recent updates and controversies. *Missouri Medicine* 2018; 115:151-155.
26. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005; 65: 538-542
27. Merrimen JL, Jones G, Srigley JR. Is high grade prostatic intraepithelial neoplasia still a risk factor for adenocarcinoma in the era of extended biopsy sampling? *Pathology* 2010; 42 (4): 325-329
28. Arias-Stella JA, Shah AB, Montoya-Cerrillo D, et al. Prostate biopsy and radical prostatectomy Gleason score correlation in heterogenous tumors: proposal for a composite Gleason score. *Am J Surg Pathol* 2015; 39 (9): 1213-1218
29. Epstein JI. New prostate cancer grade group system correlates with prostate cancer death in addition to biochemical recurrence. *Br Jnl Cancer* 2016; 114: 1069-1070
30. Berney DM, Beltran L, Fisher G, et al. Validation of a contemporary prostate cancer grading system using prostate cancer death as outcome. *Br Jnl Cancer* 2016; 114: 1078-1083

## 2.5. МОЛЕКУЛЯРНОПАТОЛОГИЧНИ МАРКЕРИ

Милка Георгиева

### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Туморно геномно профилиране на ДНК-репаративни гени (ДРГ-и) при пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином (мКРПК) подпомага ли решения за терапия с PARP-инхибитори и платина-базирана химиотерапия?

**PICO 2.** Туморно геномно профилиране за туморен мутационен товар (ТМТ) и герминативни мутации в гени за синдром на *Lynch* (*MSH2*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*) при пациенти с мКРПК подпомага ли решения за терапия с PD1/PD-L1-инхибитори?

**PICO 3.** Пациенти, насочени за туморно геномно профилиране, трябва ли да бъдат консултирани за възможна герминативна мутация и насочвани за потвърдително герминативно тестване?

**PICO 4.** Тестване за AR-V7-статус от циркулираща свободна ДНК (цсДНК) при пациенти с КРПК трябва ли да бъде провеждано с цел обсъждане за алтернативна хормонотерапия?

**PICO 5.** Диагностичните тестове ProgenSA (PCA3) TMPRSS2-ERG и Confirm Dx при пациенти с предшестваща негативна биопсия подпомагат ли диагностиката на ПК, детекцията на агресивни варианти (оценка по *Gleason* > 7) и оценката на риск?

**PICO 6.** Прогностичните тестове ONCOTYPE Dx, Prolaris и Decipher след позитивна биопсия и/или радикална простатектомия (РП) подпомагат ли прогнозата за прогресия, терапевтичните решения и оценката на риск?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1-3.** Голям брой систематични, разширени и интегративни анализи, експертни консенсуси, проспективни геномни профилирания, фаза I и II проспективни клинични изпитвания идентифицират геномни дефекти в ДРГ-и в 20-30% от случаите на мКРПК, част от които са герминативни.

Данни от фаза I-III клинични проучвания подкрепят прилагане на PARP-инхибитори и ДНК-увреждащи агенти за тази молекулярно дефинирана подгрупа.<sup>1-5</sup> В най-голямото проспективно проучване на разнородна кохорта с ПК се оценява преобладаване на герминативни мутации с цел да се подобрят настоящите препоръки за генетично тестване; резултатите показват, че от 3607 мъже с ПК 620 (17.2%) имат патогенен герминативен вариант, от които 229 (37%) не отговарят на изискванията за генетично тестване според препоръките на NCCN. Предлага се опростяване и разширяване на препоръките така, че да включват всички мъже с ПК, заедно с панкресен и колоректален карциноми.<sup>6</sup> В проучване PROREPAIR-B са скринирани 419 неселектирани пациента с мПК за герминативни мутации в 107 гена и е установено, че 7.4% са носители на наследствени мутации във всичките гени.<sup>7, 8</sup> От 20% до 25% от мПК имат дефекти в ДРГ-и, най-често в гени за хомоложна рекомбинация, детерминиращи увеличена чувствителност към платина-базирана химиотерапия и PARP-инхибитори. Идентифициране на мутации в MMR-гени води до определяне на популация с полза от имунни чекпойнт-инхибитори. Данните имат приложение за фамилно тестване и ранна диагноза, тъй като много от тези мутации са свързани с наследствен риск от ПК.<sup>9</sup> Възможности за имунотерапия с чекпойнт-инхибитори са тествани при мКРПК – *pembrolizumab* (NCT02787005) и *atezolizumab* в комбинация с *enzalutamide* (NCT03016312).<sup>10</sup>

Много ретроспективни изследвания и напроучване TOPARP-A (фаза II проспективно проучване) оценяват геномни дефекти в ДРГ-и чрез секвениране от нова генерация (NGS). Молекулярните анализи идентифицират аберации в 16 ДРГ-а, а 88% от пациентите показват клинична полза и трайни отговори към *olaparib*; от особено значение са 7/7 пациенти с *BRCA2*-мутация и 4/5 пациенти с *ATM*-мутации.<sup>11, 12</sup>

Работна група към Консорциума за клинични проучвания на ПК (PCCTC) признава клиничната полза от разширяване на герминативно генетично тестване (отвъд оценка на генетичен риск) за цели на селекция на терапии или определяне на избираемост за клинични проучвания.<sup>13</sup>

Таргетно туморно секвениране също се използва за вземане на терапевтични решения и включване в клинични проучвания. В няколко проспективни изследвания за соматично секвениране са идентифицирани герминативни мутации с клинично приложение.<sup>14, 15</sup> Туморното секвениране може да бъде по-чувствително при детекция на синдром на *Lynch*, отколкото традиционните генетични тестове.<sup>16</sup> Може да идентифицира и увеличен мутационен товар и микросателитна нестабилност (MSI), което може да се асоциира с герминативни мутации в *MMR*-гени (синдром на *Lynch*).<sup>17</sup> Експертите препоръчват, че при детекция на *BRCA1*- или *BRCA2*-мутация пациентът трябва да се насочи за потвърдително тестване и ако се иден-

тифицира повишен TMT, висока MSI или MMR-дефицит, трябва да се потвърдят фамилна и персонална анамнеза за други малигнитети с обсъждане за потвърдително герминативно тестване.<sup>13</sup> По правило MSI-позитивни тумори имат висока честота на трайни отговори към PD-1/PD-L1 имунни чекпойнт-инхибитори.<sup>18-20</sup>

Систематичен анализ за герминативни промени, свързани с ПК, генетично консултиране, генетично тестване, ранна детекция и терапия на мъже с мутации дава доказателства, подкрепящи въвеждане на герминативно генетично консултиране и тестване като ключови компоненти на клинично поведение.<sup>21</sup> Данни от проучване IMPACT доказва, че честотата на туморна детекция е значимо повишена при *BRCA1*- и *BRCA2*-носители със серумен PSA по-висок от 3 ng/mL и имат необходимост от чест PSA-скрининг.<sup>22</sup>

**PICO 4.** В мултиинституционално сравнително биомаркерно проучване (PREMIERE) оценка на AR-V7-статус идентифицира КРПК с лош резултат от терапия с *enzalutamide* или *abiraterone*. Резултатите показват, че детекция на позитивен AR-V7 статус чрез цсДНК преди стартиране на *enzalutamide* или *abiraterone* е свързано с намалени ОП и преживяемост без болест (ПББ). Мултивариантен анализ показва, че позитивени AR-V7-статус е независим негативен предиктор чрез параметри брой AR-копия и AR-мутирал (съотв. HR 4.10; 95%CI 2.66-6.35;  $p < 0.001$  и HR 4.02; 95%CI 1.87-8.66;  $p < 0.001$ ).<sup>24</sup>

Разширен анализ потвърждава негативна прогностична стойност на детекция на AR-V7 чрез циркулиращи туморни клетки (ЦТК) при пациенти с КРПК, третирани с *enzalutamide* и *abiraterone*, както и полза на този биомаркер при предикция на отговор към AR-прицелна терапия за първа и втора линия.<sup>25</sup> В експертен обзор детекция на AR-V7 не се свързва с лоша прогноза за пациенти с КРПК, третирани с таксанови химиотерапевтици. Авторите считат, че включването на AR-V7-статус и други биомаркери (напр. AR-мутации) в последваща оценка на пациенти с авансирал ПК ще доведе до по-рационално използване на наличните и бъдещи терапии.<sup>26</sup>

В систематичен и метаанализ се оценява прогностичната стойност на AR-V7 за PSA-стойност, ПБП и ОП при КРПК, лекуван с AR-инхибитори или химиотерапия. Позитивни за AR-V7 пациенти с КРПК са достоверно по-голяма част, отколкото новодиагностицирани ПК-и (OR 8.29; 95%CI 5.06-13.57;  $p < 0.001$ ). Случаи с AR-V7-позитивен тумор, лекувани с AR-инхибитори, имат достоверно по-нисък серумен PSA от AR-V7-негативни (OR 0.05; 95%CI 0.02-0.16;  $p < 0.001$ ). Разликата не е достоверна при пациенти, третирани с химиотерапия (OR 0.64; 95%CI 0.3-1.33;  $p = 0.23$ ). И показателят ПБП (HR 4.05; 95%CI 1.91-8.59;  $p = 0.0003$ ), и ОП (HR 4.79; 95%CI 2.14-10.72;  $p < 0.001$ ) са достоверно по-високи при AR-V7-негативни тумори, третирани с AR-инхибитори. При пациенти на химиотерапия AR-V7-статусът няма значим ефект върху ПБП (HR 1.26; 95%CI 0.80-2.00;  $p = 0.32$ ),



но AR-V7-негативни случаи имат достоверно по добра ОП (HR 2.82; 95%CI 1.72-4.62;  $p < 0.001$ ). Авторите заключават, че ARV-7 е предиктивен биомаркер за избор на терапия при пациенти с КРПК, лекувани с AR-инхибитори.<sup>27</sup>

Проспективно проучване PROPHESY валидира връзка между резистентност към AR-инхибитори и AR-V7 в ЦТК, изследвани чрез Epic AR-V7 протеинов тест и AR-V7 iRNA тест; заключението е, че AR-V7-детекция и с двата теста независимо корелира с по-ниски ПБП и ОП.<sup>28</sup>

Значението на AR-V7 в ЦТК е доказано и чрез изследване с 8-генен ddPCR панел след обогатяване с CTC-iChip. Проспективно проучване демонстрира, че CTC<sub>M</sub>-скорът е предиктивен за отговор към първа линия терапия с *abiraterone* при мКРПК, като експресията AR-V7 е свързана с по-ниска ОП.<sup>29</sup> Онколози от водещи центрове вече избират терапии въз основа на резултати от AR-V7-позитивност.<sup>30, 31</sup>

**PICO 5.** Два ситематични и метаанализа, 7 мултицентрови проспективни проучвания, експертни консенсуси и експертни анализи показват, че използване в клиничната практика на молекулярните тестове ProgenSA (PCA3) TMRSS2-ERG и Confirm Dx помага за диагностика на ПК, детекция на агресивен вариант (оценка по *Gleason* > 7) и за оценка на риск при предшестваща негативна биопсия.

ProgenSA PCA3 assay (ProgenSA Test Kit, Hologic, Marlborough, MA, USA) е диагностичен тест, одобрен от FDA за мъже на възраст над 50 години с аб-

нормен серумен PSA и предшестваща негативна биопсия. Тестът е включен в препоръките на Европейската урологична асоциация (EAU) за вземане на решение за повторена биопсия. Стойност на PCA3-скор – 35 се асоциира с чувствителност от 58-82%, специфичност – 58-76%, ППС – 67-69% и НПС – 87% (95%CI 0.81-0.92). В няколко проспективни проучвания с големи кохорти пациенти е установено, че PCA3 от урина превъзхожда серумен PSA за диагноза на ПК.<sup>32-35</sup> Метаанализ на 11 клинични проучвания предлага оптимален PCA3-скор – 20, предоставящ 72% чувствителност и 53% специфичност за мъже, подложени на повторена биопсия.<sup>36</sup> Според друг метаанализ PCA3 демонстрира добро диагностично действие, но са необходими още изследвания за определяне на дългосрочни резултати.<sup>37</sup> Често PCA3 се комбинира с TMRSS2-ERG поради факта, че първият има висока чувствителност за ПК, а TMRSS2-ERG притежава висока специфичност.<sup>38</sup> Данни от 4 проспективни проучвания показват, че комбинацията от PCA3 и T2-ERG, заедно със серумен PSA, значително подобрява детекцията на агресивна болест (оценка по *Gleason* > 7) от първа биопсия и снижава дела на излишни биопсии с 42%.<sup>32</sup>

ConfirmMDx (MDxHealth) е валидиран епигенетичен тест за стратифициране на риск при мъже с негативен резултат от простатна биопсия и за избягване на излишни биопсии; детектира промени в схемите на ДНК-метилиране на туморсупресорни гени (*GSTP1*, *RASSF1* и *APC*) в проби от про-

статни тъкани. Две валидиращи проучвания (ретроспективно MATLOC и проспективно DOCUMENT), голям брой ретроспективни изследвания, един метаанализ<sup>39</sup> и няколко систематични анализа показват, че тестът е независим предиктор за ПК с 88-90% НПС.<sup>40, 41</sup> Клиничната полза на ConfirMDx се валидира в текущо проспективно рандомизирано проучване (PASCUAL), приключило през 2018 г.<sup>42</sup>

**РІСО 6.** Данни от няколко систематични анализа показват, че използване на геномни биомаркерни тестове драматично подобрява детекция, прогноза и оценка на риск при пациенти с ПК. В проспективно проучване е проследено използване на генноекспресионни класификатори (ГЕК) (Decipher Prostate Biopsy, Oncotype DX Prostate и Prolaris) при пациенти с новодиагностициран ПК и са сравнени терапевтични решения според резултатите. С мултивариационен анализ се доказва, че пациенти с ПК, класифицирани с ГЕК-тест като нисък риск, е по-вероятно да останат на активно наблюдение (АН), отколкото нетествани (OR 1.84;  $p = 0.006$ ). При мъже с клинично благоприятен риск ГЕК-тестването достоверно увеличава дела на АН. Допълнително проследяване ще определи дали включване на начално ГЕК-тестване ще въздейства на клиничните резултати.<sup>43</sup>

Oncotype DX GPS (Genomic Health, Redwood City, CA, USA) е геномен тест, измерващ експресия на 17 гена и изразяващ се като Genomic Prostate Score – GPS в обхват 1-100. Одобрен от CLIA и в 2 ретроспективни проуч-

вания е валидиран като независим предиктор на неблагоприятен изход ( $p = 0.002$ ) и биохимичен рецидив след РП при мъже с нисък и среден риск (HR 2.73; 95%CI 1.84-3.96;  $p < 0.001$ ).<sup>44, 45</sup> Седем систематични анализа на множество ретроспективни и едно проспективно проучвания интерпретират клиничната полза на GPS score за ПК. В проспективно проучване на 80 пациенти с нисък до междинен риск ПК, тествани с Oncotype DX и сравнени с основна група, се докладва редуция на интервенционално лечение с 21%, на лъчелечение – с 13% и на РП – с 10%.<sup>46, 47</sup> Според ръководството на NCCN Oncotype DX може да се използва след биопсия при пациенти с много нисък и нисък риск и с 10-годишна очаквана продължителност на живот.<sup>48</sup> В мултиинституционално проспективно проучване GPS-тестът е потвърден като независим предиктор за неблагоприятен хирургичен изход при хирургия, снижавайки решенията за оперативна терапия.<sup>49</sup>

Prolaris е геномен тест, одобрен от FDA и състоящ се от 46 гена за предикция на смъртност и прогресия чрез ССР-скор; използва се след позитивна биопсия и/или РП. Пет големи проучвания с над 1500 пациенти предоставят висококачествени доказателства за клинична полза и едно проучване – за ефект след РП.<sup>50-54</sup> Систематичен и метаанализ оценява данни за клинична полза на ССР-скор при терапия на ПК и в унивариационен и мултивариационен модел доказва, че методът превъзхожда останалите за изясняване на агресивния потенциал на ПК (HR съотв. 1.88 и 1.63). Четири

проучвания доказват, че тестване с ССР може да промени терапевтичните решения и потенциално да понижи хирургичните интервенции за пациенти с нисък риск.<sup>55</sup> Ръководството на NCCN препоръчва Prolaris за пациенти с много нисък и нисък риск на болестта при биопсия и 10-годишна очаквана продължителност на живот, насочвайки към АН срещу хирургия или лъчение.<sup>48</sup>

Decipher (GenomeDx Biosciences, Vancouver, BC, Canada) е геномен тест, одобрен от CLIA, който измерва експресия на 22 РНК-маркера чрез GC-скор (0-1.0), предсказвайки риск от развитие на клинични метастази след РП. Позволява стратифициране на риск и насочва за адювантни терапевтични решения.<sup>56-58</sup> Седем проучвания предоставят доказателства за клинична полза на Decipher след РП.<sup>34</sup> Метаанализ на 5 проучвания върху 855 пациенти интерпретира теста за прогнозиране на риск от метастази

по време на РП. Категории с GC-скор за нисък, среден и висок риск и съответни прагове 0.45 и 0.60 показват нарастваща 10-годишна честота на метастази – съотв. 5.5%, 15.0% и 26.7%.<sup>59</sup> Авторите заключават, че Decipher е независим предиктор, подобряващ 10-годишната точност на клиничните параметри за предикция на далечни метастази (AUC 0.76-0.81). Други анализи подчертават висока способност на Decipher (AUC 0.78) да предсказва карцином-специфична смъртност (CAPRA-скор) в сравнение с клинично-патологични параметри (AUC 0.75).<sup>60</sup> В мултицентрово проспективно проучване е доказано, че GC-скор насочва терапевтични решения след РП.<sup>61</sup> Ръководството на NCCN препоръчва използването му при пациенти с позитивни хирургични граници, стадий рТ3 или при нарастване на PSA след РП.<sup>47</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **PICO 1.** Пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином трябва да се тестват чрез туморно профилиране за мутации в ДНК-репаративни гени с цел насочване към терапия с PARP-инхибитори и платина-базирана химиотерапия [умерено качество на доказателства].

СИЛНА

- PICO 2. Пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином трябва да се тестват чрез туморно профилиране за туморен мутационен товар и герминативни мутации в гени за синдром на Lynch (MSH2, MLH1, MSH2, PMS2) с цел насочване към терапия с PD1/PD-L1 чекпойнт-инхибитори [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. Пациенти, насочени за туморно геномно профилиране, трябва да получат консултация за възможността да се открият герминативни мутации и да бъдат насочени допълнително за потвърдително герминативно тестване [умерено качество на доказателства].
- PICO 4. При пациенти с кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат тестване на AR-V7-статус чрез циркулираща свободна ДНК с цел насочване към алтернативна терапия [високо качество на доказателства].
- PICO 5. При пациенти с предшестваща негативна биопсия за простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат употреба на диагностични тестове ProgenSA (PCA3) TMPRSS2-ERG и Confirm Dx с цел диагноза на карцином, детекция на агресивен вариант и прогноза на риск [умерено качество на доказателства].
- PICO 6. След позитивна биопсия и/или радикална простатектомия клиницистите трябва да обсъждат употреба на прогностични тестове ONCOTYPE Dx, Prolaris и Decipher с цел оценка на риск от прогресия и терапевтични решения [умерено качество на доказателства].



- *Генетично тестване с туморно профилиране трябва да се прилага като източник на допълнителна информация за оценка на риск и вземане на терапевтични решения.*
- *При пациенти с предшестваща негативна простатна биопсия може да се предложи неинвазивен уринен генетичен тест Select MDx с цел избягване на ненужна повторна биопсия.*

## ЛИТЕРАТУРА

- Mateo J, Boysen G, Barbieri CE, et al. DNA repair in prostate ca: biology and clinical implications. *Eur Urol* 2017; 71: 417-425
- Robinson D, van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015; 161: 1215-1228
- Armenia J, Wankowicz SAM, Liu D. et al. The long tail of oncogenic drivers in prostate cancer. *Nat Genet* 2018; 50: 645-651
- Cancer Genome Atlas Research, N. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell* 2015; 163: 1011-1025
- Chung JH, Dewal N, Sokol E, et al. Prospective comprehensive genomic profiling of primary and metastatic prostate tumors. *JCO Precision Oncol* 2019; doi: <https://doi.org/10.1200/PO.18.00283>
- Nicolosi P, ledet E, Yang S, et al. Prevalence of germline variants in prostate cancer and implications for current genetic testing guidelines. *JAMA Oncol* 2019; doi: 10.1001/jamaoncol.2018.6760
- Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, et al. Inherited DNA-repair gene mutations in men with metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 443-4538
- Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, et al. PROREPAIR-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37 (6): 490-503
- Athie A, Arce-Gallego S, Gonzales M, et al. Targeting DNA repair defects for Precision medicine in prostate cancer. *Current Oncology Reports* 2019; 21: 42: 1-10
- Kinspergher S, Rizzo M, Maines F. Aberrations of DNA repair pathways in prostate cancer: Future implications for clinical practice? Systematic review. *Front Cell Dev Biol* 2018; 6 (71): 1-5
- Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2015; 373: 1697-1708
- Mateo J, Porta N, McGovern UB, et al. TOPARP-B: A phase II randomized trial of the poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. *J Clin Oncol* 2019; doi: 10.1200/JCO.2019.37.15\_suppl.5005
- Carlo M, Giri VN, Paller CJ, et al. Evolving intersection between inherited cancer genetics and therapeutic clinical trials in prostate cancer: A white paper from the Germline Genetics Working Group of the Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. *JCO Precis Oncol* 2018; doi: 10.1200/PO.18.00060
- Cheng HH, Klemfuss N, Montgomery B, et al. A pilot study of clinical targeted next generation sequencing for prostate cancer: Consequences for treatment and genetic counseling. *Prostate* 2016; 76: 1303-1311
- Abida W, Armenia J, Gopalan A, et al. Prospective genomic profiling of prostate cancer across disease states reveals germline and somatic alterations that may affect clinical decision making. *JCO Precis Oncol* 2017; doi: 10.1200/PO.17.00029
- Hampel H, Pearlman R, Beightol M, et al. Assessment of tumor sequencing as a replacement for Lynch syndrome screening and current molecular tests for patients with colorectal cancer. *JAMA Oncol* 2018; 4: 806-813
- Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precis Oncol* 2017; doi: 10.1200/PO.17.00084
- Gillessen S, Attard G, Beer T, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the advanced prostate cancer consensus conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73 (2): 178-211
- Merck Sharp & Dohme Corp. Study of Pembrolizumab (MK-3475) combination therapies in metastatic castration-resistant prostate cancer (MK-3475-365/KEYNOTE-365). NCT02861573. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02861573>

20. Silvestri I, Tortorella E, Giantulli S, et al. Immunotherapy in Prostate cancer: recent advances and future directions. *Eur Med Journal Urol* 2019; 7 (1): 51-61
21. Abida W, Cheng M, Armenia J, et al. Analysis of the prevalence of microsatellite instability in prostate cancer and response to immune checkpoint blockade. *JAMA Oncol* 2019; 5 (4): 471-478
22. Das S, Salami SS, Spratt DE, et al. Bringing prostate cancer germline genetics into clinical practice. *J Urol* 2019; doi: 101097JU0000000000000137
23. Paller CJ, Antonarakis ES, Beer TM, et al. Germline genetic testing in advanced prostate cancer: practices and barriers: Survey results from the Germline Genetics Working Group of the Prostate Cancer Clinical Trials Consortium. *Clin Genitourin Cancer* 2019; pii: S1558-7673(19)30139-9
24. Conteduca V, Wetterskog D, Sharabiani MTA, et al. Androgen receptor gene status in plasma DNA associates with worse outcome on enzalutamide or abiraterone for castration-resistant prostate cancer: A multi-institution correlative biomarker study. *Ann Oncol* 2017; 28: 1508-1516
25. Antonarakis ES, Lu C, Lubner B, et al. Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first- and second-line abiraterone and enzalutamide. *J Clin Oncol* 2017; 35: 2149-2156
26. Bastos D, Antonarakis ES. CTC-derived AR-V7 detection as a prognostic and predictive biomarker in advanced prostate cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2018; 18 (2): 155-163
27. Li H, Wang Z, Tang K, et al. Prognostic value of androgen receptor splice variant 7 in the treatment of castration-resistant prostate cancer with next generation androgen receptor signal inhibition: A systematic review and metaanalysis. *Eur Urol Focus* 2017; 4 (4): 529-539
28. Armstrong AJ, Halabi S, Luo J, et al. Prospective multicenter validation of androgen receptor splice variant 7 and hormone therapy resistance in high-risk castration-resistant prostate cancer: the PROPHECY study. *J Clin Oncol* 2019; doi: 10.1200/JCO.18.01731
29. Miyamoto DT, Lee RJ, Kalinich M, et al. An RNA-based digital circulating tumor cell signature is predictive of drug response and early dissemination in prostate cancer. *Cancer Discov* 2018; 8 (3): 288-303
30. Markowski MC, Silberstein JL, Eshleman JR, et al. Clinical utility of CLIA-grade AR-V7 testing in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JCO Precis Oncol* 2017; doi: 10.1200/PO.17.00127
31. Lu YT, Delijani K, Mecum A, Goldkorn A. Current status of liquid biopsies for the detection and management of prostate cancer. *Cancer Manag Res* 2019; 11: 5271-5291
32. Kohaar I, Petrovics G, Srivastava S. A rich array of prostate cancer molecular biomarkers: Opportunities and challenges. *Int J Mol Sci* 2019; 20 (1813): 1-26
33. Alford AV, Brito JM, Yadav K, et al. The use of biomarkers in prostate cancer screening and treatment. *Rev Urol* 2017; 19 (4): 221-234
34. Olleik G, Kassouf W, Aprikian A, et al. Evaluation of new tests and interventions for prostate cancer management: A systematic review. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16 (11): 1340-1351
35. Cuchiara V, Cooperberg MR, Dall'Era M, et al. Genomic markers in prostate cancer decision making. *Eur Urol* 2018; 73 (4): 572-582
36. Luo Y, Gou X, Huang P, et al. The PCA3 test for guiding repeat biopsy of prostate cancer and its cut-off score: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl* 2014; 16: 487-492
37. Cui Y, Cao W, Li Q, et al. Evaluation of prostate cancer antigen 3 for detecting prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports* 2016; 6 (25776): 1-9
38. Raja N, Russell CM, George A. Urinary markers aiding in the detection and risk stratification of prostate cancer. Systematic review. *Transl Androl Urol* 2018; 7 (Suppl 4): S436-S442
39. Van Neste L, Herman JG, Otto G, et al. The epigenetic promise for prostate cancer diagnosis. Metaanalysis. *Prostate* 2012; 72: 1248-1261
40. Partin AW, Van Neste L, Klein EA, et al. Clinical validation of an epigenetic assay to predict negative histopathological results in repeat prostate biopsies. *J Urol* 2014; 192: 1081-1087
41. Stewart GD, van Neste L, Delvenne P, et al. Clinical utility of an epigenetic assay to detect occult prostate cancer in histopathologically negative biopsies: Results of the MATLOC study. *J Urol* 2013; 189 (3): 1110-1116

42. PASCUAL study (ClinicalTrials.gov identifier, NCT number: NCT02250313)
43. Hu JC, Tosoian JJ, Qi J, et al. Clinical utility of gene expression classifiers in men with newly diagnosed prostate cancer. *JCO Precision Oncology* 2018; doi: 10.1200/PO.18.00163
44. Klein EA, Cooperberg MR, Magi-Gallizzi C, et al. A 17-gene assay to predict prostate cancer aggressiveness in the context of Gleason grade heterogeneity, tumor multifocality, and biopsy undersampling. *Eur Urol* 2014; 66 (3): 550-560
45. Cullen J, Rosner IL, Brand TC, et al. A biopsy-based 17-gene genomic prostate score predicts recurrence after radical prostatectomy and adverse surgical pathology in a racially diverse population of men with clinically low- and intermediate-risk prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68 (1): 123-131
46. Albala D, Kemeter MJ, Febbo PG, et al. Health economic impact and prospective clinical utility of Oncotype DX(R) genomic prostate score. *Rev Urol* 2016; 18 (3): 123-132
47. Dall'Era MA, Maddala T, Polychronopoulos L, et al. Utility of the Oncotype DX prostate cancer assay in clinical practice for treatment selection in men newly diagnosed with prostate cancer: a retrospective chart review analysis. *Urol Pract* 2015; 2: 343-348
48. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, et al. Prostate cancer, version 1.2016. *J Natl Compr Cancer Net* 2016; 14: 19-30
49. Eggener S, Karsh LI, Richardson T, et al. A 17-gene panel for prediction of adverse prostate cancer pathologic features: prospective clinical validation and utility. *Urology* 2019; 126: 76-82
50. Crawford ED, Scholz MC, Kar AJ, et al. Cell cycle progression score and treatment decisions in prostate cancer: results from an ongoing registry. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1025-1031
51. Shore N, Concepcion R, Saltzstein D, et al. Clinical utility of a biopsy-based cell cycle gene expression assay in localized prostate cancer. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 547-553
52. Shore ND, Kella N, Moran B, et al. Impact of the cell cycle progression test on physician and patient treatment selection for localized prostate cancer. *J Urol* 2016; 195: 612-618
53. Cuzick J, Stone S, Fisher G, et al. Validation of an RNA cell cycle progression score for predicting death from prostate cancer in a conservatively managed needle biopsy cohort. *Br J Cancer* 2015; 113: 382-389
54. Cooperberg MR, Simko JP, Cowan JE, et al. Validation of a cell-cycle progression gene panel to improve risk stratification in a contemporary prostatectomy cohort. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1428-1434
55. Sommariva S, Tarricone R, Lazzeri M, et al. Prognostic value of the cell cycle progression score in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016; 69 (1): 107-115
56. Freedland SJ, Choerung V, Howard L, et al. Utilization of a genomic classifier for prediction of metastasis following salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *Eur Urol* 2016; 70: 588-596
57. Erho N, Crisan A, Vergara IA, et al. Discovery and validation of a prostate cancer genomic classifier that predicts early metastasis following radical prostatectomy. *PLoS One* 2013; 8: e66855
58. Clinton TN, Bagrodia A, Lotan Y, et al. Tissue-based biomarkers in prostate cancer. *Expert Rev Precis Med Drug Dev* 2017; 2 (5): 249-260
59. Spratt DE, Yousefi K, Deheshi S, et al. Individual patient-level meta-analysis of the performance of the decipher genomic classifier in high-risk men after prostatectomy to predict development of metastatic disease. *J Clin Oncol* 2017; 35: 1991-1998
60. Cooperberg MR, Davicioni E, Crisan A, et al. Combined value of validated clinical and genomic risk stratification tools for predicting prostate cancer mortality in a high-risk prostatectomy cohort. *Eur Urol* 2015; 67: 326-333
61. Gore JL, du Plessis M, Santiago-Jimenez M, et al. Decipher test impacts decision making among patients considering adjuvant and salvage treatment after radical prostatectomy: interim results from the multicenter prospective PRO-IMPACT study. *Cancer* 2017; 123: 2850-2859





## 3 Стадиране



### 3.1. TNM-СТАДИРАНЕ И ПРОГНОСТИЧНИ ГРУПИ

*Надя Димитрова*

Простатният карцином (ПК) се стадира по Осма ревизия на TNM-класификацията на Американския съвместен комитет по рака (AJCC) и Международния съюз за контрол на рака (UICC) от 2017 г.<sup>1,2</sup> За описание степента на разпространение на тумора се използват три категории: (1) T-категория – първичен тумор, (2) N-категория – ангажиране на регионални лимфни възли, (3) M-категория – наличие на далечни метастази.

Определение за първичен тумор (T)	
Клинична T-класификация (сT)	
T-категория	Описание
Tx	Първичният тумор не може да бъде оценен
T0	Няма доказателства за първичен тумор
T1	Непалпируем тумор без клинична изява
T1a	Тумор, открит случайно при хистологично изследване в 5% или по-малко от простатен резектат
T1b	Тумор, открит случайно при хистологично изследване в повече от 5% от простатен резектат

<b>T1c</b>	Тумор, открит чрез иглена биопсия в един или два дяла на простата, който не е палпируем
<b>T2</b>	Тумор, който е палпируем и ограничен в рамките на простата
<b>T2a</b>	Туморът ангажира половината или по-малко от един дял на простата
<b>T2b</b>	Туморът ангажира повече от половината, но само от един дял на простатата
<b>T2c</b>	Туморът ангажира двата дяла на простатата
<b>T3</b>	Туморът прораста извън простатата, но не е фиксиран и не навлиза в съседни структури
<b>T3a</b>	Тумор, прорастнал извън простатата (едностранно или двустранно)
<b>T3b</b>	Туморът инвазира семенно/и мехурче/та
<b>T4</b>	Туморът е фиксиран или навлиза в съседни структури, различни от семени мехурчета, като външен сфинктер, ректум, пикочен мехур, мускули на тазовото дъно и/или тазова стена

Определение за първичен тумор (T)	
Патоанатомична T-класификация (pT)*	
T-категория	Описание
<b>T2</b>	Тумор, ограничен в рамките на простата
<b>T3</b>	Тумор, разпространяващ се извън простата
<b>T3a</b>	Туморът прораста извън простата (едностранно или двустранно) или има микроскопска инвазия в шийка на пикочен мехур

<b>T3b</b>	Туморът инвазира семенно/и мехурче/та
<b>T4</b>	Туморът е фиксиран или навлиза в съседни структури, различни от семени мехурчета, като външен сфинктер, ректум, пикочен мехур, мускули на тазовото дъно и/или тазова стена
*Забележка – няма pT1 категория. Положителните резекционни ръбове трябва да бъдат отбелязани като R1, означаващо микроскопски остатъчен тумор	

Определение за регионални лимфни възли (N)	
N-категория	Описание
<b>Nx</b>	Регионални лимфни възли не са оценени
<b>N0</b>	Няма засегнати регионални лимфни възли
<b>N1</b>	Метастази в регионален/и лимфен/и възел/и

Определение за далечни метастази (M)	
M-категория	Описание
<b>M0</b>	Няма далечни метастази
<b>M1</b>	Има далечни метастази
<b>M1a</b>	В нерегионални лимфни възли
<b>M1b</b>	В кости
<b>M1c</b>	Други локализации със или без засягане на кости
Забележка – когато има повече от един орган, засегнат от метастази, използва се най-високата категория M, която е M1c	

Стадий се определя въз основа на категориите T, N и M по следния алгоритъм:

Стадий	T-категория	N-категория	M-категория
I	1, 2a	0	0
II	2b, 2c	0	0
III	3, 4	0	0
IV	Всяко T	1	0
	Всяко T	Всяко N	1

Допълнително стратифициране в прогностични групи<sup>2</sup> се прави въз основа на информацията за: (1) TNM-категории, (2) изходна стойност на серумен PSA (простатно специфичен антиген), (3) оценка по *Gleason*.<sup>3</sup>

Стойностите на PSA са групирани в следните категории<sup>4</sup>:

Стойност на PSA в ng/mL	Категория
< 10	ниска
≥ 10 < 20	междинна
≥ 20	висока

Групиране по грейд (G)/оценка по *Gleason*

Групиране по грейд (G)	Оценка по <i>Gleason</i>	<i>Gleason</i> комбинации
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4
5	9 или 10	4+5, 5+4 или 5+5

**Прогностични групи по AJCC**

T-категория	N-категория	M-категория	PSA	G	Прогностична група
cT1a-c, cT2a	0	0	< 10	1	I
pT2	0	0	< 10	1	I
cT1a-c, cT2a	0	0	≥ 10 < 20	1	IIa
cT2b-c	0	0	< 20	1	IIA
T1-2	0	0	< 20	2	IIB
T1-2	0	0	< 20	3	IIC
T1-2	0	0	< 20	4	IIC
T1-2	0	0	< 20	1-4	IIIA
T3-4	0	0	Всяко	1-4	IIIB
Всяко T	0	0	Всяко	5	IIIC
Всяко T	1	0	Всяко	Всяко	IVa
Всяко T	0	1	Всяко	Всяко	IVb

Забележка – когато няма информация за PSA или G, стадирането се извършва според категорията T и едно от наличните – PSA или G

Начална стратификация на риск и стадираща обработка при клинично локализирана болест (NCCN)<sup>5</sup>

Рискова група	Клинични/патологични характеристики		
Много нисък	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1c <i>и</i></li> <li>• Степенуване в група 1 <i>и</i></li> <li>• PSA &lt; 10 ng/mL <i>и</i></li> <li>• Под 3 позитивни биопсични фрагмента/цилиндъра, ≤ 50% тумор във всеки фрагмент/цилиндър <i>и</i></li> <li>• PSA-плътност &lt; 0.15 ng/mL/g</li> </ul>		
Нисък	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T1-T2a <i>и</i></li> <li>• Степенуване в група 1 <i>и</i></li> <li>• PSA &lt; 10 ng/mL</li> </ul>		
Междинен	Липсват характеристики за висок и много висок риск, налице са един или повече характеристики за междинен риск (ХМР):	Благоприятен междинен	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ХМР <i>и</i></li> <li>• Степенуване в група 1 или 2 <i>и</i></li> <li>• &lt; 50% позитивни фрагменти/цилиндри</li> </ul>
		Неблагоприятен междинен	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 или 3 ХМР <i>и/или</i></li> <li>• Степенуване в група 3 <i>и/или</i></li> <li>• ≥ 50% позитивни фрагменти/цилиндри</li> </ul>
Висок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3a <i>или</i></li> <li>• Степенуване в група 4 или 5 <i>или</i></li> <li>• PSA &gt; 20 ng/mL</li> </ul>		
Много висок	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T3b-T4 <i>или</i></li> <li>• Начална оценка по <i>Gleason</i> 5 <i>или</i></li> <li>• &gt; 4 цилиндъра със степенуване в група 4 или 5</li> </ul>		



### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

#### СИЛНА

- За стадиране на простатен карцином клиницистите трябва да използват Осма ревизия на TNM-класификацията на малигнени тумори от 2017 г. и прогностичното групиране на простатен карцином.
- При диагностициран клинично локализиран простатен карцином клиницистите трябва да стратифицират пациентите в рискови групи с цел определяне на последващо диагностично и терапевтично поведение.



*Всеки пациент с простатен карцином трябва задължително да се стадира според Осма ревизия на TNM-класификация на малигнени тумори от 2017 г. и прогностично да се стратифицира.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Prostate. In: Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours, Eighth Edition. UICC, 2017; pp. 191-193
2. Prostate. In: Amin MB, et al., eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. AJCC, 2017; pp. 715-726
3. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma: Definition of grading patterns and proposal for a new grading system. *Amer J Surg Pathol* 2016; 40 (2): 244-252
4. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280 (11): 969-974
5. Prostate cancer. NCCN Guidelines, Version 2.2019. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org)

### 3.2. ОЦЕНКА НА ФУНКЦИОНАЛЕН ПЪРФОРМАНС СТАТУС

Димитър Калев

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Двете скали за оценка на пърформанс статус (PS) (*Karnofsky* и ECOG/WHO) сравними ли са помежду си?

**PICO 2.** Пациенти с добър (ECOG 0-1) и със снижен (ECOG 2) PS имат ли еднаква полза от съвременни системни антитуморни терапии?

**PICO 3.** Оценката на PS свързана ли е с качеството на живот, оценено от пациенти?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**Наративен анализ.** Определяне на функционален пърформанс статус (FPS) при простатен карцином (ПК) е количествена оценка на дееспособността на пациента. Най-често използвани международни скали за PS са тези на *Karnofsky*<sup>1</sup> и ECOG/WHO<sup>2, 3</sup>. Оценката на PS корелира с преживяемостта.<sup>4</sup>

*Скала на Karnofsky (KPS)*

- 100% – нормално състояние, без оплаквания, без белези на болест
- 90% – възможност за нормална активност, няколко симптома или белези на болест
- 80% – нормална активност с известна трудност, симптоми и белези на болест

- 70% – може да се грижи за себе си, невъзможност за нормална активност или труд
- 60% – нуждае се от малко помощ, може да извършва по-голяма част от грижите за себе си
- 50% – нуждае се често от помощ, нуждае се често от медицински грижи
- 40% – неспособен, нуждае се от специални грижи и помощ
- 30% – крайно неспособен, показан за хоспитализация, но без риск за живот
- 20% – тежко болен, спешна нужда от хоспитализация, нуждае се от поддържащи мерки или лечение
- 10% – морибунден, бързо прогресиращи процеси на фатална болест
- 0% – смърт.

Скала на ECOG/WHO (ECOG PS)

- 0 – без симптоми (напълно активен, може да извършва всички дейности от преди разболяването без ограничения)
- 1 – със симптоми, но напълно амбулаторен (ограничения във физическата активност, но възможност за извършване на лека работа, например лека домашна дейност или работа в офис)
- 2 – със симптоми, < 50% от деня прекарва на легло (амбулаторен, възможност да се грижи изцяло за себе си, но невъзможност за каквато и да е трудова дейност)
- 3 – със симптоми, > 50% от деня прекарва на легло, но не е прикован към леглото (възможност само за ограничени грижи за себе си)
- 4 – прикован към леглото (напълно неспособен, невъзможност да се грижи за себе си, напълно прикован към леглото или стола)
- 5 – смърт

**Квантитативен анализ**

**PICO 1.** Валидирано сравнение на прогнозната валидност на скалите на *Karnofsky* (KPS) и ECOG е проведено в проспективна група, включваща 536 пациенти, оценени в общо 1656 задания<sup>5</sup>: (a) ECOG 0 е равно на *Karnofsky* 100; 90–100; (b) ECOG 1 е равно на *Karnofsky* 80–90; 70–80; (c) ECOG 2 е равно на *Karnofsky* 60–70; 50–60; (d) ECOG 3 е равно на *Karnofsky* 40–50; 30–40; (e) ECOG 4 е равно на *Karnofsky* 20–30; 10–20. Корелациите между скалите, анализира-

ни чрез *Spearman R* коефициент, е -0.869 и остават непроменени за начална и следлечебна оценка, напреднала и ограничена болест, наличие или липса на терапевтичен отговор, както и за различни оценители (R-range -0.825 – -0.901). Уни- и мултивариационен анализи на прогностичната стойност за преживяемост документират предсказуемата валидност на двете скали. Въпреки това, KPS показва по-слаба способност да дискриминира пациенти с различна прогноза и клиничната употреба на ECOG PS трябва да се предпочита.

**PICO 2.** Систематичен и метаанализ на рандомизирани проспективни проучвания изследва някои нови системни терапии, за да определи дали ползите за ефективност и токсичност при пациенти със снижен PS (ECOG 2) са подобни или различни от тези, получени за пациенти с добър PS (ECOG 0-1).<sup>6</sup> Включени са 66 фаза II или III рандомизирани контролирани проучвания (РКП), 5 от които (8%) са при ПК, а 4 са свързани с антиандрогенна терапия. Сто и десет РКП са анализирани за токсичност. Карцином-специфичните анализи на проучвания за белодробен, колоректален, простатен, овариален карцином и карцином на гърда не показват достоверни разлики между трите групи (PS 0 срещу PS 1, срещу PS 2) по отношение на обща преживяемост (ОП) и преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.80 (95%CI 0.65-0.99) срещу 0.77 (95%CI 0.61-0.96), срещу 0.80 (95%CI 0.58-1.11)). Анализите за чувствителност според вид на лекарство или и тип на карцином показват сходни резултати за двете крайни цели (ОП или ПБП).

**PICO 3.** Степента на асоциираност между лекарска оценка на PS и пациентска самооценка на качество на живот (КнЖ) е изследвана в систематичен анализ, включващ 18 проучвания, с едно – при пациенти с ПК.<sup>7</sup> Анализът е карцином-неспецифичен. Инструментите за оценка на КнЖ използват FACT, EQ-5D и FACIT и визират параметри като болка, умора, общ здравен статус и др. В повечето проучвания (k = 14) се съобщава за достоверна положителна корелация между PS и КнЖ. При пациенти с ПК

е установено, че общата оценка на КнЖ е сензитивна към диференциране между добър (0) или лош ( $\geq 1$ ) ECOG PS. Две проучвания демонстрират отрицателни и/или слаби нива на асоциация между стойностите на PS и КнЖ ( $r = 0.43$  и  $-0.55$ ); подобни са резултатите за емоционално благополучие в проучване при пациенти, третирани с модификатори на биологичен отговор (R-range = 0.11-0.24).

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА	PICO 1. За оценка на пърформанс статус при пациенти с простатен карцином клиницистите трябва да използват скалите на ECOG/WHO и/или <i>Karnofsky</i> със сравнима прогностична валидност [високо качество на доказателства].
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 2. При пациенти със снижен пърформанс статус (ECOG PS 2 или KPS 60–70; 50–60) клиницистите биха могли да прилагат съвременна антиандрогенна терапия с очаквана ефективност, сходна с тази при добър пърформанс статус [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 3. Клиницистите биха могли да съчетават оценките на пърформанс статус и на качество на живот с цел по-висока ефективност на пациентските грижи [много ниско качество на доказателства].</li> </ul>



- При всички пациенти с простатен карцином се извършва задължителна оценка на PS по скалите на *Karnofsky* и/или ECOG/WHO за оценка на развитието на болестта и отражението ѝ върху ежедневноата дееспособност на болните.



- При оценка на PS трябва да се диференцират симптомите на онкологичната болест от тези на придружаващите заболявания.
- Количествената оценка на PS има прогностична и предиктивна стойност.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Karnofsky DA, Burchenal JH. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In: MacLeod CM (Ed), Evaluation of Chemotherapeutic Agents. Columbia Univ Press 1949. Page 196
2. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. (1982). Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982; 5 (6): 649-655
3. Lansky SB, et al. The measurement of performance in childhood cancer patients. *Cancer* 1987; 60 (7): 1651-1656
4. Blagden SP, Charman SC, Sharples LD, et al. Performance status score: do patients and their oncologists agree? *British J Cancer* 2003; 89 (6): 1022–1027
5. Buccheri G, et al. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution. *Eur J Cancer* 1996; 32A (7): 1135-1141
6. Cheng S, Qureshi M, Pullenayegum E, et al. Do patients with reduced or excellent performance status derive the same clinical benefit from novel systemic cancer therapies? A systematic review and meta-analysis. *ESMO Open* 2017; 2: e000225. doi: 10.1136/esmoopen-2017-000225
7. Atkinson TM, Andreotti CF, Roberts KE, et al. The level of association between functional performance status measures and patient-reported outcomes in cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer* 2015; 23: 3645–3652

### 3.3. ОЦЕНКА НА ОЧАКВАНА ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ЖИВОТ

Чавдар Славов

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Прогностичните таблици за очаквана продължителност на живота (ОПЖ) при пациенти с локализиран простатен карцином (ПК) предсказват ли риск от карцином-специфична смърт за първоначално вземане на терапевтични решения?

**PICO 2.** Прогностичните модели за ОПЖ при пациенти с локализиран ПК балансират ли потенциала от вреда при лечебни въздействия?

**PICO 3.** Каква е горната възрастова граница при пациенти с ПК, за да им се предложи лечебно третиране?

#### ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Систематичен анализ на 14 проучвания анализира експлоатирането на инструмента ОПЖ, дефиниран с брой на годините, които човек предстои да изживее, ако преобладаващите тенденции по отношение на смъртността останат непроменени през остатъка от живота му.<sup>1</sup> В две от анализиранияте статии се използват таблици за живота, употребявани в САЩ за социално осигуряване, а останалите проучвания използват данни от американски институции или канадска база данни за здравно осигуряване. Инструментът за ОПЖ, препоръчван от NCCN и от Американската урологична асоциация (AUA), е таблиците за социално осигуряване и представлява брой на очаквани години живот, оставащи за дадена възраст (например 17.5 годи-

ни за 65-годишна възраст и 9.7 години за 77-годишна възраст), но оценките в тази си форма не могат лесно да бъдат интегрирани с риска от ПК. Авторите на систематичния анализ дефинират 4 критерии за оценка на литературните данни: (1) предоставена оценка на риска, (2) употреба при коморбидност, (3) клинична осъществимост и (4) оценка на вероятност. NCCN препоръчва да се коригира продължителността на живота чрез добавяне на 50% за пациенти в най-добрия кваartil (четвърт от популацията) на здравето и изваждане на 50% за пациенти в най-лошия кваartil; това обаче, което определя “най-добър” и “най-лош” се основава на субективна и неконтролирана оценка на клиницисти, а последните са лоши съдници за прогнози на база здраве на

пациентите. Например ОПЖ на 60-годишна възраст е 21 години, което, коригирайки се до 10.5 години за най-ниския квантил на здравето, би означавало, че всички 60-годишни индивиди трябва да бъдат лекувани, дори и тези в хоспис или с множествена сериозна коморбидност. От друга страна, насоките на NCCN предполагат, че радикална простатектомия трябва да се обсъжда при 25% от 80-годишните и при 60-годишните с множествена сериозна коморбидност. Накратко, визираните таблици подценяват продължителността на живот при типичния пациент с ПК и въпреки че терапевтичните ръководства разглеждат ОПЖ като критерий за определяне на възможности за лечение, систематичният анализ не успява да идентифицира каквито и да било инструменти, които биха могли да бъдат използвани по подходящ начин в помощта за първоначално вземане на решения.


**РІСО 2.** Девет електронни калкулатора за продължителност на живот (ПЖ) са анализирани в систематичен анализ на 57 проучвания.<sup>2</sup> Дискриминационната им оценка включва различаване на две хипотетични категории пациенти – по-висока срещу по-ниска ПЖ или по-висока срещу по-ниска вероятност от 10-годишна ПЖ. Главна характеристика на моделите е калибрирането, описващо колко близо е прогнозата към действителното събитие. Способността на наличните модели да различават 10-годишна ПЖ варира от 0.65-0.84, но дискриминацията (С-индекс, АUC), като мярка за

представяне на прогностичен модел, има значителни ограничения. Обща тема на публикациите от анализа е фактът, че непоследователните прогнози за ПЖ могат да доведат до третиране на пациенти по различен начин от едни и същи или различни лекари, въпреки идентична коморбидност, или оценката на лекаря да е прекалено оптимистична при обсъждане на случаи с къса ПЖ, както при пациенти с метастатична болест. Накратко, точността на прогнозираната ПЖ е ограничена и не е ясно, че наличните статистически модели предоставят някакви предимства пред свободно достъпните държавни таблици за ОПЖ.

**РІСО 3.** В литературен анализ на френски колектив от 2001 г.<sup>3</sup> се интерпретират проучвания, описващи естествената история на ПК и детерминиращи модела, че въздействието на лечението върху неговата заболяемост (локален или метастатичен) изисква ПЖ, близка до 8 или до 10 години, а специфичната преживяемост изисква ПЖ, близка до 13 или до 15 години. Горната възрастова граница, за да се предложи лечение за локализиран ПК, теоретично е определена на 70 години, но според авторите на анализа заслужава преразглеждане (при 70-годишна възраст средната ПЖ във Франция е 12.9 години), защото оценката за лечебно въздействие при локализирана болест е реална по отношение на заболяемост, но не и по отношение на специфична смъртност.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

<b>СИЛНА</b>	<b>РІСО 2.</b> Не се препоръчва използване на прогностични модели/калкулатори за 10-годишна продължителност на живот при пациенти с простатен карцином [много ниско качество на доказателства].
<b>СЛАБА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>РІСО 1.</b> За предсказване на риск от карцином-специфична смърт при локализиран простатен карцином и за първоначално вземане на терапевтични решения клиницистите биха могли да използват прогностични таблици за очаквана продължителност на живот [много ниско качество на доказателства].</li> <li>■ <b>РІСО 3.</b> Не се препоръчва фиксирана горна възрастова граница като абсолютна контраиндикация за дефинитивно лечение на локализиран простатен карцином [много ниско качество на доказателства].</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Въз основа на очаквана продължителност на живот и налична коморбидност се подбират пациенти, подходящи за дефинитивно лечение.</i></li> <li>■ <i>При ниска очаквана продължителност на живот (под 10 години) дефинитивно лечение следва да се обсъжда след преценка на индивидуалното състояние и информираност на пациента.</i></li> </ul>
---	---

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kent M, Vickers A. A systematic literature review of life expectancy prediction tools for localized prostate cancer patients. *J Urol* 2015; 193 (6): 1938-1942
2. Sammon JD, Abdollah S, D'Amico A, et al. Predicting life expectancy in men diagnosed with prostate cancer. *Eur Urol* 2015; 68 (5): 756-765
3. Soulie M, Villers A, Richaud P, et al. La morbidité compétitive et son impact sur l'espérance de vie: évaluation et prise en compte dans la décision thérapeutique du cancer localisé de la prostat. *Prog Urol* 2001; 11 (6): 1195-1204



## 4 Хирургично поведение



## 4

## ХИРУРГИЧНО ПОВЕДЕНИЕ

**4.1. РАДИКАЛНА ПРОСТАТЕКТОМИЯ***Чавдар Славов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Кои са предсказващите инструменти, обосноваващи избор на радикална простатектомия (РП) при локализиран простатен карцином (ПК)?

**PICO 2.** Радикална простатектомия при висок риск или локално авансирал ПК има ли терапевтична ефективност?

**PICO 3.** Ретропубична, трансперинеална, лапароскопска или робот-асистирана лапароскопска РП при локализиран ПК е по-ефективен и/или безопасен подход?

**PICO 4.** Различните хирургични техники за РП демонстрират ли разлики в степен на позитивни резекционни линии и периоперативни усложнения?

**PICO 5.** Робот-асистираната лапароскопска РП при локализиран ПК икономически рентабилна ли е (цена-ефективност)?

**PICO 6.** Изследване с магнитнорезонансна томография (МРТ) влияе ли върху обема на резекция при РП?

**PICO 7.** Радикална простатектомия или изчаквателно наблюдение (watchful waiting) при локализиран ПК е по-ефективен и/или безопасен подход?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Валидираните инструменти за пред- и следоперативна оценка на резултати от РП са интерпретирани в систематичен анализ на 73 публикации, третиращи 54 инструмента (13 за пред- и 41 за следоперативна оценка).<sup>1</sup> Препоръките за клинично приложение са направени въз основа на точ-

ност, кохортни размери и последователност и са насочени за прогнозиране на биохимичен рецидив (БХР), агресивен БХР, метастази и карцином-специфична смъртност (КСС) от ПК. Точността на препоръчаните инструменти варира от 68% до 79% и от 72% до 92% сред най-големите групи за валидиране за пред- и следоперативни употреби. За предоперативна прогноза се препоръчват инструментът CAPRA и номограмите на *Stephenson* за БХР, номограмата на CAPRA за агресивен БХР и метастази, вкл. и критериите на *D'Amico* за ССПК. За постоперативна прогноза се препоръчват следните инструменти: (1) за прогнозиране на БХР – CAPRA-Surgery (CAPRA-S), *Stephenson*, *Kattan*, номограмите Duke prostate cancer (DPC) и на *Suardi*; (2) за агресивен БХР – номограмата DPC; (3) за метастази – номограмите CAPRA-S и на *Eggener*; (4) за ССПК – номограмата на *Eggener*.

**PICO 2.** Терапевтичната стойност на РП при висок риск и локално авансирал ПК е оценена в систематичен анализ, включващ 42 проучвания с 52546 пациенти.<sup>2</sup> Резултатите показват, че петгодишната преживяемост без биохимични рецидиви и без метастази варира съотв. 40-94% и 90-96.1%, а десетгодишната – съотв. 27-68% и 64.4-85.1%. Пет- и десетгодишна обща и карцином-специфична преживяемост варира съотв. 55.2-98.6% и 89.8.100%, и 58-84% и 65-96%. Смъртността е приблизително 0-1%, а усложненията, оценени по *Clavien*  $\geq 3$ , варират от 1.8% до 12%. Процентът на континентност на 12-и месец варира от 32% до 96.2%, а възстановяването на еректил-

ната функция варира от 60% до 64%. Изследванията, включени в систематичния анализ, са хетерогенни, особено по отношение на дефинирането на високорискова болест и използването на адювантни лечения.

**PICO 3.** Систематичен и метаанализ на 78 проучвания<sup>3</sup>, оценяващи робот-асистирана РП (РАРП) срещу ретропубична РП (РРП), намират следните параметри на съпоставимост: (1) пациенти с РРП имат достоверно по-кратко оперативно време (WMD 39.85 минути;  $p < 0.001$ ); (2) пациенти с РАРП имат достоверно по-малка интраоперативна кръвозагуба (WMD -507.67ml;  $p < 0.001$ ), по-нисък дял на хемотрансфузии (OR 0.13;  $p < 0.001$ ), по-кратко време за отстраняване на катетъра (WMD -3.04 дни;  $p < 0.001$ ), по-кратък болничен престой (WMD -1.62 дни;  $p < 0.001$ ), по-нисък дял на позитивни хирургични граници (ПХГ) (OR 0.88;  $p = 0.04$ ), по-ниска степен на позитивни лимфни възли (OR 0.45;  $p < 0.001$ ), по-малко общи усложнения (OR 0.43;  $p < 0.001$ ), по-висока 3- и 12-месечна степен на възстановяване (съотв. OR 3.19;  $p = 0.02$  и OR 2.37;  $p = 0.005$ ) и по-ниска степен на рехоспитализации (OR 0.70,  $p = 0.03$ ). Преживяемостта без рецидив при пациенти с РАРП достоверно превъзхожда тази при РРП (OR 1.33,  $p = 0.04$ ). Всички останали параметри от метаанализа са сходни между двете групи.

**PICO 4.** Систематичен и метаанализ на 400 оригинални проучвания върху 286876 пациенти обсъжда степен на позитивни хирургични граници (ПХГ) и периоперативни усложнения при отворента РРП, лапароскопска

РП (ЛРП) и РАРП.<sup>4</sup> Резултатите показват, че групата на ЛРП има по-висок дял на ПХГ, отколкото групата с РАРП, но стойностите са сходни с групата с РРП. Както ЛРП, така и РАРП показват достоверно по-ниска кръвозагуба и нужда от хемотрансфузии, и по-къса продължителност на болничен престой от групата с РРП. Общият дял на периоперативни усложнение е по-висок за РРП и ЛРП, отколкото за РАРП. Общите интраоперативни усложнения са ниски за всички модалности, но най-ниски са при РАРП. Честотата на рехоспитализации, процентът на органни увреждания (уретери, ректум), дълбока венозна тромбоза, пневмония, хематом, лимфоцеле, фистула и ранева инфекция показват достоверни разлики между групите, обикновено благоприятстващи РАРП. Ограничения на метаанализа са: (1) липса на рандомизирани контролирани проучвания, (2) използване на статуса на хирургични граници като показател за онкологичен контрол и (3) невъзможност за сравнителен финансов анализ.

**РІСО 5.** Данни за финансови разходи при различни техники на РП са обобщени в систематичен анализ на 11 проучвания.<sup>5</sup> Минимално инвазивната РП (МИРП) (т.е. лапароскопска РП или РАРП) е по-скъпа от отворената РРП поради повишени разходи за хирургическа апаратура; разходите варират от \$ 5058 до \$ 11806 за МИРП и от \$ 4075 до \$ 6296 за РРП, като РАРП има най-високи преки разходи. В едно проучване, използващо стандартизирани критерии за икономическа оценка на здравето, е установено,

че РАРП е нерентабилна. Ограниченията на систематичния анализ включват значителни различия в моделите на наблюдение, липса на проспективни проучвания и ограничени данни за разходи за адювантни мероприятия след РП.

**РІСО 6.** Метаанализ на нерандомизирани проучвания, използващи предоперативна МРТ за вземане на решения относно разширяване на резекцията при РП, интерпретира сумарната пропорция между фиксирани и случайни модели на ефекта.<sup>6</sup> Резултатите показват, че предоперативна МРТ води до модификация на първоначалния хирургичен шаблон в 35% от случаите и делът нараства с повишаване на категорията на риска – съответно 28%, 33% и 52% в групите с нисък, среден и висок риск. Модификацията на нерв-съхраняващата операция, базирана на МРТ, не оказва влияние върху позитивните хирургични граници. Решението, базирано на МРТ, е правилно средно в 77% от случаите и се различава спрямо рисковите категории – съответно 63%, 75% и 91% в групите с нисък, среден и висок риск.

**РІСО 7.** Систематичен анализ на две проучвания сравнява РП при локализиран ПК с изчаквателно наблюдение (ИН, watchful waiting).<sup>7</sup> От тях само едно (скандинавско) проучване е с добро качество, въпреки че и двете стартират преди ерата на PSA-скрининга. След 12-годишно проследяване резултатите от РП и ИН са със съвместим благоприятен ефект върху риска от обща смъртност, КСС и от далечени метастази, но точната величина на

ефекта е несигурна според ширината на доверителните интервали за всички оценки (разлика в риска (RD) -7.1% (95%CI -14.7–0.5), RD -5.4% (95%CI -11.1–0.2), съотв. RD -6.7% (95%CI -13.2 – -0.2)). Сравнена с ИН, класическата РП увеличава абсолютния риск от еректилна дисфункция (RD 35% (95%CI 25-45)) и уринна инконтиненция (RD 27% (95%CI 17-37)); тези оценки обаче са несигурни, тъй като са получени от самостоятелно анкетно проучване на извадка от участници (n = 326), без данни за изходно качество на живот и без рутинно прилагане на нерв-съхраняваща хирургия. Систематичният анализ заключава, че съществуващите проучвания (до 2012 г.) не дават достатъчно доказателства за ползите и вредите от РП и ИН.

В рандомизирано проспективно проучване PIVOT се отчетат резултати от 20-годишно проследяване на 731 мъже с локализиран ПК, третирани с РП или ИН.<sup>8</sup> Контингентът включва мъже под 75 години, стадий T1-2, Nx, M0, PSA под 50 ng/mL, очаквана продължителност на живота над 10 години и липса на сериозна коморбидност. Резултатите визират сходна


обща смъртност при двете групи, а конкретно при нисък риск пациенти хирургията не снижава смъртността в сравнение с ИН. В подгрупа с междинен риск хирургията достоверно снижава смъртността (HR 0.68; 95%CI 0.5-0.92,  $p = 0.01$ ) и предоставя абсолютна редуция на риска (ARR) от 14.5% (CI95% 2.8-25.6). Аналогично и КСС при нисък риск ПК не се различава статистически в двете групи, но при междинен риск (на база локална хистопатология) е налице полза от хирургична намеса (HR 0.53; 95%CI 0.25-1.11,  $p = 0.04$ ); обаче при използване на централна хистопатология статистическите различия изчезват. Хирургията снижава риска от лечение за прогресия на болестта с 26%, но за регионална и системна прогресия не е установена разлика между групите. Приблизително 20% от мъжете с РП съобщават за ограничаване на ежедневната активност срещу 15% в групата с ИН; инконтиненция се наблюдава при приблизително 40% от пациентите с хирургия срещу 15% в групата за наблюдение, а еректилна дисфункция – съотв. 80% срещу 40-50%.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- PICO 2. Радикална простатектомия трябва да се предлага на пациенти с висок риск, като част от мултимодална терапия [умерено качество на доказателства], и при строго прецизирани пациенти с локално авансирал карцином (T3b-T4, N0 или N1), като част от мултимодално лечение [ниско качество на доказателства].

<b>СИЛНА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ RICO 3-5. При избрани пациенти с локализиран простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат робот-асистирана радикална простатектомия (като алтернатива на ретропубична радикална простатектомия) за снижение на нежелани периперативни усложнения, но с неустановена икономическа рентабилност [умерено/ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 6. При вземане на решение за радикална простатектомия, със или без съхраняване на съдово-нервния сноп, клиницистите трябва да използват предоперативна магнитнорезонансна томография [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ RICO 7. При нисък риск локализиран простатен карцином у мъже над 65-годишна възраст клиницистите трябва да обсъждат изчаквателно наблюдение като алтернатива на незабавна радикална простатектомия [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
<b>СЛАБА</b>	<p>RICO 1. За предоставяне на консултации при пациенти, третирани с радикална простатектомия, клиницистите биха могли да използват валидирани номограми за прогнозиране на клиничните резултати (CAPRA, CAPRA-S, DPC, номограми на <i>Stephenson, D'Amico, Kattan, Suardi, Eggener</i>) [умерено качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Радикалната простатектомия е „златен стандарт“ на поведение при пациенти с локализиран простатен карцином и очаквана продължителност на живота над 10 години.</i></li> <li>■ <i>При строго прецизирани пациенти с локално авансирала болест може да се извърши радикална простатектомия в контекста на мултимодално лечение.</i></li> <li>■ <i>Различните оперативни методи предоставят сходни функционални и онкологични резултати.</i></li> <li>■ <i>Спасителната (salvage) радикална простатектомия следва да се извършва в центрове с опит в тази хирургия.</i></li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. Campbell JM, Raymond E, O'Callaghan ME, et al. Optimum tools for predicting clinical outcomes in prostate cancer patients undergoing radical prostatectomy: A systematic review of prognostic accuracy and validity. *Clin Genitourin Cancer* 2017; 15 (5): e827-e834
2. Delporte G, Henon F, Ploussard G, et al. Radical prostatectomy for locally advanced and high-risk prostate cancer: A systematic review of the literature. *Prog Urol* 2018; 28 (16): 875-889
3. Tang K, Jiang K, Chen H, et al. Robotic vs. Retropubic radical prostatectomy in prostate cancer: A systematic review and an meta-analysis update. *Oncotarget* 2017; 8 (19): 32237-32257
4. Tewari A, Sooriakumaran P, Bloch DA, et al. Positive surgical margin and perioperative complication rates of primary surgical treatments for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis comparing retropubic, laparoscopic, and robotic prostatectomy. *Eur Urol* 2012; 62: 1-15
5. Bolenz C, Freedland SJ, Hollenbeck BK, et al. Costs of radical prostatectomy for prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2014; 65 (2): 316-324
6. Kozikowski M, Malewski W, Michalak W, et al. Clinical utility of MRI in the decision-making process before radical prostatectomy: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210194>
7. Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Library* 2012; doi: 10.1002/14651858.CD006590.pub2
8. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 132-142



**4.2. РАЗШИРЕНА ТАЗОВА ЛИМФНА ДИСЕКЦИЯ***Чавдар Славов***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Кои са предсказващите инструменти, обосноваващи решение за тазова лимфна дисекция (ТЛД) по време на радикална простатектомия (РП)?

**PICO 2.** Тазова лимфна дисекция по време на РП притежава ли онкологична полза?

**PICO 3.** Разширена или стандартна ТЛД при локализиран междинен и висок риск ПК притежава по-висока онкологична полза?

**PICO 4.** Разширена ТЛД и сентинелна лимфна биопсия (СЛБ) имат ли сравнима диагностична стойност?

**PICO 5.** Спасителна ТЛД при олигометастатичен ПК притежава ли клинична полза?

**ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Литературен преглед интерпретира публикации, свързани с индикации за ТЛД, обем и усложнения, налични инструменти и бъдещи перспективи за оценка на риск от лимфна инвазия (ЛИ).<sup>1</sup> Авторите изтъкват, че наличните образни техники се характеризират с лоша точност за предоперативно прогнозиране на ЛИ, така че в повечето случаи разширената ТЛД (рТЛД) води до същинско N-стадиране. Засега са налице няколко модела (клинични номограми) за оценка на риск от ЛИ, основаващи се на характеристики на предоперативната болест; една от най-използваните е номограмата на MSKCC, известна още като номограма на *Stephenson* (2006).

Въпреки че рТЛД не е свързана със значителен риск от тежки усложнения (лимфоцеле в около 10%), проучва се ролята на сентинелната лимфна дисекция (СЛД).

**PICO 2.** Относителните ползи и вреди от ТЛД са дискутирани в систематичен анализ на общо 66 проучвания с 275269 пациенти.<sup>2</sup> Онкологичните резултати са разгледани в 29 проучвания, едно от които е рандомизирано, неонкологичните резултати – в 43 проучвания, три от които са рандомизирани, но в повечето изследвания е налице висок риск от пристрастие и объркване. При сравняване на биохимични и клинични

рецидиви се идентифицират противоречиви резултати, докато за преживяемост не се наблюдават сигнификантни разлики между сравняваните групи. По-голяма част от проучванията показват, че колкото по-обширна е ТЛД, толкова по-големи са страничните събития (време за работа, кръвозагуба, продължителност на болничен престой и следоперативни усложнения). Не са наблюдавани достоверни разлики по отношение на възстановяване на уринна континенция и ерекtilна функция. Въпреки че представлява най-точна N-стадираща процедура, ТЛД и разширяването на обема ѝ са свързани с по-лоши интра- и периоперативни резултати, докато директната терапевтична полза за изхода на болестта все още не е доказана.

**РІСО 3.** Два систематични и метаанализа обобщават ефективността и безопасността на рТЛД, сравнена със стандартна ТЛД, по отношение на обща и карцином-специфична преживяемост и преживяемост без биохимичен рецидив при локализиран ПК, третиран с РП.<sup>3,4</sup> Първият метаанализ включва 6 изследвания, от които само едно е експериментално, а другите са кохортни; в 3 публикации хирургията е робот-асистирана РП (РАРП), а 2 проучвания визират само информация за неблагоприятни ефекти.<sup>3</sup> Резултатите показват полза на рТЛД за преживяемост без биохимичен рецидив (ПББР) (HR 0.62; 95%CI 0.36-0.87), но липсват доказателства за подобрена обща преживяемост (ОП).

Вторият метаанализ включва 9 проучвания с 1554 пациенти, едно от които е рандомизирано контролирано изпитване.<sup>4</sup> Обобщеният анализ показва достоверна разлика в ПББР между разширена и стандартна ТЛД (HR 0.71; 95%CI 0.56-0.90,  $p = 0.005$ ), без значима хетерогенност между изследванията ( $I^2 = 37\%$ ) и без доказателства за значителна пристрастност в публикациите. В двете групи кривите на ОП се отклоняват прогресивно като функция на времето. При анализ на функционални резултати, включващ само 3 проучвания, не се наблюдават достоверни разлики за възстановяване на ерекtilна функция и уринна континенция.

**РІСО 4.** Ползата от СЛБ, като алтернатива на рТЛД, прета за „златен стандарт“, е оценена в систематичен анализ на 21 проучвания с общо 2509 пациенти.<sup>5</sup> Резултатите демонстрират среден интерквартилен диапазон – 4.1% (1.5-10.7%) за недиагностичен дял, 95.2% (81.8-100%) – за чувствителност, 100% (95.0-100%) – за специфичност, 100% (87.0-100%) – за позитивна предсказваща стойност, 98.0% (94.3-100%) – за негативна предсказваща стойност, 0% (0-5.0%) – за процент на фалшиво позитивен и 4.8% (0-18.2%) – за фалшиво негативен дял. Констатациите не се променят достоверно според анализа за чувствителност, но повечето проучвания (17) имат ниска оценка за индексни тестове и референтни стандартни домейни. Заключение на авторите е, че СЛБ притежава диагностична стойност, сравнима с тази на рТЛД, и увеличава добива на лимфни възли при високорисков ПК,

когато се комбинира с рТЛД.

**РІСО 5.** Систематичен анализ на 20 проучвания върху спасителна ТЛД (сТЛД) при олигометастатична болест от ПК съобщава за биохимичен отговор в 10-79.5% от случаите.<sup>6</sup> Резултатите обаче са нетрайни и в рамките на 5 години биохимични ререцидиви се появяват в 54.5-93.8%. От друга страна, 50-80% от пациентите получават някакъв вариант на следоператив-

на терапия веднага след сТЛД, независимо от постоперативните нива на PSA. Визира се ниска хирургична заболяемост (честотата на усложнения – 0-27%) и не са наблюдавани смъртни случаи, свързани със сТЛД. Заключението на авторите е, че при избрани пациенти сТЛД може да отложи химиотерапия и свързани с нея усложнения, въпреки че не гарантира траен отговор във времето.

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

#### СИЛНА

- РІСО 2. При радикална простатектомия клиницистите трябва да обсъждат извършване на тазова лимфна дисекция с цел най-точно рN-стадиране [ниско качество на доказателства].
- РІСО 3. При радикална простатектомия за междинен и висок риск простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат разширена, вместо стандартна, тазова лимфна дисекция с цел удължаване на преживяемостта без биохимичен рецидив [умерено качество на доказателства].

#### СЛАБА

- РІСО 1. За предоперативно предсказване на риск от регионална лимфна инвазия клиницистите биха могли да използват валидирани клинични номограми [много ниско качество на доказателства].
- РІСО 4. При радикална простатектомия за висок риск простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат извършване на сентинелна лимфна биопсия като алтернатива или добавка на разширена тазова лимфна дисекция [умерено качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 5. При избрани пациенти с олигометастатична болест от простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат спасителна тазова лимфна дисекция с оглед забавяне на биохимична прогресия и отлагане на химиотерапия [ниско качество на доказателства].



- *Разширената тазова лимфна дисекция се приема за „златен стандарт“ при хирургично лечение на простатен карцином. Предоперативните клинични номограми информират за вероятност от развитие на лимфни метастази. Наличието на нови биомаркери могат да насочат към пациенти с висок риск за развитие на лимфни метастази.*
- *Лимфна дисекция не се препоръчва при нисък риск простатен карцином.*
- *Лимфна дисекция следва да се извършва при риск за позитивни възли над 5% по номограмата на Briganti (7% спрямо най-актуалния модел).*
- *Разширена тазова лимфна дисекция включва последователно отстраняване на външноилиачни, обтураторни, вътрешноилиачни (до прекръстосването с уретера) и пресакрални лимфни възли.*
- *Разширена тазова лимфна дисекция е задължителна при всички пациенти с висок риск.*
- *Не се препоръчва интраоперативно експресно хистологично изследване (гефрир) на лимфни възли с цел преценка на хода на операцията.*

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bianchi I, Gandaglia G, Fossati N. Pelvic lymph node dissection in prostate cancer: Indications, extent and tailored approaches. *Urologia* 2017; 84 (1): 9-19
2. Fossati N, Willemse PM, Van den Broeck T, et al. The benefits and harms of different extents of lymph node dissection during radical prostatectomy for prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2017; 72 (1): 84-109
3. García-Perdomo HA, Correa-Ochoa JJ, Contreras-García R, et al. Effectiveness of extended pelvic lymphadenectomy in the survival of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Cent European J Urol* 2018; 71: 262-269
4. Choo MS, Kim M, Ku JH, et al. Extended versus standard pelvic lymph node dissection in radical prostatectomy on oncological and functional outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2017; 24 (7): 2047-2054
5. Wit EMK, Acar C, Grivas N, et al. Sentinel node procedure in prostate cancer: A systematic review to assess diagnostic accuracy. *Eur Urol* 2017; 71 (4): 596-60
6. Brassetti A, Proietti F, Pansadoro V, et al. Oligometastatic prostate cancer and salvage lymph node dissection: Systematic review. *Minerva Chir* 2019; 74: 97-106

#### 4.3. НЕРВ-СЪХРАНЯВАЩА ХИРУРГИЯ

*Чавдар Славов*

##### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

- PICO 1.** Нерв-съхраняване при радикална простатектомия (РП) притежава ли клинична ефективност, свързана с преживяемост, континенция и потентност?  
**PICO 2.** Интра- или интерфасциално нерв-съхраняване при РП притежава по-висока полза по отношение на континенция, потентност и туморен контрол?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Метаанализ на данни от 27 проучвания върху 13749 пациенти интерпретира корелациите на нерв-съхраняваща РП (НСРП) с уринарна континенция и еректилната функция.<sup>1</sup> Резултатите показват, че хирургично съхраняване на невровакуларния сноп, сравнено с липса на съхраняване, достоверно подобрява степента на ранна уринарна континенция до 6-и месец след операцията, докато след това не се наблюдава значима разлика. Ефектът е най-отчетлив при двустранна НСРП. Според авторите при мъже с лоша предоперативна еректилна функция НСРП трябва да се обсъжда в контекста на стратификация на онкологичния риск, тъй като тя може да подобри времето до възстановяване на уринната континенция. Оценката на методологията на метаанализа показва висок риск от отклонение поради разлики в изходните характеристики, оценка на резултата и вероятното наличие на несъобщени объркващи фактори, като щателна апикална дисекция. Анализът на чувствителността на проспективните кохортни проучвания показва съвместими резултати.

**PICO 2.** Сравнителна оценка на ефективност и безопасност на интра- и интерфасциална НСРП е осъществена в метаанализ на 6 проучвания, три от които са проспективни сравнителни изпитвания.<sup>2</sup> Резултатите не показват достоверни разлики между двете техники по отношение на периоперативни параметри, оперативно време, кръвоагуба, скорост на хемотрансфузия, продължителност на катетеризация и болничен престой. По отношение на функционалните резултати обаче, интрафасциалната НСРП демонстрира предимства по отношение на възстановяване и на еректилна функция (на 6-и и 12-и месец), и на уринарна континенция. Във връзка с онкологичните резултати интрафасциалната НСРП показва по-ниска обща степен на позитивни хирургични граници. Според авторите предимствата на едния подход пред другия се обяснява с факта, че пациентите в групата с интерфасциална НСРП имат ПК с по-висок риск.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**РІСО 1.** При радикална простатектомия клиницистите трябва да прилагат нерв-съхраняваща хирургия с цел ранно възстановяване на уринарна континентност и еректилна функция [ниско- умерено качество на доказателства].

**СЛАБА**

**РІСО 2.** При радикална простатектомия условно се препоръчва интра- пред интерфасциална нерв-съхраняваща хирургична техника [ниско качество на доказателства].



- *Нерв-съхраняваща радикална простатектомия може да се прилага при предоперативно потентни пациенти с нисък риск за екстракапсулно разпространение.*
- *Данни от магнитнорезонансна томография и номограма на Partin са основни критерии за преценка за извършване на нерв-съхраняваща радикална простатектомия.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Reeves F, Preece P, Kapoor J, et al. Preservation of the neurovascular bundles is associated with improved time to continence after radical prostatectomy but not long-term continence rates: Results of a systematic review and meta-analysis. *EurUrol* 2015; 68 (4): 692-704
2. Weng H, Zeng X-T, Li Sh, et al. Intrafascial versus interfascial nerve sparing in radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 2017; 7: 11454

#### 4.4. ЛОКАЛНО ЛЕЧЕНИЕ

Марин Георгиев

##### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Първична криотерапия (цялостна или фокална) при локализиран и локално авансирал простатен карцином (ПК) сравнима ли е с радикална простатектомия (РП) и перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) по отношение на тумор-специфична преживяемост и качество на живот (уринарна, мехурна и сексуална функции)?

**PICO 2.** Високоинтензивен ултразвук (HIFU) при локализиран ПК сравним ли е с РП и ПЛЛ по отношение на тумор-специфична преживяемост и качество на живот?

**PICO 3.** Фокална аблативна терапия при локализиран ПК сравнима ли е с РП, ПЛЛ и активно наблюдение по отношение на клинична и икономическа ефективност?

##### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В систематичен и метанализ на Jung J, et al.<sup>1</sup> се поставя въпрос дали криотерапия на простата е сравнима с РП и ПЛЛ по отношение на онкологичен и функционален резултат. Изследвана е литературата до март 2018 г.; в анализа са включени само рандомизирани проучвания, които авторите определят като такива с ниско качество на доказателства. При сравнителен анализ на криотерапия с РП и ПЛЛ не може да се направи коректно сравнение и да се дефинира кой тип пациенти би бил показан за първична

криотерапия, което налага извода за необходимостта от нови проучвания.

**PICO 2.** В систематичен и метаанализ се анализира най-голямото проучване за HIFU, публикувано през 2018 г., където авторите докладват резултати при 625 пациенти, проследени за 5 години. Анализирани са и други 5 проучвания с общо 171 пациенти. В заключение се изтъква фактът, че независимо от атарктивността на HIFU като опция с високата степен на безопасност и ниски нива на странични ефекти и усложнения, не може все



още да се препоръча, когато се отчита тумор-специфична преживяемост.<sup>2</sup>

**РІСО 3.** В систематичен анализ се анализират проучвания за период от 1996 до 2015 г., включващ 37 статии с 3230 пациенти. Централен въпрос е значението на фокалната аблативна терапия за континентност и потентност и клиничната ефективност, свързана с онкологичния контрол.<sup>3</sup> Налице са доказателства с високо качество, че фокална аблативна терапия е безопасна по отношение на континентност и потентност, но няма достатъчно доказателства за полза при анализ на онкологичния резултат.

Втори голям систематичен анализ отговаря на въпроси за клинична и икономическа ефективност на аблативна терапия в сравнение с РП, ПЛА

и активно проследяване. Данните са анализирани от проучвания в период от 1946 до 2013 г. и включват рандомизирани и нерандомизирани проучвания. Анализирайки всички 121 проучвания, авторите заключават, че няма достатъчно доказателства, че методът може да се използва в ежедневната клинична практика като алтернатива. Не може да се направи и изводът, че някой от изследваните методи на лечение има средна по-добра икономическа ефективност.<sup>4</sup>

В систематичен анализ на *Perera M, et al.* отново се потвърждава изводът, че научните доказателства за дългосрочни онкологични резултати при фокална аблативна терапия не позволяват извеждане на изводи, които повлияват ежедневната практика.<sup>5</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- РІСО 1. Клиницистите не трябва да използват първична криотерапия като алтернатива на радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение на простатен карцином [ниско качество на доказателства].
- РІСО 2. Клиницистите не трябва да използват високочестотен ултразвук за начално дефинитивно лечение при простатен карцином [ниско качество на доказателства].
- РІСО 3. Клиницистите не трябва да използват фокалната аблативна терапия за начално лечение на локализиран простатен карцином [ниско качество на доказателства].



*Криотерапия, високочестотен ултразвук или фокална аблативна терапия могат да се използват само в условия на клинични проучвания при нисък и междинен риск простатен карцином, но при никакви обстоятелства не се препоръчват при висок риск.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jung J, Risk MC, Goldfarb R. Primary cryotherapy for localised prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 5: CD005010. doi: 10.1002/14651858.CD005010.pub3
2. Ahdoot M, Amir H, Pinto A. Contemporary treatments in prostate cancer r focal therapy. *Curr Opin Oncol* 2019; 31 (3): 200-206
3. Valerio M, Cerantola Y, Eggener SE, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: A systematic review. *Eur Urol* 2017; 71 (1): 17-34
4. Ramsay CR, Adewuyi TE, Gray J, et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2015. 19 (49): 1-490
5. Perera M, Krishnananthan N, Linder U, et al. An uodate on focal therapy for proatate cancer. *Nat Rev Urol* 2016; 13: 641-653

**4.5. ДВУСТРАННА ОРХИЕКТОМИЯ***Марин Георгиев, Димитър Калев***ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Хирургична или медикаментозна кастрация при простатен карцином (ПК) е по-ефективна за постигане на кастрационни серумни нива на тестостерон?

**PICO 2.** Хирургична или медикаментозна кастрация при ПК е по-ефективна по отношение на преживяемост?

**PICO 3.** При двустранна орхиектомия или при андроген-потискаща терапия (АПТ) е по-висока степента на риск от деменция, мозъчен инсулт и кардиоваскуларна смърт?

**PICO 4.** При двустранна орхиектомия или при АПТ е по-висока степента на риск от скелетни заболявания (остеопения, остеопороза, фрактури)?

**PICO 5.** Двустранна орхиектомия или АПТ при ПК е с по-висока рентабилност (цена-полза)?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Липсват систематични и метаанализи. В многоцентрово рандомизирано проучване върху 3558 пациенти с нелекуван метастатичен ПК се сравнява хирургична (билатерална орхиектомия) и медикаментозна (LHRH-аналог *goserelin*) кастрация при дефинирани кастрационни нива на серумен тестостерон  $\leq 1.7$  nmol/L.<sup>1</sup> Резултатите показват, че и двете лечения са еднакво ефективни за понижаване на серумните концентрации на тестостерон в рамките на хирургично кастрационния диапазон и това е при-

дружено от еквивалентни субективни и обективни признаци на реакция и време за неуспех на лечението. При средно проследяване от 2 години не се наблюдава разлика в обща преживяемост (ОП), което потвърждава, че медикаментозната кастрация е ефективна медицинска алтернатива на орхиектомия.

**PICO 2.** Метаанализ, включващ 9 рандомизирани контролирани проучвания върху 4128 пациенти с авансирал ПК, изследва влиянието на мак-

симална андрогенна блокада (МАБ) (LHRH-агонист плюс *flutamide*) и хирургична кастрация върху преживяемостта.<sup>2</sup> Обобщени оценки показват 10% подобрение на ОП при добавяне на *flutamide* като МАБ (RR 0.90; 95%CI 0.79-1.00).

**РІСО 3.** Систематичен и метаанализ на 9 проучвания върху 50541 индивиди с деменция като резултат съобщава за повишен риск при АПТ (HR 1.47; 95%CI 1.08-2.00,  $p = 0.02$ ).<sup>3</sup> Отделно са анализирани проучвания, отчитащи деменция по всички причини (HR 1.46; 95%CI 1.05-2.02;  $p < 0.001$ ) и болест на *Alzheimer* (HR 1.25; 95%CI 0.99-1.57,  $p = 0.06$ ). Липсват доказателства за отклонение от малки изследвания (Egger,  $p = 0.19$ ; Begg,  $p = 1.00$ ). Авторите заключават, че АПТ и орхиектомия при ПК може да бъде свързана с повишен риск от деменция, поради което с пациентите трябва да се обсъжда възможността за неврокогнитивни дефицити.

Шест наблюдателни проучвания върху 74538 пациенти с АПТ са сравнени с 85947 индивиди без АПТ в метаанализ, чийто крайна цел е мозъчен инсулт като резултат.<sup>4</sup> Въпреки че не е наблюдавана достоверна корелация в общите оценки, честотата на инсулт при потребители на АПТ е 12% по-висока от контролната групи (HR 1.12; 95%CI 0.95-1.32,  $p = 0.16$ ). При подгрупов анализ на различни видове АПТ е установено, че инсултът е свързан достоверно със самостоятелен LHRH-агонист (HR 1.20; 95%CI 1.12-1.28,  $p < 0.001$ ), LHRH-агонист плюс перорален антиандроген (HR 1.23; 95%CI 1.13-1.34,  $p <$

0.001) и орхиектомия (HR 1.37; 95%CI 1.33-1.46,  $p = 0.001$ ), но не корелира значимо със самостоятелен антиандроген (HR 1.06; 95%CI 0.71-1.57,  $p = 0.78$ ). Систематичен и метаанализ на 4141 пациенти от 8 рандомизирани проучвания интерпретира корелации между АПТ и риск за кардиоваскуларна смърт (КВС).<sup>5</sup> Резултатите показват, че КВС при пациенти, получаващи АПТ, срещу контрола не е достоверно различна (255/2200 срещу 252/1941 събития; честота 11.0% срещу 11.2%; RR 0.93; 95%CI 0.79-1.10,  $p = 0.41$ ). След 3-годишно проследяване АПТ не корелира с КВС – 11.5% срещу 11.5%; RR 0.91; 95%CI 0.75-1.10,  $p = 0.34$ ).

В систематичен анализ, включващ 15842 пациенти с ПК, третирани с АПТ и/или орхиектомия, 8-годишно проследяване установява достоверно повишаване на риска от КВС и мозъчно-съдови заболявания.<sup>6</sup>

**РІСО 4.** Систематичен анализ, включващ 15842 пациенти с ПК, третирани с АПТ и/или орхиектомия, интерпретира развитие на скелет-свързани усложнения.<sup>6</sup> След 8-годишно наблюдение честотата на остеопороза е 4.4 при мъже без АПТ, 10.8% при тези с АПТ с продължителност  $\leq 1.8$  години, 19.7% при АПТ  $> 1.8$  години и 11.4% при пациенти с орхиектомия. За същата продължителност честотата на фрактури на гръбначен стълб е съотв. 1.9%, 7.5%, 7.5% и 8.1% за същите подгрупи. За костни фрактури степента е съотв. 1.9%, 6.4%, 8.0% и 9.3%. В мултивариационни модели АПТ  $> 1.8$  години и орхиектомия достоверно увеличават риска от скелет-свързани събития.

**РICO 5.** Метаанализ сравнява показателя цена-полза за 6 стратегии за андрогенна супресия в САЩ.<sup>7</sup> При цена от \$ 7000 орхиектомията се свързва с 5.1 QALYs, което води до инкрементално съотношение на разходи и ефективност от \$ 7500/QALY спрямо *diethylstilbestrol*. Всички други стратегии (LHRH-агонисти, нестероидни антиандрогени и две комбинирани стратегии за АПТ) имат по-високи разходи и по-ниско качество спрямо

преживяемост, сравнени с орхиектомия. Андроген-потискащите терапии са най-рентабилни, ако са стартирали при симптоматични метастази. Авторите заключават, че при мъже, които я приемат, орхиектомията е най-рентабилна стратегия за андрогенна супресия. Комбинираната андрогенна блокада е най-малко привлекателният вариант, който дава малки ползи за здравето при високи относителни разходи.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

**РICO 1-5.** При пациенти с метастатичен простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат двустранна орхиектомия като алтернатива на медикаментозна кастрация с достоверно по-висока рентабилност и със сравними преживяемост и риск за деменция, сърдечносъдови нарушения и скелет-свързани събития [ниско качество на доказателства].



- *Двустранната орхиектомия не трябва да бъде отричана и ограничена като метод за андрогенна блокада при възрастни мъже, когато е подходяща. Изпълнението ѝ зависи не само от възрастта, но и от нърформанс статус (PS).*
- *Ранни постоперативни усложнения след двустранна орхиектомия са свързани повече с коморбидност, отколкото с възрастта.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *BJU* 1991; 67 (5): 502-508
2. Bennett CL, Tosteson TD, Schmitt B, et al. Maximum androgen-blockade with medical or surgical castration in advanced prostate cancer: A meta-analysis of nine published randomized controlled trials and 4128 patients using flutamide. *Prost Cancer Prost Dis* 1999; 2: 4-8
3. Nead KT, Sinha S, Nguyen L. Androgen deprivation therapy for prostate cancer and dementia risk: A systematic review and meta-analysis. *Prost Cancer Prost Dis* 2017; 20: 259-264
4. Meng F, Zhu Sh, Zhao J, et al. Stroke related to androgen deprivation therapy for prostate cancer: A meta-analysis and systematic review. *BMC Cancer* 2016; 16: 180
5. Nguyen PL, Je J, Schutz FAB, et al. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2011; 306 (21): 2359-2366
6. Jeldres C. A systematic analysis of the detrimental effect of hormone therapy on skeletal and non-skeletal morbidities in male with prostate cancer. Université de Montréal 2012; Available at: <http://hdl.handle.net/1866/10589>
7. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *JNCI* 2000; 92 (21): 1731-1739

**4.6. ХИРУРГИЯ ПРИ БИОХИМИЧНА И/ИЛИ ЛОКАЛНА ПРОГРЕСИЯ СЛЕД ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ***Цветин Генадиев***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Спасителна радикална простатектомия (СРП) при биохимична и/или локална прогресия след дефинитивно лъчелечение притежава ли терапевтична ефективност за преживяемост, контрол на болестта, хирургични усложнения и функционални резултати?

**PICO 2.** Спасителна лимфна дисекция (СЛД) при биохимична и/или локална прогресия след начално лечение притежава ли терапевтична ефективност за локален контрол на болестта и време до начало на системна терапия?

**PICO 3.** Спасителна тазова лимфна дисекция при олигометастатичен простатен карцином (ПК) притежава ли клинична полза?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**

**PICO 1.** Клиничните доказателства за СРП са интерпретирани в систематичен анализ на 40 проучвания, в които липсват проспективни и сравнителни изпитвания.<sup>1</sup> Хирургичните подходи включват отворени, лапароскопски и роботизирани техники, а най-силни прогностични фактори за преживяемост без прогресия, патологична орган-ограничена болест и карцином-специфична преживяемост са предоперативна PSA-стойност и биопсична оценка по *Gleason*. След СРП анализът визира вариации на 10-годишна карцином-специфична и обща преживяемост съответно 70-83% и 54-89%, а 5- и 10-годишната преживяемост без биохимична прогресия вари-

ра съответно от 47% до 82% и от 28% до 53%. Позитивни хирургични граници варират от 43% до 70%, а патологична орган-ограничена болест се установява при 22-73%. Като най-чести усложнения се визират анастомозна стриктура (7-41%) и ректално увреждане (0-28%), а 80-100% от пациентите съобщават за еректилна дисфункция.

Единственото проспективно проучване на СРП рандомизира 41 мъже на средна възраст 64 години с рецидивиращ ПК, получили лъчелечение  $\geq 60$  Gy при начално стадиране cT1-2 Nx M0.<sup>2</sup> След средно проследяване от 91 месеца се отчита степен на 2-, 5- и 10-годишна обща преживяемост съ-

отв. 100%, 89% и 52%. След СРП 45-88% от пациентите съобщават за уринарна инконтиненция и 37-78% – за импотентност.

**РІСО 2.** Систематичен анализ, включващ качествена интерпретация на 12 серии на СЛД, оценява параметри за локален тазов лимфен контрол.<sup>3</sup> Отчита се степен на преживяемост без болест – 50%, но около две трети от пациентите са получили адювантна хормонотерапия. Въз основа на допълнителен анализ на 8 серии със спасително лъчелечение се прави заключение, че комбинирането на облъчване със СЛД може да подобри онкологичния контрол в третираната област, без полза върху риска от рецидив в полето или върху PSA-отговора. Голямата хетерогенност между сериите на

адювантни терапии, крайните цели, дефинициите за прогресия и проучваните популации затруднява оценката на точното въздействие на СЛД.

**РІСО 3.** Доказателства за клинична полза на СЛД при олигометастатична болест от ПК се интерпретират в систематичен анализ на публикации на английски език.<sup>4</sup> Биохимичен отговор е докладван в 10-79.5% от случаите, но резултатите са нетрайни и биохимични рецидиви в рамките на 5 години се визират в 54.5-93.8%. Резултатите предполагат сериозни отклонения, защото 50-80% от пациентите получават някакъв вид адювантно лечение веднага след СЛД, независимо от постоперативни PSA-нива. Хирургичната заболяемост е ниска (0-27%) и смъртни случаи не са наблюдавани.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СЛАБА

- **РІСО 1.** При биохимична и/или локална прогресия след дефинитивно лъчелечение на простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат спасителна радикална простатектомия при селектирани пациенти (очаквана продължителност на живот над 10 години, стадий сT1-2 преди лъчелечение, предоперативна оценка по *Gleason* < 7, предоперативна PSA < 10 ng/mL, без образни данни за метастази и с несигнификантна коморбидност) [ниско качество на доказателства].
- **РІСО 2.** При биохимична и/или локална прогресия след дефинитивно лъчелечение на простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат спасителна лимфна дисекция при селектирани пациенти [много ниско качество на доказателства].



СЛАБА

- RICO 3. При олигометастатична болест от простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат спасителна лимфна дисекция при селектирани пациенти [много ниско качество на доказателства].



- След дефинитивно лъчелечение на простатен карцином задължително трябва да се определи най-ниската стойност (надир) на простатноспецифичния антиген (PSA). Препоръчително е постигане на стойност на PSA под 0.5 ng/mL.
- Като критерий за биохимична прогресия след лъчелечение се приемат стойности на PSA повече от 2 ng/mL над нивото, определено за надир.
- За доказване на локална прогресия след дефинитивно лъчелечение се препоръчва извършване на простатна биопсия най-рано 18 месеца след лъчелечение и само при пациенти, подходящи за спасителна радикална простатектомия.
- Спасителна радикална простатектомия (класическа, лапароскопска или робот-асистирана) може да се извърши най-рано две години след дефинитивно лъчелечение при пациенти с очаквана продължителност на живот над 10 години, приемащи възможните усложнения от операцията.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chade DC, Eastham J, Graefen M, et al. Cancer control and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for radiation-recurrent prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 61 (5): 961-971
2. Mohler JL, Halabi S, Ryan ST, et al. Management of recurrent prostate cancer after radiotherapy: long-term results from CALGB 9687 (Alliance), a prospective multi-institutional salvage prostatectomy series. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2019; 22: 309-316
3. Ploussard G, Almeras Ch, Briganti A, et al. Management of node only recurrence after primary local treatment for prostate cancer: A systematic review of the literature. *The J Urol* 2015; 194 (4): 983-988
4. Brassetti A, Proietti A, Pansadoro V. Oligometastatic prostate cancer and salvage lymph node dissection: Systematic review. *Minerva Chirurgica* 2019; 74 (1): 97-106



5

Лъчелечение



## 5

## ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

**5.1. ДЕФИНИТИВНО ПЕРКУТАННО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ***Татяна Хаджиева***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Да се предпочита ли техника на модулирано по интензитет лъчелечение (МИЛЛ), контролирано с образи в реално време, пред триизмерно перкутанно конформално лъчелечение (3-ИПКЛЛ), осигуряващо по-добри клинични резултати за преживяемост, биохимичен контрол и токсичност?

**PICO 2a.** Препоръчва ли се профилактично лъчелечение (ЛЛ) с доза 45-50 Gy на тазови лимфни басейни, заедно със зона на простата и семенни мехурчета, при пациенти с висок риск и липса на клинично доказани тазови лимфни метастази?

**PICO 2b.** Облъчване на тазови лимфни вериги, заедно със зона на простата и семенни мехурчета, в комбинация с андроген-потискаща терапия (АПТ), при пациенти с висок риск и с клинично доказани лимфни метастази (сN1) води ли до по-високи клинични резултати?

**PICO 2c.** Препоръчва ли се умерено хипофракционирано ЛЛ (умХФЛЛ) (2.4-3.40 Gy за фракция) пред конвенционално фракционирано ЛЛ (КФЛЛ) (1.8-2.0 Gy за фракция) без ЛЛ на тазови лимфни вериги при пациенти с нисък и умерен риск, кандидати за дефинитивно ЛЛ, независимо от възраст, коморбидност, обем на простата и базова уринарна функция?

**PICO 2d.** Препоръчва ли се ултрахипофракционирано ЛЛ (уХФЛЛ) (синоними: екстракраниална радиохирургия, ЕКРХ/SBRT) като алтернатива на конвенционално фракционираното ЛЛ при пациенти с нисък и междинен риск, които избират ЛЛ, със сходни клинични резултати, оптимална оценка на цена-ефективност и толеранс от пациента?

**РІСО 2е.** Препоръчва ли се уХФЛЛ ( $\geq 5$  Gy за фракция) пред конвенционално ЛЛ при пациенти с висок риск?

**РІСО 3.** Препоръчва ли се перкутанно дефинитивно ЛЛ като алтернатива на радикална простатектомия (РП) при пациенти с нисък и междинен риск по отношение на контрол на болестта, токсичност и качество на живот?

**РІСО 4а.** Предпочита ли се самостоятелна брахитерапия (без АРТ) пред дефинитивно перкутанно ЛЛ при пациенти с нисък риск, които желаят активно лечение?

**РІСО 4б.** Комбиниране на високодозово МИЛЛ с дългосрочна АРТ, сравнено със самостоятелно МИЛЛ, при пациенти с висок риск локализиран ПК осигурява ли по-добри клинични резултати за преживяемост и биохимичен контрол?

**РІСО 5.** Да се предпочита ли протонна, вместо фотонна терапия (самостоятелно или за свърхдозирание), поради по-добри резултати и по-ниска токсичност?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**РІСО 1.** Метаанализ на 7 рандомизирани проучвания върху 2812 пациенти сравнява МИЛЛ, контролирано с образи в реално време, с 3-ИПКЛЛ.<sup>1</sup> Резултатите показват, че всяка допълнителна доза над 64-70 Gy (дневна доза 1.8-2.0 Gy) увеличава биохимичния контрол с 3%, поради стръмна крива доза-ефект, безопасно постигаща се чрез МИЛЛ. Техниката снижава честотата на биохимичен рецидив, без да повлиява карцином-специфичната смъртност (КСС). Регресионен метаанализ показва линейна зависимост между доза и биохимичен рецидив. Повишаване на дозата с 2 Gy достоверно снижава риска от смъртност с 7.8% при пациенти с междинен и с 6.3% при пациенти с висок риск ( $p < 0.001$ ).

Друг метаанализ на 27 проучвания върху 9556 пациенти доказва, че МИЛЛ осигурява по-висок туморен контрол (RR 1.17; 95%CI 1.08-1.27) в сравнение с 3-ИПКЛЛ, редуцирайки достоверно острата степен 2-4 (RR 0.59; 95%CI 0.44-0.78) и късната гастроинтестинална токсичност (RR 0.54; 95%CI 0.38-0.78), заедно с късното ректално кървене (RR 0.48; 95%CI 0.27-0.85).<sup>2</sup>

Трети метаанализ включва 6 рандомизирани проучвания върху 2822 пациенти и след 10-годишно проследяване установява, че високи дози в МИЛЛ достоверно редуцират биохимичните рецидиви (34.0% срещу 24.7%, OR 0.61; 95%CI 0.51-0.74;  $p < 0.00001$ ), без да променят значимо общата (ОП)

(73.4 срещу 74.3 %, OR 1.05; 95%CI 0.86-1.28;  $p = 0.64$ ) и карцином-свързаната преживяемост (КСП) (90.7% срещу 91.6%, OR 1.11; 95%CI 0.83-1.49;  $p = 0.47$ ). Отбелязва се обаче повишена късна токсичност, без да се отразява на качеството на живот ( $p > 0.05$ ).<sup>3</sup>

**PICO 2a.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Четири рандомизирани проучвания – RTOG 77-06 ( $n = 484$ )<sup>4</sup>, Stanford ( $n = 91$ ), GETUG 01 ( $n = 444$ )<sup>5</sup> и RTOG 94-13<sup>6</sup> – показват, че липсва достоверна разлика в КСП при облъчване или отказ от ЛЛ в тазови лимфни басейни при пациенти с висок риск, но в субгрупови анализи показателят корелира с продължителността на АПТ. За вземане на решение се препоръчват таблици на *Briganti*<sup>7</sup> и/или формула на *Roach*<sup>8</sup>, особено при млади индивиди, при които се обсъжда въздържане от АПТ за сметка на облъчване на тазови лимфни вериги.

**PICO 2b.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Резултати от едно фаза III рандомизирано проучване (RTOG 94-13) показват, че при стадий рN1, получил ЛЛ на тазови лимфни възли, се демонстрира по-висока 5- и 9-годишна преживяемост срещу въздържане от облъчване (54% и 10% срещу 33% и 4%,  $p < 0.0001$ ).<sup>6</sup> Мултивариационен анализ доказва, че при комбинация с АПТ е налице по-висока ОП.

**PICO 2c.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Седем фаза III рандомизирани проучвания (тип non inferiority и тип superiority) върху 5310 пациенти показват сходен туморен контрол след уХФЛЛ в сравнение с кон-

венционално фракционирано ЛЛ при пациенти с нисък и умерен риск, без да има проследяване над 5 години.<sup>9-11</sup> При над 4000 пациенти с еднакви биологично еквивалентни дози (БЕД) върху нормални органи под риск липсват достоверни разлики в късната уринарна и гастроинтестиналната токсичност. При тези проучвания не се включва ЛЛ на тазови лимфни възли. Прилагането на International Prostate Symptom Score (IPSS) над 12 (критерий за риск от късна токсичност) за избор на уХФЛЛ насочва към селектиране на пациенти според възраст, коморбидност и размер на простата.

**PICO 2d.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Проспективни и институционални проучвания върху общо 500 пациенти с 2-5-годишно проследяване показват сходни резултати с конвенционално ЛЛ при пациенти с нисък и умерен риск.<sup>12-17</sup> Препоръките на ASTRO, ASCO и AUA 2018 постулират, че доказателствата са узрели достатъчно, за да се препоръча умХФЛЛ за нискорискови и избрани групи с междинен риск (условна препоръчителност и ниско качество на доказателства).<sup>18</sup>

**PICO 2e.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Според препоръките на ASTRO, ASCO и AUA 018 уХФЛЛ (над 3.4 Gy за фракция) може да се извършва само в рандомизирани проучвания.<sup>18</sup>

**PICO 3.** Метаанализ на 55 проспективни и 210 ретроспективни проучвания върху 152614 пациенти потвърждава, че засега липсват рандомизирани изследвания, сравняващи РП с дефинитивно перкутанно лъчеле-

чение (ДПЛА), брахитерапия или активно проследяване при локализиран ПК.<sup>20</sup>

Друг систематичен анализ показва, че ДПЛА и РП имат еднаква ефективност при третиране на локализиран ПК.<sup>21</sup> От друга страна, ДПЛА има някои основни предимства, избягвайки усложнения, свързани с операция – по-ниска честота на кръвене, анестезиологичен риск (миокарден инфаркт и белодробна емболия), по-нисък риск от уринарна инконтиненция и шанс за запазване на еректилна функция.

**РІСО 4а.** Виж *Раздел 5.2*.

**РІСО 4б.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Четири големи рандомизирани проучвания изследват ефекта на добавяне на АРТ към ДПЛА и показват по-висока КСП и ОП при комбинирано лечение: (1) EORTC с 10-годишни резултати от 415 пациенти с висок риск локализиран ПК<sup>22</sup>; (2) RTOG 8531 с 977 пациенти със стадий Т3<sup>23</sup>; (3) Intergroup с 1205 пациенти<sup>24</sup>; (4) изпитване на Скандинавска група с 875 пациенти<sup>25</sup>; RTOG 7706<sup>4</sup> и UK

Medical Research Council. Дългосрочни резултати показват двукратно снижение на риска за смъртност от ПК с междинен и висок риск при едновременно прилагане на ДПЛА и АРТ.

**РІСО 5.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Налице са сравнителни проучвания върху ефект и токсичност от протонно и фотонно МИЛА, демонстриращи сходни резултати и еднаква токсичност.<sup>26-29</sup> Анализ на Medicare от 2-годишно проследяване върху 628 болни, лекувани с фотони, и 314 болни, лекувани с протони, обобщава липса на разлика за чревна токсичност, уринарна инконтиненция, уринарни възпалителни/обструктивни симптоми и сексуалната дисфункция.<sup>30</sup> През 2013 г. ASTRO създава и оптимизира през 2017 г. модел на поведение за реимбурсиране на протонната терапия само ако пациентите са включени в специални регистри на Medicare за лечение в рандомизирани проучвания, сравняващи еквивалентни дози на двата типа лечение за продължителен период от проследяване и с анализ на показателя *цена-ефективност*.<sup>31</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **РІСО 1.** Клиницистите трябва да препоръчват техника на високодозово модулирано по интензитет лъчелечение, контролирано с образи, пред триизмерно конформално лъчелечение като избор на дефинитивно перкутанно лъчелечение [умерено качество на доказателства].



**СИЛНА**

- RICO 2a. Клиницистите не трябва да предлагат профилактично лъчелечение с доза 45-50 Gy на тазови лимфни басейни при дефинитивно лъчелечение на пациенти с висок риск и липса на клинично доказани тазови лимфни метастази; обсъжда се само при млади пациенти с цел редукция на продължителността на андроген-потискаща терапия [ниско качество на доказателства].
- RICO 2b. Клиницистите трябва да препоръчват облъчване на тазови лимфни вериги, заедно със зона на простата и семенни мехурчета, в комбинация с андроген-потискаща терапия при пациенти с висок риск и с клинично позитивни лимфни метастази (cN1) [умерено качество на доказателства].
- RICO 2c. Клиницистите могат да препоръчват умерено хипофракционирано лъчелечение, контролирано с образи (2.4 – 3.4 Gy за фракция), без облъчване на тазови лимфни вериги пред конвенционално фракционирано лъчелечение (1.8 – 2.0 Gy за фракция), независимо от възраст, коморбидност, обем на простата и базова уринарна функция на пациенти с нисък и междинен риск [високо качество на доказателства].
- RICO 3. При нисък и междинен риск простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат с пациентите перкутанно дефинитивно лъчелечение, като алтернатива на радикална простатектомия [умерено качество на доказателства].
- RICO 4a. При нисък риск простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат с пациентите, кандидати за активно лечение, брахитерапия без андроген-потискаща терапия пред дефинитивно перкутанно лъчелечение [умерено качество на доказателства].
- RICO 4b. При висок риск простатен карцином клиницистите трябва да препоръчват комбиниране на високодозово модулирано по интензитет лъчелечени с дългосрочна андроген-потискаща терапия пред самостоятелно модулирано по интензитет лъчелечени с цел подобряване на преживяемост и биохимичен контрол [високо качество на доказателства].
- RICO 5. Клиницистите трябва да информират пациентите, че протонната терапия не предлага предимства пред другите форми на дефинитивно лъчелечение по отношение на онкологични резултати и токсичност [ниско качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 2d. При локализиран нисък и междинен риск простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат с пациентите ултрахипофракционирано лъчелечение ( $\geq 5$  Gy за фракция), като алтернатива на конвенционално фракционирано лъчелечение, само в рамките на рандомизирани проучвания [ниско качество на доказателства].
- PICO 2e. При локализиран висок риск простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат с пациентите ултрахипофракционирано лъчелечение ( $\geq 5$  Gy за фракция), като алтернатива на конвенционално фракционирано лъчелечение [ниско качество на доказателства].



- Дефинитивно перкутанно лъчелечение с конвенционално и умерено фракциониране на дозата може да се препоръчва в България на апаратура с възможности за модулирано по интензитет лъчелечение и контролирането му чрез образи.
- При пациенти с нисък риск, показани за дефинитивно лъчелечение, алтернативно се прилага брахитерапия или перкутанно лъчелечение.
- При пациенти със смущение в уринарната функция, дължащо се на бенигна хиперплазия, ръководствата на AUA, ASTRO, SIA 2018 препоръчват простатектомия, вместо дефинитивно лъчелечение.
- При пациенти в нискорискова група, подходящи за дефинитивно перкутанно лъчелечение, се обсъжда облъчване само в зона на простата без семенни мехурчета, а при пациенти с междинен риск – в зона на простата и семенни мехурчета.
- Включването на профилактично лъчелечение с доза 45-50 Gy на тазови лимфни басейни, заедно със зона на простата и семенни мехурчета, при пациенти с висок риск и липса на клинично доказани тазови лимфни метастази не води до категорични данни за влияние върху локален туморен контрол и биохимичен рецидив. При млади индивиди, при които се обсъжда редукция на продължителността на андроген-потискащата терапия за сметка на облъчване на тазови лимфни вериги, при вземане на решение може да се прилагат таблици на Briganti и/или формула на Roach.



- При пациенти с висок риск и клинично доказани позитивни лимфни метастази (cN1) се практикува облъчване на зоната на простатата, семенни мехурчета и тазови лимфни вериги, в комбинация с дългосрочна андроген-потискаща терапия, като се използва конвенционално фракционирано лъчелечение, със или без брахитерапия за свърхдозирание на тумора.
- При умерено фракционирано лъчелечение Американската и Европейската урологични асоциации, с участието на ASTRO и NCCN, препоръчват най-проучваните режими на фракциониране: 60 Gy в 20 фракции за 4 седмици или 70 Gy в 28 фракции за 5.5 седмици. Други схеми на фракциониране, посочени от NCCN, могат да се прилагат според опита на лечебното заведение.
- При умерено фракционирано и ултрафракционирано лъчелечение задължително се извършва модулирано по интензитет лъчелечение, контролирано с образи в реално време, като се използват само публикуваните в литературата ограничения на толерантните дози за органи под риск.
- Пациентите следва да бъдат информирани за риск от остра и късна гастроинтестинална и късна генитоуринарна токсичности при прилагане на лъчелечение с неконвенционално фракциониране.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Viani GA, Stefano EJ, Afonso SL. Higher-than-conventional radiation doses in localized prostate cancer treatment: A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74 (5): 1405-1418
2. Yu T, Zhang Q, Zheng T, et al. The effectiveness of intensity modulated radiation therapy versus three-dimensional radiation therapy in prostate cancer: A meta-analysis of the literatures. *PLoS One* 2016; 11 (5)
3. Hou Z, Li G, Bai S. High dose versus conventional dose in external beam radiotherapy of prostate cancer: a meta-analysis of long-term follow-up. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015 141 (6): 1063-1071
4. Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al. Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 1307
5. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5366
6. Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, et al. An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: updated analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 69: 646

7. Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. 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
8. Roach M, 3rd, Marquez C, Yuo HS, et al. Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 28: 33
9. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, noninferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (8): 1047-1060
10. Incrocci L, Wortel RC, Alemayehu WG, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): Final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1061-1069
11. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34: 2325-2332
12. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): Acute toxicity results from a randomized non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 274-283
13. Arcangeli G, Fowler J, Gomellini S, et al. Acute and late toxicity in a randomized trial of conventional versus hypofractionated three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79: 1013-1021
14. Mariados N, Sylvester J, Shah D, et al. Hydrogel spacer prospective multicenter randomized controlled pivotal trial: dosimetric and clinical effects of perirectal spacer application in men undergoing prostate image guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 92: 971-977
15. Hamstra DA, Mariados N, Sylvester J, et al. Continued benefit to rectal separation for prostate radiotherapy: final results of a phase III trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97: 976-985
16. Mantz C. A phase II trial of stereotactic ablative body radiotherapy for low-risk prostate cancer using a non-robotic linear accelerator and real-time target tracking: Report of toxicity, quality of life, and disease control outcomes with 5-year minimum follow-up. *Front Oncol* 2014; 4: 279
17. Katz A, Formenti SC, Kang J. Predicting biochemical disease-free survival after prostate stereotactic body radiotherapy: Risk-stratification and patterns of failure. *Front Oncol* 2016; 6: 168
18. Morgan S, Hoffman K, Loblaw A, et al. Hypofractionated radiation therapy for localized prostate cancer: An ASTRO, ASCO, and AUA Evidence-Based Guideline. *J Clin Oncol* 2018; doi: <https://doi.org/10.1200/JCO>
19. Stattin P, Holmberg E, Johansson JE, et al. On behalf of the National Prostate Cancer Register (NPCR) of Sweden Outcomes in localized prostate cancer: National Prostate Cancer Register of Sweden follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102 (13): 950-958
20. Wolff RF, Ryder S, Bossi A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2345-2367
21. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1358-1367
22. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066-1073
23. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285-1290
24. Mason MD, Parulekar WR, Sydes MR, et al. Final report of the Intergroup randomized study of combined androgen-deprivation therapy plus radiotherapy versus androgen-deprivation therapy alone in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2143-2150

25. Fossa SD, Wiklund F, Klepp O, et al. Ten- and 15-yr prostate cancer-specific mortality in patients with nonmetastatic locally advanced or aggressive intermediate prostate cancer, randomized to life-long endocrine treatment alone or combined with radiotherapy: final results of the Scandinavian Prostate Cancer Group-7. *Eur Urol* 2016; 70: 684-691
26. Coen JJ, Paly JJ, Niemierko A, et al. Long-term quality of life outcome after proton beam monotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 82: e201-209
27. Yu JB, Soulos PR, Herrin J, et al. Proton versus intensity modulated radiotherapy for prostate cancer: patterns of care and early toxicity. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 25-32
28. Hoppe BS, Michalski JM, Mendenhall NP, et al. Comparative effectiveness study of patient-reported outcomes after proton therapy or intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Cancer* 2014; 120: 1076-1082
29. Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, et al. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA* 2012; 307: 1611-1620
30. ASTRO Model Policy. 2013. [https://www.astro.org/uploaded\\_Files/Main\\_Site/Practice\\_Management/Reimbursement/](https://www.astro.org/uploaded_Files/Main_Site/Practice_Management/Reimbursement/)
31. The American Society of Radiation Oncology (ASTRO) Model Policies: Proton Beam Therapy. 2018. [www.astro.org/uploadedFiles/\\_MAIN\\_SITE/Daily\\_Practice/Reimbursement/Model\\_Policies/Content\\_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf](http://www.astro.org/uploadedFiles/_MAIN_SITE/Daily_Practice/Reimbursement/Model_Policies/Content_Pieces/ASTROPBTModelPolicy.pdf).

## 5.2. ТРАНСПЕРИНЕАЛНА БРАХИТЕРАПИЯ

*Камен Недев*

### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Брахитерапия (БТ) като радикална монотерапия при локализиран нисък и умерен риск простатен карцином (ПК) сравнима ли е по терапевтична ефективност и рентабилност (полза-ефект) с радикална простатектомия (РП) и перкутанно лъчелечение (ПЛЛ)?

**PICO 2.** Самостоятелна перманентна интерстициална БТ със семена с ниска мощност на дозата (LDR-БТ/НМД-БТ) при локализиран ПК (с нисък и междинен риск) сравнима ли е по терапевтична ефективност и качество на живот с РП и ПЛЛ?

**PICO 3.** Самостоятелна БТ с висока мощност на дозата (HDR-БТ/ВМД-БТ) при локализиран ПК притежава ли оптимална терапевтична ефективност за локален контрол и лъчева токсичност?

**PICO 4.** Добавяне на БТ (като буст със семена или с висока мощност) към ПЛЛ при локализиран висок риск ПК подобрява ли терапевтичните резултати за преживяемост и биохимичен контрол?

**PICO 5.** Брахитерапия с ВМД при локален рецидив след дефинитивно ПЛЛ притежава ли оптимална ефективност и безопасност като спасително лечение?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Систематичен анализ на 36 рандомизирани клинични проучвания установява липса на силни доказателства за предимство в ефективността на един от трите радикални метода (БТ, РП и ПЛЛ) над другите два.<sup>1</sup> Брахитерапия и РП показват еднакъв профил на качество на живот и преживяемост без прогресия (ПВП), докато БТ демонстрира предимство в удовлетвореността на болните и за еректилната функция.

В друг систематичен анализ, базиран на 140 нерандомизирани клинични изпитвания, БТ се дефинира като по-ефективна от всички 11 обследвани терапевтични методи по отношение на биохимичен контрол, което е аналогично на резултатите от систематичния анализ, базиран на рандомизирани проучвания.<sup>2,3</sup>

Систематичен анализ на 13 проучвания за икономическа оценка на основните терапевтични методи при локализиран ПК за Европа установява най-съществена QALY-полза за РП и БТ срещу наблюдение, съотв. 0.57-0.86 и 0.72.<sup>4</sup>

**РІСО 2.** Единадесет систематични и метаанализа описват липса на силни доказателства за разлика в ефективност на БТ спрямо РП и ПЛЛ. В систематичен анализ на предхождащи обзори и метаанализи *Rodrigues G et al.* заключават, че въпреки липса на големи качествени рандомизирани проучвания и оценка на качеството на доказателства (ниско до умерено), БТ с ниска мощност на дозата е терапевтична алтернатива на РП и ПЛЛ при болни с нисък и междинен риск.<sup>5</sup>

В систематичен анализ за качество на живот при болни, лекувани с БТ, РП и ПЛЛ, *Lardas M et al.* анализират 18 консистентни клинични проучвания, три от които са рандомизирани. Болните, третирани с БТ, имат предимно уринарни оплаквания до една година след лечение, след което качеството им на живот се връща до предлечебно ниво. Мъже, преминали РП, имат предимно инконтинентни и сексуални оплаквания, а тези, лекувани с ПЛЛ – предимно чревни проблеми.<sup>6</sup>

В единствения систематичен анализ за разочарование на пациентите от избрания метод на лечение *Christie D et al.* анализират 28 публикации и установяват най-високо ниво на съжаление от избора при болни след оперативно лечение.<sup>7</sup>

**РІСО 3.** Два систематични анализа върху 12 неконтролирани проучвания докладват изключително високи ефективност на ВМД-БТ при всички рискови групи: нива на локален контрол – 97-100% и контрол на болестта – 79-100%.<sup>8,9</sup> Преживяемостта без метастатична прогресия на 8-а година след лечението варира от 87% до 95%. Общата преживяемост е над 95% в 8 от проучванията. По отношение на профила на нежелани събития уринарна токсичност *степен 3* е наблюдавана в 0-16%, а ректална токсичност *степен 3* – в 0-2%. Еректилната функция е запазена в 67-89% от болните. Авторите обобщават, че със своята висока ефективност и благоприятен токсичен профил ВМД-БТ е радикална терапевтична опция за пациенти с локализиран ПК с нисък и междинен риск. Липсват качествени доказателства за мястото ѝ като монотерапия при ПК с висок риск.

**РІСО 4.** Систематичен и метаанализ намира предимство на свръхдозирани (буст) с БТ пред такова с ПЛЛ.<sup>10</sup> Доказателството с високо качество е базирано на резултати от 3 рандомизирани клинични проучвания, демонстриращи сигнификантно предимство за 5-годишна ПБП (HR 0.49; 95%CI 0.37-0.66,  $p < 0.01$ ). Липсва разлика в ОП (HR 0.92; 95%CI 0.64-1.33,  $p = 0.65$ ), несигнификантно е повишена късната уринарна токсичност *степен ≥ 3* (RR 2.19; 95%CI 0.76-6.30,  $p = 0.15$ ) и късната гастроинтестинална токсичност (RR 1.85; 95%CI 1.00-3.41,  $p = 0.05$ ).

**РІСО 5.** В систематичен анализ са интерпретирани 51 публикации за

приложение на ВМД-БТ като спасително лечение при локален рецидив след ПЛЛ.<sup>11</sup> Авторите заключават, че БТ е ефективен и безопасен метод за реоблъчване при рецидивен ПК. Докладван е контрол на болестта в 18-77%

с късна уринарна и гастроинтестинална токсичност съотв. 0-32% и 0-5.1%. Оптималните дозови режими и фракционирание остават неуточнени.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- RICO 1. При болни с нисък и междинен риск, избрали лъчелечение за радикално лечение, клиницистите трябва да обсъждат приложение на брахитерапия [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. При пациенти с локализиран нисък и междинен риск простатен карцином клиницистите трябва да прилагат брахитерапия с ниска мощност на дозата (семена), като радикален терапевтичен метод [умерено качество на доказателства].
- RICO 3. При пациенти с локализиран нисък и междинен риск простатен карцином клиницистите трябва да прилагат брахитерапия с висока мощност на дозата, като радикален терапевтичен метод [умерено качество на доказателства].
- RICO 4. При болни с висок и неблагоприятен междинен риск простатен карцином клиницистите трябва да прилагат ескалация на дозата чрез брахитерапия с ниска мощност на дозата (110 Gy за <sup>125</sup>I и 90-100 Gy за <sup>103</sup>Pd) или брахитерапия с висока мощност на дозата с временен имплант (две фракции по 11.5 Gy или една фракция от 15 Gy), съчетана с перкутанно лъчелечение за регионални лимфни вериги (46-50 Gy/2 Gy/дневно) и комбинирано с андроген-потискаща терапия [високо качество на доказателства].
- RICO 5. При локален рецидив след перкутанно лъчелечение клиницистите трябва да обсъждат брахитерапия с висока мощност на дозата като спасителен лечебен метод [ниско качество на доказателства].





- *В България са налице няколко центъра с опитни мултидисциплинарни екипи (брахитерапевт, уролог и анестезиолог) и модерна апаратура за провеждане на брахитерапия с висока мощност на дозата.*
- *Пациенти с малка или много голяма простатна жлеза, или с висока международна оценка на простатни симптоми (IPSS), или с предшестваща трансуретрална резекция на простата са трудни за имплантиране при неопитен екип и вероятността за остра и късна токсичност е значима; неoadювантна хормонотерапия би помогнала за редуциране на жлезата до подходящи размери.*
- *Препоръчително е изключване на пречка от страна на пубисна кост посредством магнитнорезонансна томография/ компютър-томография.*
- *При пациенти с изразена немалигнена обструктивна симптоматика и голям дефект след трансуретрални манипулации се предпочита хирургично лечение пред брахитерапия.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Wolff F, Ryder S, Bossi A, et al. A systematic review of randomised controlled trials of radiotherapy for localised prostate cancer. *Eur J Cancer* 2015; 51 (16): 2345-2367
2. Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int* 2012; 109: 22-29
3. Giberti C, Gallo F, Schenone M, et al. Robotic prostatectomy versus brachytherapy for the treatment of low risk prostate cancer. *Can J Urol* 2017; 24: 8728-8733
4. Becerra V, Avila M, Jimenez J, et al. Economic evaluation of treatments for patients with localized prostate cancer in Europe: A systematic review. *BMC Health Serv Res* 2016; 16 (1): 541
5. Rodrigues G, Yao X, Loblaw A, et al. Low-dose rate brachytherapy for patients with low- or intermediate-risk prostate cancer: A systematic review. *Canad Urol Assoc J* 2013; 7: 463-470
6. Lardas M, Liew M, van den Bergh RC, et al. Quality of life outcomes after primary treatment for clinically localised prostate cancer: A systematic review. *Eur Urol* 2017; 72 (6): 869-885
7. Christie D, Sharpley CF, Bitsika V, et al. Why do patients regret their prostate cancer treatment? A systematic review of regret after treatment for localized prostate cancer. *Psychooncology* 2015; 24 (9): 1002-1011
8. Sánchez-Gómez LM, Polo-deSantos M, Rodríguez-Melcón JI. High-dose rate brachytherapy as monotherapy in prostate cancer: A systematic review of its safety and efficacy. *Actas Urológicas Españolas (English Edition)* 2017; 41 (2): 71-81

9. Demanes D, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014; 13 (6): 529-541
10. Kee D, Gal J, Falk AT. Brachytherapy versus external beam radiotherapy boost for prostate cancer: Systematic review with meta-analysis of randomized trials. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 265-271
11. Chatzikonstantinou G, Zamboglou N, Rödel C, et al. High-dose-rate brachytherapy as salvage modality for locally recurrent prostate cancer after definitive radiotherapy: A systematic review. *Strahlenther Onkol* 2017; 193 (9): 683-691

### 5.3. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ

*Татяна Хаджиева*

#### ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Следоперативно лъчелечение (СОЛЛ) след радикална простатектомия (РП), сравнено с наблюдение и ранно спасително ЛЛ при рецидив, подобрява ли клиничните резултати (преживяемост без биохимичен рецидив)?

**PICO 2.** Добавяне на андроген-потискаща терапия (АПТ) към СОЛЛ при локализиран ПК след РП с R1-резекция подобрява ли онкологичните резултати?

**PICO 3.** Добавяне на АПТ към СОЛЛ след РП при ПК с висок и много висок риск подобрява ли онкологичните резултати?

**PICO 4.** Хипофракционирано ЛЛ (ХФЛЛ) алтернатива ли е на конвенционално фракционирано лъчелечение при биохимичен и/или морфологичен рецидив след РП?

**PICO 5.** Добавяне на ЛЛ на тазови лимфни басейни към СОЛЛ при локално авансирал ПК (p/cN1 M0) след РП подобрява ли онкологичните резултати?

**PICO 6.** Оценка на риск с мултигенни сигнатури и рестадиране с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT може ли да се използва като предиктивни маркери при пациенти с биохимичен или морфологичен рецидив след РП?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Метаанализ на 5 рандомизирани проучвания върху 2290 пациенти доказва, че добавяне на СОЛЛ не подобрява общата преживяемост (ОП) (HR 1.09; 95%CI 0.75-1.60,  $p = 0.65$ ), но достоверно удължава преживяемостта без биохимичен рецидив (ПББР) (HR 0.54; 95%CI 0.42-0.69,  $p <$

0.001).<sup>1</sup> Проучванията са осъществени в период от 2005 г. до 2010 г., 12-18 седмици след хирургия. Метаанализ ARTISTICS интерпретира три проучвания (GETUG-AFU 17, RAVES и RADICALS) с 1074 пациенти и резултатите му показват, че липсва подобрение на ПББР при незабавно адювантно

ПКЛЛ след РП, сравнено с наблюдение, последвано от спасително ЛЛ (HR 1.09; 95%CI 0.86-1.39,  $p = 0.47$ ).<sup>12</sup>

**РІСО 2.** Систематичен анализ обсъжда противоречията относно време за стартиране на СОЛЛ, прилагане на едновременна АПТ, оптимална лъчева доза, прилагане на хипофракционирание, облъчване на тазови лимфни вериги, полза от образни методи за стадиране и рестадиране и приложение на геномни биомаркери като предиктивни фактори.<sup>2</sup> Пет проспективни рандомизирани проучвания оценяват ролята на СОЛЛ непосредствено след РП или като спасително лечение при рецидив, включени в цитираните систематични анализа.<sup>3-7</sup> Върху общо 10067 пациенти се регистрира статистически значимо подобрене на 10-годишния локорегионален туморен контрол (ЛРТК) при добавяне на СОЛЛ (HR 0.45;  $p < 0.0001$ ). Най рисковата категория – R1-резекция – не демонстрира подобрене на ОП. Проучванията са проведени в периода 1986-1998 г. с двуизмерно планиране и с относително ниски дози (60 Gy), т.е. преди EORTC 22911 да препоръча доза от поне 64 Gy в простатно ложе. При морфологичен рецидив много клиницисти предпочитат да приложат екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ), свързана с по-ниска токсичност. Липсват рандомизирани проучвания, сравняващи непосредствено (3 месеца след РП) и спасително (след рецидив) СОЛЛ. В ход са нови рандомизирани изпитвания, целящи да отговорят на въпроса кое СОЛЛ е по-ефективно при високорискови пациенти

и как влияе добавянето на АПТ върху клиничните резултати (RADICALS, GETUG-17 и RAVES).

**РІСО 3.** Доказано е, че добавяне на АПТ подобрява резултатите при дефинитивното ЛЛ, но проблемът остава открит при СОЛЛ; поставя се въпросът за неговото отлагане поради известните токсични ефекти.<sup>8</sup>

**РІСО 4.** Влиянието на дозата при СОЛЛ се обсъжда в метаанализ на 41 проучвания върху 5597 болни, на които е прилагана доза  $64.6 \pm 3.1$  Gy; заключението е, че повишаването ѝ с 1 Gy увеличава ПББР с 2%.<sup>8</sup> Липсват окончателни резултати за разлика в късна уринарна и гастроинтестинална токсичност.

Систематичен анализ на 14 проучвания с 918 пациенти обсъжда умерено хипофракционирано СОЛЛ с дневна фракция 2.3-3.4 Gy и ниска токсичност.<sup>9</sup> В ход са рандомизирани проучвания, сравняващи ултра хипофракционирание с умерено хипофракционирание или с конвенционално фракционирание. Проучване SHARP (NCT02976402) обсъжда ултра хипофракционирание с 5 фракции от 6.2 Gy, PRIAMOS (NCT01620710) – 54 Gy в 18 фракции, Virginia University (NCT01868386) – 10 фракции от 4.26 Gy. На този етап резултатите показват умерена токсичност и безопасен профил.

Друг систематичен анализ, включващ 1208 пациенти от 17 наблюдателни проучвания, интерпретира лъчевите реакции от умерено фракционирано СОЛЛ и демонстрира липса на повишена остра гастроинтестинална и уринарна токсичност с обнадеждаващи резултати върху ЛРТК, ОП и ПББР

със среден срок на проследяване от 30 месеца.<sup>9</sup> Резултатите за късна гастроинтестинална токсичност обаче са противоречиви; изтъква се необходимостта от рандомизирани проучвания преди въвеждането му рутинно в клиничната практика.

**PICO 5.** Включването на тазови лимфни вериги заедно с простатно ложето и едновременна АПТ е обект на рандомизирано проучване (RTOG 0534), сравняващо самостоятелно облъчване на простатно ложе, простатно ложе плюс АПТ за 4-6 месеца и простатно ложе плюс АПТ за 4-6 месеца, плюс облъчване на тазови лимфни вериги.<sup>10</sup>

В популационно изследване на SEER са включени пациенти със стадий T1-4 N1 M0, от които 796 са със cN+ и 2991 – с pN+; мултивариационен

анализ демонстрира полза върху ОП и преживяемостта без прогресия ( $p < 0.01$ ) при облъчени в зоната на тазови лимфни вериги болни, особено при пациенти  $\geq 70$  години и с множествени лимфни метастази.<sup>11</sup>

**PICO 6.** Влиянието на образните методи, специално на <sup>67</sup>Ga PSMA PET/CT, върху прогноза и вид на спасително лечение при олигометастатичен карцином подлежи на рандомизирани проучвания.<sup>1, 2, 8, 9</sup> Наличните индустриални лицензирани панели от различен брой мултигенни сигнатури също се включват в текущи рандомизирани проучвания за доказване на ролята им в селектиране на високо рисковите групи и индивидуализирано лечение.<sup>9</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **PICO 1.** При пациенти след радикална простатектомия за локално авансирал карцином (pT3/T4 N0 M0 и/или R1) с недетектируем PSA < 0.1 ng/mL клиницистите трябва да обсъждат активно наблюдение (с ранно спасително лъчелечение при рецидив) [високо качество на доказателства].
- **PICO 2.** При пациенти с локализиран простатен карцином (pT1c-2c N0 M0) с R1-резекция след радикална простатектомия клиницистите трябва да обсъждат следоперативно лъчелечение с краткосрочна едновременна андроген-потискаща терапия [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 3. При пациенти с висок и много висок риск простатен карцином (pT3b-4 и/или cрN1 и/или R1) клиницистите трябва да препоръчват следоперативно лъчелечение с едновременна андроген-потискаща терапия с различна продължителност [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 4. При пациенти с биохимичен рецидив (със или без морфологичен рецидив) след радикална простатектомия клиницистите трябва да обсъждат прилагане на хипофракционирано лъчелечение, като алтернатива на конвенционално фракционирано лъчелечение [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 1. При пациенти след радикална простатектомия за локално авансирал карцином (pT3/T4 N0 M0 и/или R1) с недетектируем PSA &lt; 0.1 ng/mL клиницистите биха могли да обсъждат (като алтернатива на активно наблюдение) следоперативно лъчелечение на простатно ложе и семенни мехурчета, приложено до 4-6 месеца след операция [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 5. При пациенти с локално авансирал простатен карцином след радикална простатектомия с позитивен нодален статус (p/cN1 M0) клиницистите биха могли да обсъждат включване в обема на следоперативното лъчелечение и облъчване на тазови лимфни басейни [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 6. При пациенти с биохимичен или морфологичен рецидив след радикална простатектомия клиницистите биха могли да обсъждат приложение на <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT и панели от мултигенни сигнатури като предиктивни маркери [ниско качество на доказателства].</li> </ul>



- *Следоперативно лъчелечение следва да се провежда с триизмерно конформно или модулирано по интензитет лъчелечение с конвенционално фракционирание на дозата (64-66 Gy в 33 фракции за 6.5 седмици).*



- Следоперативно лъчелечение с умерено фракционизиране на дозата (дневна фракция 2.3-3.4 Gy) трябва да се провежда с модулирано по интензитет лъчелечение, контролирано с образи.
- Непосредственото следоперативно лъчелечение трябва да започне 90 дни след радикална простатектомия за отзвучаване на постоперативна морбидност.
- <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT, самостоятелно или заедно с други образни методи (магнитнорезонансна томография, компютър-томография и костна сцинтиграфия) е подходящ специфичен образен метод за рестадиране на простатен карцином при повишен PSA.
- На този етап в медицината, основана на доказателства, не се препоръчва рутинно провеждане на следоперативно лъчелечение с високи единични фракции  $\geq 5$  Gy (ултра хипофракционизирано лъчелечение) извън клинични проучвания, освен при доказана олигометастатична болест, в малки обеми с техника на екстракраниална радиохирургия.

## ЛИТЕРАТУРА

1. He F, Fang Z, Shen Ch, et al. Meta-analysis of the effect of postoperativeradiotherapy on prognosis of prostatic cancer following radical prostatectomy. *Int J Clin Exp Med* 2015; 8 (11): 20589-20595
2. Pra AD, Abramowitz M, Stoyanova R, et al. Contemporary role of postoperative radiotherapy for prostate cancer. *Transl Androl Urol* 2018; 7 (3): 399-413
3. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018
4. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, et al. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 2005; 174: 903-907
5. Wiegel T, Bottke D, Steiner U, et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009; 27(18): 2924-2930
6. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term follow up of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009; 181: 956-962
7. Vassil AD, Murphy E, Reddy CA. Five year biochemical recurrencefree survival for intermediate risk prostate cancerafterradical prostatectomy, external beamradiation therapy or permanentseed implantation. *Urology* 2010; 76: 1251-1257

8. King CR. The timing of salvage radiotherapy after radical prostatectomy: a systematic review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84 (1): 104-111
9. Picardi C, Perret I, Miralbell R, et al. Hypofractionated radiotherapy for prostate cancer in the postoperative setting: What is the evidence so far? *Cancer Treat Rev* 2018; 62: 91-96
10. Abdollah F, Karnes RJ, Suardi N, et al. Impact of adjuvant radiotherapy on survival of patients with node-positive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 3939
11. Rusthoven CG, Carison JA, Waxweiler TV, et al. The impact of definitive local therapy for lymph node-positive prostate cancer: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; 88 (5): 1064-1073
12. Vale CL, Brihoum M, Chabaud S, et al. Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): LBA48\_PR



**5.4. ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ ПРИ БИОХИМИЧНА ПРОГРЕСИЯ СЛЕД ЛЕЧЕНИЕ***Татяна Хаджиева, Захари Захариев***ФОРМУИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Спасително лъчелечение (СЛЛ) при биохимична прогресия (БХП) след начално лечение спрямо кои параметри е най-ефективно по отношение на карцином-специфична преживяемост: (1) стойност на PSA, време за удвояване на PSA (PSA-DT), време на започване на СЛЛ, лъчева доза; (2) след начална радикална простатектомия (РП); (3) след начално дефинитивно ЛЛ?

**PICO 2.** Видът на използвани образни средства за уточняване на лъчелечебен обем корелира ли с увеличаване на прецизността на планиране на СЛЛ?

**PICO 3.** Добавяне на андроген-потискаща терапия (АПТ) към СЛЛ повлиява ли онкологичните резултати?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Метаанализ ARTISTICS интерпретира три проучвания (GETUG-AFU 17, RAVES и RADICALS) с 1074 пациенти и резултатите му показват, че липсва подобрение на преживяемост без биохимични събития при незабавно адювантно перкутанно лъчелечение след РП, сравнено с наблюдение, последвано от СЛЛ (HR 1.09; 95%CI 0.86-1.39,  $p = 0.47$ ).<sup>20</sup> Работна група експерти от Канада анализира 8 национални и интернационални ръководства (Канада, САЩ и Европа) и три фаза III рандомизирани проучвания и консенсуси от периода 2015-2018 г.<sup>2-14</sup> Обобщавайки ги, тя оформя алгоритъм на поведение при пациенти с биохимична прогресия

след радикално лечение като ранно СЛЛ, наблюдение, интермитентна или продължителна АПТ.<sup>1</sup>

Панел от експерти на AUA оценява 53 различни дефиниции на БхР и приема едно определение.<sup>2</sup> След анализ канадски експерти<sup>1</sup> дефинират БхР след ЛЛ като надир на PSA плюс 2 ng/mL, което съвпада с дефиницията на ASTRO Phoenix<sup>3</sup>. Биохимична прогресия след РП се дефинира при PSA > 0.2 ng/mL. В рандомизирано проспективно проучване RADICALS-RT като критерии за ранно СЛЛ се приемат две последователни повишения на PSA и стойност > 0.1 ng/mL или три последователни повишения на PSA, неза-

висимо дали крайното отчитане е по-голямо от 0.1 ng/mL.<sup>21</sup> Спасителна РП след ЛЛ се препоръчва от EAU<sup>4</sup> при прагова стойност на PSA над 0.1 ng/mL, докато NCCN<sup>6</sup> разширява препоръката с хирургия, брахитерапия или криотерапия, ако началното заболяване е T1-T2, PSA < 10 ng/mL, Nx-N0 и очаквана обща преживяемост (ОП) над 10 години. За най-ранно начало на лечение панелът предлага праг на PSA под 0.5 ng/mL и биопсия за доказване на рецидив.<sup>1</sup> Резултатите от брахитерапия след ЛЛ са оптимални при ниско PSA в първоначалното лечение, оценка по *Gleason* < 7, стадий ≤ cT2 и преживяемост без рецидив (ПБР) над 4 години.<sup>5</sup> Поради липса на доказателства и риск от сериозни лъчеви реакции брахитерапия следва да се провежда само в центрове с висока експертиза.

Ръководства на EAU<sup>4,5</sup>, NCCN<sup>6</sup> и ESMO<sup>7</sup> препоръчват като ефективно начало на СЛЛ след РП при PSA ≤ 0.5 ng/mL до 2 ng/mL (25% консенсус, APCCC).<sup>8</sup> За по-висока ефективност на СЛЛ се препоръчва стартиране при PSA > 0.1 ng/mL.

Липсват проспективни проучвания за времето на започване на спасителна терапия. В ретроспективно проучване на Duke University върху 519 пациенти са облъчени стратифицирани групи с PSA-DT под 6 и над 6 месеца; фектът на СЛЛ е значително по-ниско върху ОП при PSA-DT под 6 месеца. Не се отчита влияние върху ОП на времето за започване на спасително ЛЛ след 2 години.<sup>9</sup>

Липсва систематичен и/или метаанализ за влияние на дозата на СЛЛ върху страничните ефекти. Фаза III рандомизирано проучване (SAKK 09/10), проведено в 28 болници от Швейцария, Германия и Белгия, анализира ранно СЛЛ след БхР с 64 Gy или 70 Gy, изследвайки инконтиненция. Критерии за БхР са две последователни повишения на PSA при стойности > 0.1 ng/mL и PSA при рандомизация под 2 ng/mL.<sup>17</sup> Няма разлика в появата на инконтиненция в зависимост от дозата на СЛЛ. Международните ръководства препоръчват 64 Gy<sup>2-14</sup>.

**РІСО 2.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Обобщавайки всички ръководства<sup>2-14</sup>, преди избор на СЛЛ панелът<sup>1</sup> препоръчва стадиране със стандартно образно изследване – компютър-томография (КТ) на корем и таз и костна сцинтиграфия. При обсъждане на СЛЛ или брахитерапия след РП изборът е магнитнорезонансна томография (МРТ), за да се идентифицира локален рецидив в таз. Новите образни методи с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT и/или <sup>18</sup>F-PET/CT, макар и в процес на проучване за далечни метастази, се обсъждат и за локализация на облъчвания обем, особено при прилагане на техники от последна генерация.<sup>1</sup>

**РІСО 3.** Липсва систематичен и/или метаанализ. Съществуват достоверни доказателства за влияние на АПТ върху онкологичната преживяемост при следоперативно ЛЛ след РП и дефинитивно ЛЛ при ПК с висок риск.<sup>1-14</sup> Няма достатъчно доказателства за полза и продължителност на

АПТ при провеждане на спасително ЛЛ при БХП. В голямо мултиинституционално проучване на 525 пациенти, лекувани със СЛЛ при PSA  $\leq 2$  ng/mL (средно 0.42 ng/mL) само 178 болни (34%) получават АПТ, а 71 от тях са свързани с метастази (HR 1.66; 95%CI 1.01-3.30). Ползата от АПТ (намаление на метастази) се проявява в мултивариантен модел ( $p = 0.046$ ), когато болните са с рТ3b/4, грейд  $\geq 4$  или рТ3b/4 и PSA при започване на СЛЛ е  $\geq 0.4$  ng/mL. Потенциалните странични ефекти на АПТ могат да бъдат спестени при пациенти с ниско PSA и благоприятни патохистологични характе-


ристики при първоначално лечение.<sup>18</sup>

В друго фаза III рандомизирано проучване 743 болни със стадий рТ2, рТ3 или рТ4а и повишаване на PSA – 0.2 до под 2.0 ng/mL след РП, без данни за морфологичен рецидив, са рандомизирани да получат СЛЛ (66 Gy) със и без кратковременна АПТ на първи ден от ЛЛ и три месеца след това. Пациентите на комбинирано лечение имат по висока 5-годишна преживяемост без биохимична и клинична прогресия – 80% срещу 62% (HR 0.50; 95%CI 0.38-0.66,  $p < 0.0001$ ).<sup>19</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- РИСО 1. След начална радикална простатектомия клиницистите трябва да обсъждат наличие на биохимична прогресия при две последователни повишения на PSA и стойност  $> 0.1$  ng/mL или три последователни повишения на PSA, независимо дали крайното отчитане е по-голямо от 0.1 ng/mL, и/или време на удвояване на PSA  $< 6$  месеца, и/или скорост на нарастване на PSA  $> 0.5$  ng/mL/месец и да препоръчват спасително лъчелечение при липса на далечни метастази [умерено качество на доказателства].
- РИСО 1. При биохимична прогресия след начална радикална простатектомия с благоприятни прогностични фактори (стадий  $<$  рТ3а, време до биохимичен рецидив  $> 3$  години, време за удвояване на PSA  $> 10$ -12 месеца, оценка по Gleason  $< 7$ ) клиницистите трябва за обсъждат с пациентите проследяване и отлагане на спасително лъчелечение [умерено качество на доказателства].

<p><b>СИЛНА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 1. При време за удвояване на PSA над 10-12 месеца клиницистите трябва да обсъждат наблюдение, без препоръчване на спасително лъчелечение при нива на PSA &lt; 10 ng/mL след лъчелечение и PSA &lt; 5 ng/mL след радикална простатектомия [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 3. При биохимична прогресия след радикална простатектомия клиницистите трябва да препоръчват едновременна андроген-потискаща терапия със спасително лъчелечение при пациенти с pT2-T3 или pT4a, G ≥ 4, ако PSA е ≥ 0.2-0.4 ng/mL при започване на спасително лъчелечение [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
<p><b>СЛАБА</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 1. След проведено дефинитивно перкутанно лъчелечение при селектирани болни с биохимична прогресия (PSA ≥ плюс 2 ng/mL от PSA-надир), локализиран простатен карцином и с хистологично доказан локален рецидив клиницистите биха могли да обсъждат спасителна радикална простатектомия (след биопсия) или брахитерапия, ако началното заболяване е било T1-T2, PSA &lt; 10 ng/mL, Nx-N0 и очакваната продължителност на живот е над 10 години [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 2. При решение за спасително лъчелечение клиницистите биха могли да обсъждат прилагане на образни методи (магнитнорезонансна томография на малък таз) и <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT за избор на клиничен мишенен обем за лъчелечение (локален рецидив или олигометастази) [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При поява на биохимична прогресия след радикална простатектомия локално спасително перкутанно лъчелечение по техника на модулирано по интензитет лъчелечение се провежда с доза 64 Gy или екстракраниална радиохирургия с единична доза над 5 Gy (виж Раздел 9.4) преди нивото на PSA да надвиши 0.5 ng/mL.</i></li> <li>■ <i>След установяване на биохимичен рецидив решението за вида на спасителното лъчелечение се определя с помощта на образни методи за откриване на морфологичен субстрат: компютър-томография, костна сцинтиграфия, мултипараметрична магнитнорезонансна томография и/или <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT.</i></li> </ul>

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Danielson B, Saad F, So A, et al. Management algorithms for prostate-specific antigen progression in prostate cancer: Biochemical recurrence after definitive therapy and progression to non-metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2019; doi: 10.5489/auaj.5600
2. American Urological Association. Clinically Localized Prostate Cancer: AUA/ASTRO/SUO Guideline; 2017. Available at: [www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-\(aua-astro/suo-guideline-2017\)](http://www.auanet.org/guidelines/clinically-localized-prostate-cancer-new-(aua-astro/suo-guideline-2017))
3. Roach M, Hanks G, Thames H, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-674
4. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU Guidelines: Prostate Cancer; 2018. Available at: <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/>
5. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, et al. EAU – ESTRO – SIOG Guidelines on Prostate Cancer, EAU–ESTRO–SIOG, 2016
6. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Prostate Cancer. Version 2.2018 – March 8, 2018. Available at: [https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostatepdf](https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostatepdf)
7. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, et al. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26: v69-v77
8. Gillissen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73: 178-211
9. Cotter SE, Chen MH, Moul JW, et al. Salvage radiation in men after prostate-specific antigen failure and the risk of death. *Cancer* 2011; 117 (17): 3925-3932
10. Canadian Cancer Society's Advisory Committee on Cancer Statistics. Canadian Cancer Statistics 2017. Toronto, ON: Canadian Cancer Society 2017. Available at: <http://www.cancer.ca/~media/cancer.ca/CW/publications/Canadian%20Cancer%20Statistics/Canadian-Cancer-Statistics-2017-EN.pdf>
11. Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, et al. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: A review. *Urol Int* 2018; 100: 251-262
12. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015; 193: 491-499
13. Clinical Management: a Program in Evidence-Based Care Systematic Review and Clinical Practice Guideline. *Clin Oncol* 2017; 29: 711-717
14. Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline: Prostate Cancer GU-004; 2015. Available at: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu004-prostate.pdf>
15. Catton C, Joshua A. Princess Margaret Cancer Centre Clinical Practice Guidelines: Prostate Cancer; 2015. Available at: [http://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Health\\_Professionals/Programs\\_Departments/Genitourinary\\_GU/Documents/CPG\\_GU\\_Prostatepdf](http://www.uhn.ca/PrincessMargaret/Health_Professionals/Programs_Departments/Genitourinary_GU/Documents/CPG_GU_Prostatepdf)
16. National Clinical Effectiveness Committee (Ireland). National Clinical Guideline for the Diagnosis, Staging and Treatment of Prostate Cancer; 2015. Available at: <https://www.hse.ie/eng/services/list/5/cancer/profinfo/guidelines/prostate/prostateguidelinepdf>
17. Ghadjar P, Hayoz S, Bernhard J. Impact of dose intensified salvage radiation therapy on urinary continence recovery after radical prostatectomy: Results of the randomized trial SAKK 09/10. *Radiother Oncol* 2018; 126 (2): 257-262
18. Gandaglia G, Fossati NR, Karnes J, et al. Use of concomitant androgen deprivation therapy in patients treated with early salvage radiotherapy for biochemical recurrence after radical prostatectomy: Long-term results from a Large, Multi-institutional Series. *Eur Urol* 2018; 73 (4): 512-518

19. Carrie Ch, Hasbini A, Laroche G, et al. Salvage radiotherapy with or without short-term hormone therapy for rising prostate-specific antigen concentration after radical prostatectomy (GETUG-AFU 16): A randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (6): 747-756
20. Vale CL, Brihoum M, Chabaud S, et al. Adjuvant or salvage radiotherapy for the treatment of localised prostate cancer? A prospectively planned aggregate data meta-analysis. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): LBA48\_PR
21. Parker Ch, Clarke N, Cook A, et al. Timing of radiotherapy (RT) after radical prostatectomy (RP): first results from the RADICALS RT randomised controlled trial (RCT) [NCT00541047]. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): LBA49\_PR

## 6 Системна лекарствена терапия





## 6

## СИСТЕМНА ЛЕКАРСТВЕНА ТЕРАПИЯ

**6.1. ХОРМОНОТЕРАПИЯ****6.1.1. Неoadювантна хормонотерапия преди дефинитивно лечение***Ася Консулова***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Неoadювантна хормонотерапия (андроген-потискаща терапия, АПТ) подобрява ли клиничните и патологични резултати от последваща радикална простатектомия (РП) при пациенти с локализиран висок риск простатен карцином (ПК)?

**PICO 2.** Неoadювантна АПТ подобрява ли клиничните резултати от последващо дефинитивно лъчелечение (ДЛЛ) при пациенти с локализиран висок риск ПК?

**PICO 3.** Неoadювантна АПТ преди дефинитивно лъчелечение с GnRH-антагонисти (*degarelix*) и с GnRH-агонисти (LHRH-агонисти) демонстрира ли сравнима ефективност на онкологичните резултати?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА**

**PICO 1.** Данни от систематичен и метаанализ на 10 рандомизирани фаза III клинични проучвания показват, че неoadювантна хормонотерапия (АПТ) преди РП при пациенти с висок риск локализиран ПК не води до

значимо подобряване в клиничните показатели като преживяемост без биохимична прогресия (ПББП) (RR 1.04; 95%CI 0.93-1.16,  $p = 0.48$ ) и обща преживяемост (ОП) (RR 1.00; 95%CI 0.97-1.04,  $p = 0.95$ ).<sup>1</sup> Подобряват се па-

тологичните показатели, като достоверно се намалява броят на позитивни резекционни линии (RR 0.49; 95%CI 0.42-0.56,  $p < 0.00001$ ), ангажиране на простатна капсула (RR 1.63; 95%CI 1.37-1.95,  $p < 0.0001$ ) и лимфогенна дисеминация (RR 0.49; 95%CI 0.42-0.56,  $p < 0.02$ ).

Друг метаанализ на 15 рандомизирани проучвания докладва сходни данни. В 5 от тях се анализира ОП, която се удължава от неoadювантна АРТ при пациенти с умерен и междинен риск ПК (OR 1.51; 95%CI 1.22-1.87,  $p = 0.0002$ ); в едно от проучванията са включени пациенти, при които след неoadювантна АРТ е провеждано ДЛЛ, а не РП.<sup>2</sup> Анализът съобщава за намаляване на честотата на позитивни хирургични граници (OR 0.30; 95%CI 0.24-0.38,  $p < 0.00001$ ), удължаване на ПББП (OR 1.95; 95%CI 1.13-3.39,  $p = 0.02$ ), но липсва значима разлика в преживяемостта без болест (ПББ) (OR 1.52; 95%CI 0.90-2.59,  $p = 0.12$ ) при значима хетерогенност на данните.

Данни от друг анализ на 7 рандомизирани клинични проучвания показва, че неoadювантна АРТ преди РП при пациенти с локализиран висок риск ПК не води до значимо подобряване в клиничните показатели, като преживяемост, брой на позитивни резекционни линии, ангажиране на простатна капсула; статистически незначимо се намалява степента на лимфогенна дисеминация.<sup>3</sup>

**РІСО 2.** Данни от систематичен и метаанализ на 4 фаза III рандомизирани клинични проучвания при 1865 пациенти с неметастатичен локализиран или локално авансирал междинен или висок риск ПК (T1-4 N0-1, оценка по *Gleason*  $\geq 7$ ) показват, че НХТ преди ДЛЛ подобрява достоверно ПББ (RR 1.46; 95%CI 1.24-1.71,  $p < 0.00001$ ) и ПББП (RR 1.59; 95%CI 1.00-2.55,  $p = 0.05$ ).<sup>1</sup>

Тези резултати се потвърждават и от друг метаанализ, като полза от НХТ се регистрира във всички подгрупи, но най-значима е в подгрупата с висок риск.<sup>2</sup> При 5-годишно проследяване и сравнение на краткосрочна (3 месеца) спрямо дългосрочна (6-8 месеца) НХТ в анализ на две проучвания не се подобрява ПББП (RR 0.94; 95%CI 0.76-1.15), но продължително приложение (8 месеца) подобрява ПББ при пациенти с висок риск (71% срещу 42%,  $p = 0.01$ ).<sup>4</sup>

**РІСО 3.** Данни от метаанализ на 5 рандомизирани фаза III клинични проучвания при 720 пациенти с неметастатичен висок риск ПК показват, че неoadювантна АРТ преди ДЛЛ с GnRH-антагонисти (*degarelix*) води до достоверно удължаване на времето до прогресия на PSA (HR 0.664; 95%CI 0.385-1.146) в сравнение с GnRH-агонисти (*dosorelin*).<sup>5</sup> По-бързо и по-често се постига снижение на PSA под 4 ng/mL на 28-и ден (59% срещу 34%,  $p < 0.0001$ ) и съотношението се запазва и след една година. И двата кастра-

ционни препаратите водят до намаляване на обема на простатата след 3-месечно приложение, което е предпоставка за ефект от НХТ преди ДЛЛ. Приложението на антиандроген при всички пациенти е краткотрайно (преди

или само в началото на химична кастрация) с цел намаляване на синдрома на резкия спад на тестостерон и не е провеждана максимална андрогенна блокада.

### ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

#### СИЛНА

- PICO 1. Преди радикална простатектомия на клиницистите не се препоръчва рутинно приложение на самостоятелна неoadювантна андроген-потискаща терапия [високо качество на доказателства].
- PICO 2. При локално авансирал (cT3-4 N0 M0) и/или при висок- и много висок риск простатен карцином, кандидат за дефинитивно перкутанно лъчелечение, клиницистите трябва да обсъждат приложение на неoadювантна андроген-потискаща терапия с продължение от 6 до 8 месеца [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. Като лекарствена група на избор за неoadювантна андроген-потискаща терапия на клиницистите се препоръчва LHRH-антагонист пред LHRH-агонист [умерено качество на доказателства].



- *Самостоятелна неoadювантна андроген-потискаща терапия преди радикална простатектомия не удължава общата преживяемост и преживяемостта без прогресия, а само променя простатната морфология, поради което не се прилага рутинно.*
- *Пациенти с локализиран много висок риск локално авансирал простатен карцином (cT3b-T4 N0 и T<sub>всяко</sub> N1) трябва да бъдат информирани за необходимост от комбинирана терапия.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Shelley M, Kumar S, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 35 (1): 9-17
2. Hu J, Xu H, Zhu W, et al. Neo-adjuvant hormone therapy for non-metastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis of 5,194 patients. *World J Surg Oncol* 2015; 13: 73
3. Scolieri MJ, Altman A, Resnick MI. Neoadjuvant hormonal ablative therapy before radical prostatectomy: A review. Is it indicated? *J Urol* 2000; 164: 1465-1472
4. Crook J, Ludgate C, Malone S, et al. Final report of multicenter canadian phase III randomized trial of 3 versus 8 months of neoadjuvant androgen deprivation therapy before conventional-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73 (2): 327-333
5. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, et al. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Med (United States)* 2016; 95 (27): 3845

6.1.2. Адювантна хормонотерапия след радикално лечение

Ася Консулова

**ФОРМУЛИРАНЕ НА ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Адювантна андроген-потискаща терапия (АПТ) води ли до подобряване на онкологичните резултати при пациенти с локализиран висок и много висок риск или локално авансирал простатен карцином (ПК) след радикална простатектомия (РП)?

**PICO 2.** Адювантна АПТ води ли до подобряване на преживяемостта при пациенти с локализиран междинен, висок и много висок риск и локално авансирал ПК след дефинитивно лъчелечение (ДЛЛ)?

**PICO 3.** Каква е оптималната продължителност на адювантна АПТ след лъчелечение според степен на риск?

**PICO 4.** Интермитентна адювантна АПТ подобрява ли онкологичните резултати спрямо продължителна след РП и позитивни хирургични граници или след ДЛЛ?

**PICO 5.** Кои клинични фактори и туморни характеристики при ПК след РП притежават независима прогностична стойност за онкологични резултати?

**ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА**

**PICO 1.** Метаанализ на 2 рандомизирани клинични проучвания<sup>1,2</sup> оценява ефекта на адювантната АПТ след РП<sup>3</sup>. Пет- и десетгодишната преживяемост без болест (ПББ) след РП се подобрява (съотв. OR 3.73; 95%CI 2.30-6.03,  $p < 0.00001$  и OR 2.06; 95%CI 1.34-3.15,  $p = 0.0009$ ).<sup>3</sup> Не се регистрира обаче подобряване нито на 5- (OR 1.5; 95%CI 0.79-2.84,  $p = 0.35$ ), нито на 10-годишната ОП.<sup>3</sup>

В друг анализ при 98 пациенти с нодално позитивна неметастатична болест, лекувани чрез РП, адювантна АПТ с *goserelin* снижава риска от рецидив при 7.1-годишно проследяване (HR 12.2; 95%CI 5.1-29.1,  $p < 0.001$ ).<sup>2</sup>

**PICO 2.** Метаанализ на 4 рандомизирани клинични проучвания върху 2844 пациенти оценява ефекта на адювантна АПТ по време и след ДЛЛ, като води до подобрене на ОП след 5- и 10-годишно проследяване (съотв.

OR 1.46; 95%CI 1.17-1.83,  $p = 0.0009$  и OR 1.44; 95%CI 1.13-1.84,  $p = 0.0009$ ).<sup>3</sup> Налице е подобрение на ПББ след 5-годишно проследяване (OR 2.53; 95%CI 2.05-3.12,  $p < 0.00001$ ), което определя адювантната АПТ не само като метод за локален контрол, но и предоставя данни за удължаване на преживяемостта.<sup>3</sup>

Систематичен анализ на 77 проспективни проучвания потвърждава, че добавянето на АПТ преди, по време на и до 3 години след ДЛЛ при пациенти с висок или много висок риск локализиран или локално авансирал ПК удължава ПББ, преживяемостта без биохимична прогресия (ПББП) и ОП.<sup>4</sup>

**РІСО 3.** Систематичен анализ на 6 рандомизирани клинични проучвания сравнява данни за полза от по-продължителна адювантна АПТ (> 12 месеца) спрямо кратка (< 12 месеца) след ДЛЛ при пациенти със среден и висок риск нематастатичен ПК.<sup>5</sup> Обобщени данни потвърждават полза от продължителна адювантна АПТ при пациенти с междинен и висок риск, което води до удължаване на ПББ (HR 0.74; 95%CI 0.62-0.89), както и на ОП (HR 0.84; 95%CI 0.74-0.96) при приемлива токсичност и липса на покачване на риск от сърдечно-съдови събития. При висок риск локализиран ПК удължената (36-месечна) АПТ не подобрява значимо ОП спрямо 18-месечна (HR 0.87; 95%CI 0.64-1.18), но тези резултати показват тенденция за полза от продължителна (36 месечна) АПТ, която не е еквивалент на 18-месечната и значително надвишава ползата за удължаване на ОП (HR 1.15; 95% CI

0.85-1.56,  $p = 0.4$ ). При директно сравнение между 6-месечна и 36-месечна АПТ след ДЛЛ за локално авансирал ПК 5-годишната обща смъртност и смъртността от ПК са достоверно по-високи при краткосрочна АПТ (HR 1.71; 95%CI 1.14-2.57,  $p = 0.002$ ), като при 5-годишно проследяване не се регистрира промяна в нивата на смърт от причини, несвързани с ПК.<sup>5</sup>

Засега 36-месечна адювантна АПТ след ДЛЛ остава препоръчителна при висок- и много висок риск ПК.<sup>6,7</sup>

**РІСО 4.** Липсват систематичен и метаанализи, както и проспективни изследвания. Ретроспективни данни при пациенти с позитивни хирургични граници без биохимичен рецидив след РП показват съпоставими нива на биохимичен рецидив ( $p = 0.225$ ), преживяемост без рентгенографска прогресия (рПБП) ( $p = 0.896$ ) или без биохимичен рецидив (ПББР) ( $p = 0.284$ ) при приложение на интермитентна адювантна АПТ с 50 mg *bicalutamide* срещу максимална андрогенна блокада (МАБ) (*bicalutamide* + LHRH-агонист или антагонист).<sup>10</sup> Честотата на странични реакции, както и тяхната тежест, е по-малка в групата с интермитентна АПТ спрямо МАБ ( $p < 0.05$ ). Поради липса на висококачествени данни интермитентно приложение на антиандроген не се препоръчва.

Фаза III рандомизирано проучване при пациенти с локално авансирал ПК (сТ3 или сТ4 N0 M0), лекувани след ДЛЛ с едновременна и последваща 14-месечна адювантна АПТ, сравнява продължителна (до общо 5 годи-

ни) срещу интермитентна АПТ.<sup>8</sup> Липсва разлика в нивата на ПББР между двата режима (HR 1.132; 95%CI 0.744-1.722,  $p = 0.5619$ ), но интермитентна адювантна АПТ не постига еднозначни резултати (*non-inferiority* дизайн) спрямо продължителна, поради което в адювантен аспект тя все още не се прилага.<sup>9</sup>

**РІСО 5.** Данни от систематичен и метаанализ на 29 рандомизирани клинични проучвания върху 21683 пациенти идентифицират, че наличие на всеки един от следните 6 показателя води до значимо понижаване на ПББР:

инвазия на семенни мехурчета (HR 1.97; 95%CI 1.79-2.18,  $p < 0.00001$ ), позитивни хирургични граници (HR 1.79; 95%CI 1.562-2.06,  $p < 0.00001$ ), екстракапсулна инвазия (HR 2.03; 95%CI 1.65-2.50,  $p < 0.0001$ ), лимфносъдова инвазия (HR 1.85; 95%CI 1.54-2.22,  $p < 0.00001$ ), метастатични регионални лимфни възли (HR 1.88; 95%CI 1.37-2.60,  $p = 0.0001$ ) и периневрална инвазия (HR 1.59; 95%CI 1.33-1.91,  $p < 0.00001$ ).<sup>11</sup> Всеки един от тези фактори повишава риска от рецидив и може да бъде причина за обсъждане на добавяне на 6-месечна адювантна АПТ и ЛЛ.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- РІСО 1. При нисък риск локализиран простатен карцином (pT2 pN0 cM0) след радикална простатектомия клиницистите не трябва да прилагат адювантна андроген-потискаща терапия [високо качество на доказателства].
- РІСО 1. При неметастатичен нодалнопозитивен простатен карцином след радикална простатектомия клиницистите трябва да прилагат незабавна адювантна андроген-потискаща терапия [умерено качество на доказателства].
- РІСО 2. При локализиран междинен, висок и много висок риск простатен карцином, кандидат за дефинитивно лъчелечение, клиницистите трябва да прилагат адювантна андроген-потискаща терапия преди, по време и след облъчване [високо качество на доказателства].
- РІСО 3. При нисък риск простатен карцином, третиран с дефинитивно лъчелечение, клиницистите не трябва да прилагат адювантна андроген-потискаща терапия [умерено качество на доказателства].

**СИЛНА**

- PICO 3. При междинен риск простатен карцином, кандидат за дефинитивно лъчелечение, клиницистите трябва да прилагат 6-12 месечна адювантна андроген-потискаща терапия преди, по време и след облъчване [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При локализиран висок и много висок риск и локално авансирал простатен карцином, кандидат за дефинитивно лъчелечение, клиницистите трябва да прилагат неоадювантна, едновременна и адювантна андроген-потискаща терапия до три години [високо качество на доказателства].
- PICO 4-5. При локализиран висок и много висок риск простатен карцином, третиран с дефинитивно лъчелечение, и след радикална простатектомия с рискови патологични фактори (позитивни резекционни линии, лимфносъдова или перинеурална инвазия), клиницистите не трябва да прилагат интермитентна адювантна андроген-потискаща терапия, а продължителна незабавна адювантна андроген-потискаща терапия [умерено качество на доказателства].



- *При нисък риск простатен карцином не се препоръчва добавяне на андроген-потискаща терапия преди, по време и след лъчелечение.*
- *Изборът на андроген-потискаща терапия след радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение задължително трябва да се обсъжда от мултидисциплинарен екип.*

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Wirth MP, Weissbach L, Marx FJ, et al. Prospective randomized trial comparing flutamide as adjuvant treatment versus observation after radical prostatectomy for locally advanced, lymph node-negative prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 267-270
2. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 341 (24): 1781-1788



- Shelley M, Kumar S, Harrison C, et al. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 35 (1): 9-17
- Tosco L, Briganti A, D'amico AV, et al. Systematic Review of systemic therapies and therapeutic combinations with local treatments for high-risk localized prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 75 (1): 44-60
- Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360 (24): 2516-2527
- Leal F, de Figueiredo MAN, Sasse AD. Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol* 2015; 41 (3): 425-434
- Nabid A, Carrier N, Martin AG, et al. Duration of androgen deprivation therapy in high-risk prostate cancer: A randomized phase III trial. *Eur Urol* 2018; 74 (4): 432-441
- Yamanaka H, Ito K, Naito S, et al. Effectiveness of adjuvant intermittent endocrine therapy following neoadjuvant endocrine therapy and external beam radiation therapy in men with locally advanced prostate cancer. *Prostate* 2005; 63 (1): 56-64
- Ito K, Suzuki K, Yamanaka H. 677 Oncological outcomes in patients with locally advanced prostate cancer treated with neoadjuvant endocrine and external beam radiation therapy followed by adjuvant continuous/intermittent endocrine therapy in an open-label, randomized, phase III trial. *Eur Urol Suppl* 2016; 15 (3): e677
- Choi K, Lee S, Hong Y, Park D. Intermittent, low-dose, antiandrogen monotherapy as an alternative therapeutic option for patients with positive surgical margins after radical prostatectomy. *Asian J Androl* 2018; 20 (3): 270-275
- Liu H, Zhou H, Yan L, et al. Prognostic significance of six clinicopathological features for biochemical recurrence after radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018; 9 (63): 32238-3249

### 6.1.3. Хормонотерапия при биохимична прогресия след лечение

Желязко Арабаджиев

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Кои клинични фактори и туморни характеристики при биохимична прогресия (БХП) на простатен карцином (ПК) (след радикална простатектомия) притежават независима прогностична стойност за онкологични резултати?

**PICO 2.** Кои лекарствени стратегии при БХП на ПК (след радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение) осигуряват оптимална полза за преживяемост?

**PICO 3.** Андроген-потискаща терапия (АПТ) с GnRH-антагонисти и с GnRH-агонисти (LHRH-агонисти) демонстрира ли сравнима ефективност на онкологичните резултати?

**PICO 4.** Интермитентна АПТ при БХП сравнима ли е с непрекъснатата АПТ по отношение на преживяемост и качество на живот?

**PICO 5.** Комбиниране на АПТ със спасително лъчелечение (СЛЛ) при БХП на ПК подобрява ли терапевтичната полза за преживяемост?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В три систематични и метаанализа се дефинират клиничните фактори и туморни характеристики, които могат да служат като предиктивни фактори при възникване на БХП. Установено е, че възникването на БХП се свързва с по-лоша преживяемост, главно при пациенти със кратко време на удвояване на PSA (PSA-DT) и висока оценка по *Gleason* след радикална простатектомия (РП) или със интервал до възникване на БХП след

дефинитивно лъчелечение (ДЛЛ) и висока оценка по *Gleason* от биопсия.<sup>1</sup> Друг систематичен анализ на комбинирани резултатите от 29 проучвания върху 21683 пациенти установява, че инфилтрация в семенните мехурчета (SVI), екстракапсулно разпространение (ECE), позитивни резекционни линии (PSM), периневрална инвазия (PNI), ангажиране на лимфни възли (LNI) или лимфоваскуларна инвазия (LVI) могат достоверно да предскажат ви-

сокорискова болест (HR 1.59-2.03,  $p \leq 0.0001$ ).<sup>2</sup> Трети систематичен анализ отбелязва, че кратко PSA-DT (най-често < 6 месеца), оценка по Gleason  $\geq 8$ , инвазия в семенни мехурчета (pT3b) и позитивни лимфни възли изглеждат са главни фактори, свързани с метастазиране на болестта и смъртност от ПК.<sup>3</sup> И трите систематични анализа отчитат достоверно предиктивно значение на оценка по Gleason, PSA-DT, както и на първоначални характеристиките на тумора, като резекционни линии, ангажиране на лимфни възли, перинеурална и лимфоваскуларна инвазия за възникването на БХП.

**PICO 2.** В един систематичен анализ са разгледани лекарствени стратегии след РП или ДЛЛ, осигуряващи отпимална полза за преживяемост.<sup>4</sup> Авторите провеждат анализ на публикации по темата в PubMed, направени за периода 2015-2017 г. . Оценена е ролята на спасителна АПТ при БХР след РП или РЛЛ. Рецив, следващ РП, потенциално може да бъде контролиран със спасителна АПТ, въпреки че данни, подкрепящи тази теза, са от ретроспективни проучвания. Благоприятен ефект е наблюдаван в група с висок риск, която може да бъде дефинирана като кратко PSA-DT и/или определени туморни характеристики. В клинично изпитване PR-7 на National Cancer Institute of Canada за пациент с БХР и стадий M0 се доказва, че по отношение на обща преживяемост (ОП) интермитентно приложение на АПТ в сравнение с продължителна блокада не е малощенно и корелира с ползи по отношение на качество на живот (КЖ). В обсервационно проуч-

ване със смесена група пациенти с БХР, провели РП (69%) или ДЛЛ (31%), е сравнявана незабавна (стартирала в рамките на 3 месеца от рецидив на PSA) с отложена АПТ (стартирала две или повече години след рецидив на PSA или с представяне на метастази, симптоми или кратко PSA-DT). Не се установява разлика по отношение на 5- и 10-годишна преживяемост между двете стратегии.

Авторите на систематичния анализ заключават, че рецив след РП потенциално може да бъде контролиран със спасителна АПТ, въпреки че данни, подкрепящи тази теза, са от ретроспективни проучвания. По отношение на времето за започване на АПТ авторите заключават, че АПТ вероятно е по-ефективна, когато се прилага преди пациентите да достигнат критериите за БХР, но данните са от единични клинични проучвания.

**PICO 3.** В систематичен и метаанализ се сравняват резултати от лечение на авансирал ПК с *degarelix* (GnRH-антагонисти) и GnRH (LHRH)-агонисти.<sup>5</sup> Използвани са само данни от проучвания, които директно или проспективно анализират двете лечения в една и съща пациентска популация (фаза III рандомизирани изпитвания), общо 5 на брой. Периодът на проследяване не надхвърлял 364 дни. Този метаанализ и обзор включва общо 1719 мъже, 1061 от които са рандомизирани за *degarelix* срещу 658 – за LHRH-агонисти. Резултатите показват, че и двете лечения постигат кастрационни нива на тестостерон до 364-и ден. В първите 28 дни лекуваните

с *degarelix* пациенти постигат кастрационни нива в по-висок процент. Не са наблюдавани значими разлики за нивата на PSA. И в двете групи нежеланите лекарствени реакции са леки до умерени и пациентите, отпаднали от лечение поради това, са съизмерими по брой. Симптоми от долни пикочни пътища са достоверно редуцирани в групата с *degarelix*, докато намаление на простатен обем е регистриран еднакво в двете групи. Оценката на онкологичния ефект от приложение на *degarelix* е силно затруднено поради 12-месечен период на проследяване; резултатите представят главно ефекта върху прогресията на PSA и е постигнат достоверно по-удължен интервал без прогресия на PSA в сравнение с LHRH-агонисти.

**PICO 4.** В три систематични анализа се дискутира ползата на интермитентна в сравнение с постоянна АПТ за пациенти с авансирал ПК по отношение на ОП и КнЖ. Един систематичен анализ разглежда 22 статии от 15 клинични изпитвания (6856 пациенти), публикувани между 2000 г. и 2013 г., и заключава, че липсва сигнификантна разлика между интермитентна и постоянна АПТ по отношение на ОП (HR 1.02, 95%CI 0.93-1.11; 8 проучвания, 5352 пациенти), карцином-специфична преживяемост (КСП) (HR 1.02, 95%CI 0.87-1.19; 5 проучвания, 3613 пациенти) и преживяемост без прогресия (ПБП) (HR 0.94, 95%CI, 0.84-1.05; 4 проучвания, 1774 пациенти).<sup>6</sup> Друг систематичен анализ интерпретира резултати от клинични изпитвания (JPR.7, SEUG 9401, SEUG 9901, TAP 22, Finn Prostate, TULP и SWOG 9346) и заключава, че ин-

термитентна вероятно е ефикасна колкото постоянна АПТ, особено при пациенти с нисък туморен товар.<sup>7</sup> Пациенти, които биха имали по-голяма полза от интермитентна АДТ, са тези, които са постигнали PSA < 4 ng/mL през 5-7-месечния период на въвеждане на терапията, с лоша поносимост към постоянна АПТ, с липса на метастатична болест или с метастази, ограничени в лимфни възли, с локално авансирала болест, възрастни, с оценка по *Gleason* > 7 и с по-дълго PSA-DT. В трети систематичен анализ са интерпретирани 10 клинични изпитвания, от които 7 предоставят резултати от рандомизирани 4675 пациенти на интермитентна срещу постоянна АПТ.<sup>8</sup> Резултатът показва, че интермитентна АПТ е ефективно алтернативно поведение за хормонална депривация, предоставящо няколко потенциални ползи по отношение КнЖ и финансова ефективност (цена-полза).

**PICO 5.** В систематичен анализ, посветен на комбиниране на АПТ със СЛЛ, авторите анализират резултати от 2 рандомизирани клинични изпитвания при пациенти с авансирал ПК.<sup>9</sup> Полза по отношение на ОП от добавяне на АПТ е установена в едно от проучванията, но ограничено до случаи с проследяване повече от 10 години, изходни нива (преди старт на СЛЛ) на PSA  $\geq$  0.7 ng/mL или описани по-висока оценка по *Gleason* или позитивни резекционни линии. И двете проучвания демонстрират полза от добавянето на АПТ при мъже с по-високи нива на PSA преди СЛТ. Идентифицират се три прогностични фактора: нива на PSA преди СЛТ, оценка по *Gleason* и статус на резекционни линии.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- PICO 1. При биохимична прогресия след радикална простатектомия или дефинитивно лъчелечение клиницистите трябва да оценяват следните прогностични фактори/маркери: оценка по *Gleason*, време на удвояване на PSA и първоначални характеристики на тумора (резекционни линии, ангажиране на лимфни възли, перинеурална и лимфоваскуларна изнвазия) [високо качество на доказателства].
- PICO 2. При биохимична прогресия след дефинитивно лъчелечение клиницистите трябва да прилагат самостоятелна андроген-потискаща терапия, а след радикална простатектомия – при селектирани пациенти с висок риск (кратко време на удвояване на PSA и/или определени туморни характеристики) [ниско качество на доказателства].
- PICO 3. За андроген-потискаща терапия при биохимична прогресия клиницистите трябва да използват с еднаква ефективност LHRH-агонисти или LHRH-антагонисти, с превъзходство на LHRH-антагонисти по отношение на интервал без PSA-прогресия [умерено качество на доказателства].
- PICO 4. При избрани пациенти (нисък туморен товар) с биохимична прогресия клиницистите трябва да обсъждат интермитентна андроген-потискаща терапия като алтарнатива на непрекъснатата с цел по-добро качество на живот и по висока рентабилност [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. При избрани пациенти с биохимична прогресия (нива на PSA  $\geq 0.7$  ng/mL) клиницистите трябва да обсъждат добавяне на андроген-потискаща терапия към спасително лъчелечение с цел подобряване на преживяемостта [умерено качество на доказателства].



- След проведено радикално лечение при всеки пациент с покачващи се стойности на PSA е необходимо да се дефинира наличие или отсъствие на биохимична прогресия на болестта въз основа на следните критерии: (1) след радикална простатектомия – PSA > 0.2 ng/mL (на 3-6-и месеци); (2) след дефинитивно лъчелечение – покачване на PSA с  $\geq 2$  ng/mL над надира (на 12-18-и месеци).
- При доказване на биохимична прогресия е необходимо индивидуално определяне на терапевтично поведение при всеки пациент.
- Критериите за интермитентна андроген-потискаща терапия са следните:
  - пациенти, които достигат PSA < 4 ng/mL по време на 5-7-месечен индукционен период;
  - пациенти с лоша поносимост към непрекъснатата андроген-потискаща терапия;
  - случаи с нематастатична болест или с метастази, ограничени до лимфни възли (локално авансирала болест), или по-възрастни пациенти;
  - оценка по Gleason < 7;
  - по-дълго време за удвояване на PSA.
- Индукционният цикъл при интермитентна андроген-потискаща терапия не трябва да бъде по-дълъг от 9 месеца, в противен случай е малко вероятно възстановяване на нормални нива на тестостерон.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2018; doi: 10.1016/j.eururo.2018.10.011
2. Liu H, Zhou H, Yan L, et al. Prognostic significance of six clinicopathological features for biochemical recurrence after radical prostatectomy: A systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2018; 9: 32238-32249

3. Tourinho-Barbosa R, Srougi V, Nunes-Silva V, et al. Biochemical recurrence after radical prostatectomy: What does it mean? *Int Braz J Urol* 2018; 44 (1): 14-21
4. Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, et al. Management of biochemical recurrence after primary curative treatment for prostate cancer: A review. *Urol Int* 2018; 100: 251-262
5. Sciarra A, Fasulo A, Ciardi A, Petrangeli E. A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials with degarelix versus gonadotropin-releasing hormone agonists for advanced prostate cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (27): e3845
6. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1 (9): 1261-1269
7. Abrahamsson P-A. Intermittent androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer: Connecting the dots. *Asian J Urol* 2017; 4 (4) 208-222
8. Kratiras Z, Konstantinidis C, Skriapas K, et al. A review of continuous vs intermittent androgen deprivation therapy: Redefining the gold standard in the treatment of advanced prostate cancer. Myths, facts and new data on a "perpetual dispute" I. *Int Braz J Urol* 2014; 40 (1): doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.01.02>
9. Spratt DE, Dess RT, Zumsteg ZS, et al. A systematic review and framework for the use of hormone therapy with salvage radiation therapy for recurrent prostate cancer. *Eur Urol* 2018; 73 (2): 156-165

**6.2. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ ХОРМОНОЧУВСТВИТЕЛНА МЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ**

*Радослав Мангалджиев*

**ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Ранно системно лечение при метастатичен хормоночувствителен простатен карцином (мХЧПК) има ли полза за преживяемост и качество на живот?

**PICO 2.** Съществува ли разлика между хирургична и медикаментозна кастрация или монотерапия с антиандрогени (АА) по отношение на време до прогресия, преживяемост и качество на живот?

**PICO 3.** Максимална андроген-потискаща терапия (АПТ) при мХЧПК сравнима ли е със самостоятелна АПТ по отношение на преживяемост и качество на живот?

**PICO 4.** Интермитентна АПТ при мХЧПК сравнима ли е с непрекъснатата АПТ по отношение на преживяемост и качество на живот?

**PICO 5.** Кои са оптимални лекарствени стратегии при мХЧПК, осигуряващи по-висока ефективност за преживяемост, токсичност и качество на живот?

**PICO 6.** Добавяне на бифосфонати към *docetaxel* при мХЧПК осигурява ли по-висока ефективност за преживяемост и качество на живот?

**PICO 7.** Добавяне на лъчелечение (ЛЛ) на простата към стандартна АПТ при мХЧПК осигурява ли по-висока ефективност за преживяемост и качество на живот?

**PICO 8.** Съществува ли корелация между третиране с АПТ и промяна на костна плътност при пациенти с ХЧПК?

**PICO 9.** Съществува ли корелация между третиране с АПТ и промяна на когнитивна функция, тромбоемболични събития и кардиоваскуларен риск при пациенти с ХЧПК?



### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Липсват систематичен и/или метаанализ. При преглед на данни от четири рандомизирани клинични проучвания (VACURG I и II, MRC и ECOG 7887)<sup>1</sup> пациенти с локално авансирал и метастазирал ПК получават незабавна или отложена АПТ (хирургична или медикаментозна кастрация). При болни с отложено лечение два пъти по-често се регистрира висцерална дисеминация, патологични фрактури, субвезикална обструкция и гръбначномозъчна компресия.<sup>2</sup> Пациенти с метастатична болест, кандидати за отложено лечение, са безсимптомни индивиди, силно желаещи да избегнат странични ефекти, свързани с лечението. Тъй като средната преживяемост е само 42 месеца, в повечето случаи времето без лечение (преди симптомите) е кратко. Изтъква се и риск от развитие на симптоми и дори смърт от ПК преди да се извлече полза от последващо добавяне на хормонално лечение.<sup>3,4</sup> Пациенти с отложено лечение за авансирал ПК трябва да бъдат непосредствено проследяване. Ранна АПТ при метастатична болест води до симптоматичен контрол и удължава времето до прогресия (ВП), но липсват доказателства за удължаване на обща преживяемост (ОП).

**PICO 2.** Метаанализ на 18 рандомизирани проучвания показва, че хирургична и медикаментозна кастрация са с напълно сравнима ефективност както за ВП, така и за ОП.<sup>5</sup> Не съществува високо ниво на доказателства в полза на определен тип АПТ (орхиектомия, LHRH-агонист или LHRH-ан-

тагонист). Изключение са пациенти със заплашваща миелонна компресия, за които двустранна орхиектомия или LHRH-антагонист са предпочитани варианти. Не е установена достоверна разлика за ОП при пациенти, лекувани с агонисти на LHRH, в сравнение с орхиектомия или *diethylstilbestrol* (DES).

Метаанализ на 10 изпитвания с 1908 пациенти не съобщава за статистически значима разлика в ОП между видовете лечения. Двегодишната ОП с LHRH-агонист е еквивалентна на тази при орхиектомия (HR 1.262; 95%CI 0.915-1.386)].<sup>6</sup> Непряко сравнение на три LHRH-агонисти не показва разлика. Когато LHRH-агонисти са сравнени с орхиектомия, статистическите показатели за *leuprolide* са HR 1.0994 и 95%CI 0.207-5.835, за *goserelin* – HR 1.1172 и 95%CI 0.898-1.390 и за *buserelin* – HR 1.1315 и 95%CI 0.533-2.404. Въпреки че DES може да бъде добра алтернатива на LHRH-агонистите и е много по-евтин, употребата му е намаляла поради висока кардиотоксичност. Данните показва по ниска преживяемост от монотерапия с нестероидни АА в сравнение с орхиектомия, DES или LHRH-агонисти. От 8 проучвания, включващи 2717 пациенти, три са установили статистически значима по-ниска ОП при нестероидна АА-монотерапия. Показателят HR спрямо орхиектомия е 1.2158 (95%CI 0.988-1.496) за нестероидни АА в сравнение с 0.9835 (95%CI 0.764-1.267) за DES и 1.1262 (95%CI 0.915-1.386) за

LHRH-агонисти. Метаанализът установява HR в сравнение с орхиектомия – 1.20 (95%CI 0.592-2.433) за стероидния антиандроген *cyproterone*, което предполага, че той не превъзхожда нестероидните АА-и. Две проспективни рандомизирани проучвания сравняват *bicalutamide* (150 mg/дневно) с хирургична или медикаментозна кастрация при локално авансирал или метастатичен ПК; не се препоръчва монотерапия с АА-и (стероидни или нестероидни); в сравнение с кастрация, самостоятелното им приложение води до достоверно по-ниска преживяемост.<sup>6</sup> Авторите заключават, че преживяемостта при терапия с LHRH-агонист и антагонисти е еквивалентна на тази след орхиектомия. Липсват доказателства за разлика в ефективността сред агонистите на LHRH. Преживяемостта може да бъде малко по-ниска, ако се използва монотерапия с нестероиден АА.

**PICO 3.** Метаанализ на 27 рандомизирани проучвания показва тенденция към удължаване на ОП при пациенти с максимална андрогенна блокада (МАБ) ( $p = 0.11$ ).<sup>7</sup> Комбинация с нестероиден АА достоверно снижава риска от смърт с 8% в сравнение със самостоятелна кастрация ( $p = 0.005$ ) и подобрява 5-годишната преживяемост с 2.9%, за разлика от комбинация със стероиден АА, където е налице достоверно увеличаване на риска от смърт с 13% ( $p = 0.04$ ) и снижаване на 5-годишната преживяемост с 2.8%. При авансирал ПК добавяне на АА към АПТ подобрява 5-годишната преживяемост с около 2-3% (според това дали анализът включва или изключва проучвания

с *cyproterone*), но истинският размер на тази полза е около 0-5%. В сравнение със самостоятелна кастрацията, МАБ се свързва с повече нежелани лекарствени реакции (НЛР) (стомашночревни, ендокринна дисфункция) и понижено качество на живот (КнЖ) в сферата на емоционалното функциониране. Засега липсва категорично становище за полза от МАБ при метастатичен ПК.<sup>8</sup> Малката полза в ОП, постигната от МАБ с нестероидни АА-и, има съмнителна клинична полза, като се има предвид добавена токсичност и съпътстващи нарушения в КнЖ. Комбинирано лечение с *flutamide* или *nilutamide* не трябва да се прилага рутинно при пациенти с метастатичен ПК извън блокиране на т.нар. феномен на „пламване“ (flare-up) при старт на лечение с LHRH-агонист.<sup>9</sup>

**PICO 4.** Систематичен и метаанализ на 15 изпитвания върху 6856 пациенти показва, че липсва значима разлика между интермитентна (иАПТ) и непрекъсната (нАПТ) за ОП (HR 1.02; 95%CI 0.93-1.11); в 8 проучвания с 5352 пациенти се отчита карцином-специфична преживяемост (КСП) с HR 1.02 и 95%CI 0.87-1.19; в 5 проучвания с 3613 пациенти се отчита ПБП с HR 0.94 и 95%CI 0.84-1.05. Повечето проучвания демонстрират подобрене във физическото и сексуалното функциониране с интермитентна терапия. Интермитентна АПТ не е по-лоша от пАПТ по отношение на ОП. Формулирана е хипотеза, че времето до поява на андрогенна резистентност се увеличава трикратно при иАПТ.

Друг систематичен анализ на 19 фаза II проучвания потвърждават извода, че иАПТ е еднакво ефективна с нАПТ и редуцира честотата на нежелана токсичност.<sup>12</sup>

Резултати от първото фаза III рандомизирано клинично проучване (S9346/INT-0162), сравняващо нАПТ с иАПТ при пациенти с метастатичен ПК, показват, че при разпространена метастатична болест иАПТ е не по-малко ефективна от нАПТ (HR 0.96). От общо 3040 скринирани пациенти само 1535 отговарят на критериите за включване; това подчертава, че само 50% от пациентите с M1b могат да бъдат кандидати за иАПТ. Пациенти с минимална метастатична болест, получавали иАПТ, имат средна ОП с две години по-ниска, което превръща нАПТ в препоръчителен терапевтичен подход.<sup>13</sup>

Последни проучвания потвърждават, че иАПТ е ефективен алтернативен подход, предоставящ едновременно няколко потенциални ползи по отношение на КнЖ и ефективност на разходите. При неметастатичен и авансирал ПК може да се използва иАПТ като стандартно лечение, докато при мХЧПК ролята ѝ все още остава неясна.<sup>14</sup> Накратко, иАПТ изглежда също толкова ефективна, колкото и нАПТ, демонстрирайки предимства по отношение на КнЖ, особено при възстановяване на сексуална потентност. Въпреки това, все още липсват достатъчно данни, за да се определи дали иАПТ има потенциал да предотврати или преустанови дългосрочните ус-

ложнения, свързани с АПТ. Групата пациенти, които биха имали най-голяма полза от иАПТ, все още предстои да бъде дефинирана.<sup>15</sup>

**РІСО 5.** Систематичен анализ идентифицира 3 проучвания с 2261 пациенти, получаващи или самостоятелна АПТ, или таксан-базирана химиотерапия (ХТ) на триседмични интервали за 6 или 9 цикъла в допълнение към АПТ.<sup>16</sup> Ранното лечение с таксан-базирана ХТ в допълнение към АПТ вероятно снижава смъртността от всякаква причина в сравнение със самостоятелна АПТ (HR 0.77; 95%CI 0.68-0.87).

В проучване с 375 участници добавянето на ХТ към АПТ увеличава честотата на нежеланите събития от *степен* 3 до 5 в сравнение със самостоятелна АПТ (RR 2.98; 95%CI 2.19-4.04). Ранна таксан-базирана ХТ в допълнение към АПТ вероятно намалява риска от карцином-специфична смърт (КСС) (RR 0.79; 95%CI 0.70-0.89) и намалява прогресията на болестта (HR 0.63; 95%CI 0.56-0.71). Авторите заключават, че рано (в рамките на 120 дни от началото на АПТ) включване на таксан-базирана ХТ при мХЧПК вероятно удължава ОП и КСП, забавя прогресията, но реализира повишена токсичност.

В систематичен и метаанализ<sup>17</sup> на 6 проучвания с 6204 пациенти ефектите върху ОП са в съответствие със сравнение на самостоятелна АПТ срещу *abiraterone acetate + prednisone* (HR 0.61; 95%CI 0.53-0.71), *docetaxel* (HR 0.77; 95%CI 0.68-0.87), *zoledronic acid + celecoxib* (HR 0.78; 95%CI 0.62-

0.97), *zoledronic acid* + *docetaxel* (HR 0.79; 95%CI 0.66-0.94), *celecoxib* (HR 0.94; 95%CI 0.75-1.17) и *zoledronic acid* (HR 0.90; 95%CI 0.79-1.03). Резултатите показват, че *abiraterone acetate* + *prednisone* притежава вероятност да бъде най-ефективно лечение както по отношение на ОП (94% вероятност), така и за ПБП (100% вероятност); *docetaxel* е второто най-добро лечение по отношение на ОП (вероятност 35%). Тези резултати подкрепят използването на *abiraterone acetate* + *prednisone* или *docetaxel* с АПТ при мъже с мХЧПК. Въпреки че *abiraterone acetate* + *prednisone* изглежда е най-ефективно лечение, авторите препоръчват да се има предвид променливите характеристики на проучванията, включените в анализа.

В друг систематичен и метаанализ<sup>18</sup> на 5 проучвания с 6067 пациенти 1181 (19.5%) от болните получават *docetaxel* + АПТ, 1557 (25.7%) получават *abiraterone acetate* + АПТ и 3329 (54.9%) са третирани със самостоятелна АПТ. Статистическият HR за ОП е 0.75 (95%CI 0.63-0.91,  $I^2 = 51\%$ ) в 3 проучвания с 2951 пациенти, третирани с *docetaxel* + АПТ срещу самостоятелна АПТ, и 0.63 (95%CI 0.55-0.72,  $I^2 = 0\%$ ) в 2 проучвания с 3116 пациенти, третирани с *abiraterone acetate* + АПТ срещу самостоятелна АПТ. Непряко сравнение на *abiraterone acetate* + АПТ срещу *docetaxel* + АПТ не демонстрира статистически значима разлика за ОП (HR 0.84; 95%CI 0.67-1.06) и анализите показват сравними резултати (HR 0.83; 95%CI 0.63-1.16). Въпреки липса на достоверност, налице е 89% вероятност *abiraterone acetate* + АПТ

да бъде предпочетена като терапия.

Проведен е систематичен и метаанализ на рандомизирани клинични проучвания, оценяващи ефекти на лечение с *abiraterone acetate* + АПТ срещу *docetaxel* + АПТ върху ОП и преживяемост без рентгенографска прогресия (рПБП) при високорискова или голямообемна болест.<sup>19</sup> Показателят HR за ОП варира от 0.85 до 0.92, като вероятността *abiraterone acetate* + АПТ да бъде по-добър подход от *docetaxel* + АПТ варира между 72% и 87%. За рПБП показателят HR варира между 0.71 и 0.76 (BND 93-97%). Данните за високорискова или голямообемна болест предполагат по-добри резултати за *abiraterone acetate* + АПТ срещу *docetaxel* + АПТ при показатели за ОП – HR 0.84 и за рПБП – HR 0.73. Подходът с *abiraterone acetate* + АПТ показва подобро КнЖ в сравнение с *docetaxel* + АПТ при едногодишна терапия, като резултатите са по-изразени след трети месец. Анализът показва, че комбинацията *abiraterone acetate* + АПТ е поне толкова ефективен, колкото *docetaxel* + АПТ за снижение на риска от смърт при мХЧПК, удължавайки времето до прогресия на болестта и подобрявайки КнЖ.

**РИСО 6.** В систематичен и метаанализ<sup>20</sup> са представени резултатите от три проучвания (CHAARTED, GETUG-15, STAMPEDE) върху 2992 пациенти, които демонстрират, че добавяне на *docetaxel* към АПТ подобрява ОП (HR 0.77; 95%CI 0.068-0.87,  $p < 0.0001$ ) с абсолютно подобрене при 4-годишно проследяване от 9% (95%CI 5-14). Комбиниране на *docetaxel* с АПТ

подобрява и ПБП (HR 0.64; 95%CI 0.058-0.5;  $p < 0.0101$ ). В анализа са идентифицирани 7 рандомизирани проучвания с използване на бифосфонати при мъже с M1-болест. Резултатите за ОП в 3 от тези проучвания (88% от 3109 пациенти) показват, че добавяне на бифосфонати подобрява показателя HR (0.88; 95%CI 0.90-0.98,  $p = 0.025$ ), което означава 5% абсолютното подобрене; това заключение обаче е повлияно от положителния резултат в едно проучване със *sodium clodronate* и липсват доказателства за полза от добавяне на *zoledronic acid* (HR 0.94; 95%CI 0.83-1.70,  $p = 0.323$ ), което означава абсолютно подобрене на преживяемостта с 2% (-3 до 7). Добавяне на *docetaxel* към АПТ трябва да се разглежда като стандарт при мъже с мХЧПК. Няма доказателства, че *zoledronic acid* подобрява ОП при мъже с M1- или M0-болест и всяка потенциална полза е малка.

**РІСО 7.** Систематичен и метаанализ<sup>21</sup> идентифицира единно текущо (PEACE-1) и две завършени (HORRAD и STAMPEDE) клинични изпитвания. Обобщени резултати от последните (2126 пациенти) не показват подобрене на ОП (HR 0.92; 95%CI 0.81-1.04,  $p = 0.195$ ) или ПБП (HR 0.94; 95%CI 0.84-1.05,  $p = 0.238$ ) с добавяне на ЛЛ на простата към АПТ. Налице е подобрене на ПБП (HR 0.74; 95%CI 0.67-0.82,  $p = 0.94 \times 10^{-8}$ ) и ПБП (HR 0.76; 95%CI 0.69-0.84,  $p = 0.64 \times 10^{-7}$ ), еквивалентно на 10% полза на трета година. Резултатите за токсичност в проучване HORRAD все още не са налични. Въз основа на данни от STAMPEDE 4% от мъжете, третирани с ЛЛ, имат

тежък цистит и 1% – тежка остра чревна токсичност. Тъй като ефектът от ЛЛ на простата върху ОП е повлиян от метастатичното натоварване, авторите препоръчват това да бъде включено при планиране на бъдещи систематични и метаанализи. Допълнителни данни показват, че ЛЛ на простата не подобрява ПБП при неселектирани мъже с мХЧПК, но за ОП е налице ясна разлика според метастатичното натоварване – абсолютно подобрене от 7% на трета година при пациенти с четири или по-малко костни метастази. Накратко, ЛЛ на простата трябва да се добавя към АПТ само при мъже с мХЧПК, които имат ниско метастатично натоварване (четири или по-малко костни метастази).

Във фаза II клинично изпитване STOMP се анализира ролята на насочената към метастази терапия (НМТ)<sup>28</sup> при 62 пациенти с биохимичен рецидив след дефинитивно лечение или с по-малко от три екстракраниални метастатични лезии, третирани с наблюдение или с контрол на метастази чрез стереотактично ЛЛ (SBRT) или хирургия. Средната преживяемост без АПТ в групата с наблюдение е 13 месеца срещу 21 месеца за рамото с НМТ (HR 0.60; 95%CI 0.40-0.90). Качеството на живот е сходно в двете рамена на изходно ниво, на 3-ти и 12-и месец.

**РІСО 8.** Систематичен анализ на 5 проспективни кохортни проучвания върху 533 пациенти<sup>22</sup> оценява промяната в костната минерална плътност (BMD) при индивиди с ПК, получаващи АПТ, в сравнение с тези, които не

получават такава. Анализирани резултати за средна разлика (MD) на промени в BMD показват достоверно снижение на показателя в групата с АПТ в лумбален отдел на гръбначен стълб (MD -3.60; 95%CI -6.72 – -0.47,  $p = 0.02$ ), шийка на бедрена кост (MD -3.11; 95%CI -4.73 – -1.48,  $p = 0.0002$ ) и бедро (MD -1.59; 95%CI -2.99 – -0.19,  $p = 0.03$ ). Съществува значима корелация между понижаване на BMD и лечение с АПТ, а костната загуба увеличава експоненциално риска от фрактури. Авторите заключават, че при пациенти с мПК, подложени на АПТ, трябва да се има предвид редовно тестване на BMD и оптимална превенция за загуба на костна маса чрез 60 mg *denosumab* S.C. на всеки 6 месеца, 5 mg *zoledronic acid* I.V. всяка година или 70 mg *alendronat* P.O. всяка седмица.

Систематичен и метаанализ сравнява ефективността на различни антиостеопорозни медекаменти (бифосфонати, *denosumab*, *toremifene* и *rалoxifene*) върху загубата на BMD при пациенти с неметастатичен ПК, третирани с АПТ.<sup>23</sup> Всички лекарства са ефективни за снижение на скоростта на костна загуба и не са намерени доказателства за предимство на едно пред друго. Определянето на оптимално поведение при загуба на BMD (медикаментозна терапия, начин на живот и хранителен режим) се основава на различни фактори, които трябва да помогнат за идентифициране на пациенти с риск от фрактури.

**РІСО 9.** В систематичен и метаанализ на 68 проучвания (11 наблюдателни и 57 рандомизиране)<sup>24</sup> се анализира хипотезата, че различните ме-

тоди за АПТ имат различно въздействие върху кардиоваскуларния риск. Фокусирайки се върху миокарден инфаркт и мозъчен инсулт, АА-и демонстрират повишение на риск за смъртност от всички причини с 23% в сравнение с непрекъснатата МАБ (RR 1.23 (1.01-1.49)); подобно увеличение, макар статистически незначимо, се установява в сравнение с другите видове АПТ. Не се открива съществена разлика в ОП между LHRH-агонисти, LHRH-антагонист, МАБ и орхиектомия. От друга страна, АПТ може да повиши телесното тегло и ниво на триглицериди, да намали мускулната маса и чувствителността към инсулин. Налице са твърдения за връзка на захарен диабет, метаболитен синдром и АПТ. Метаболитните промени могат да повишат риска от кардиоваскуларни нарушения, но основният механизъм остава неясен и трудно определим количествено.

Друг анализ<sup>25</sup> оценява сърдечносъдовия риск при пациенти с ПК, получаващи АПТ чрез хирургическа кастрация и LHRH-агонисти, и установява сходен риск от миокарден инфаркт или мозъчен инсулт в двете групи (HR 1.16; 95%CI 0.97-1.38) при средно време на проследяване от 3.3 години. Въпреки това, по-висок дял на кардиоваскуларни исхемични събития са наблюдавани при орхиектомия, отколкото при LHRH-агонисти (HR 1.40; 95%CI 1.04-1.88), особено при пациенти с висок кардиоваскуларен риск. Авторите заключават, че в сравнение с двустранна орхиектомия, употребата на LHRH-агонисти не увеличава риска от кардиоваскуларни исхемични съ-

бития при пациенти с ПК. Орхиектомията корелира с по-високи нива на кардиоваскуларни исхемични събития при по-възрастни пациенти и при такива с анамнеза за съпътстващи кардиоваскуларни заболявания в рамките на 1.5 години след започване на терапията.

Систематичен и метаанализ на 5 ретроспективни популационни кохортни проучвания, включващи 256704 пациенти, определя риска от тромбоемболични събития при мъже с ПК.<sup>26</sup> Установява се, че рискът от дълбока венозна тромбоза е свързана само с LHRH-агонисти (HR 1.47; 95%CI 1.07-2.03;  $p = 0.017$ ;  $I^2 = 96.3\%$ ), LHRH-агонисти плюс перорален АА (HR 2.55; 95%CI 2.21-2.94;  $p < 0.001$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ) и самостоятелен АА (HR 1.49; 95%CI 1.13-1.96,  $p = 0.004$ ;  $I^2 = 0.0\%$ ), но не с орхиектомия (HR 1.80; 95%CI 0.93-3.47;  $p = 0.079$ ;  $I^2 = 94.8\%$ ). Белодробна тромбоемболия корелира само с LHRH-агонисти (HR 2.26; 95%CI 1.78-2.86;  $p < 0.001$ ) и орхиектомия (HR 2.12; 95%CI 1.44-3.11),  $p < 0.001$ ). Авторите заключават, че LHRH-агонисти, LHRH-агонисти + АА и самостоятелни АА-и повишават риска от дълбока

венозна тромбоза в сравнение с орхиектомия. Освен това, LHRH-агонисти и орхиектомия могат да увеличат честотата на белодробна тромбоемболия.

Систематичен и метаанализ на 14 проучвания върху 417 пациенти, лекувани с АПТ<sup>27</sup>, изследва чрез обективни невропсихологични тестове седем когнитивни области: внимание/памет, функциониране, език, вербална памет, визуална памет, визиомоторна и визуално-пространствена способност. Пациенти, третиран с АПТ, извършват тестовете по-лошо от контролите или спрямо собствените си изходни стойности при визиомоторни задачи ( $g = -0.67$ ,  $p = 0.008$ ;  $n = 193$ ). Авторите заключават, че мъжете с АПТ имат повече нарушения в когнитивните функции в сравнение контролните групи, съответстващо на известните ефекти на тестостерона върху когнитивното функциониране при здрави мъже. Познаването на когнитивните ефекти на АПТ може да помогне на пациенти и лекари да разберат по-добре въздействието ѝ върху КнЖ.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- РІСО 1. При метастатичен хормоночувствителен простатен карцином клиницистите трябва да стартират ранна андроген-потискаща терапия с цел контрол на симптоми и удължено време до прогресия на болестта [ниско качество на доказателства].

СИЛНА

- PICO 2. За андроген-потискаща терапия при метастатичен хормоночувствителен простатен карцином клиницистите трябва да прилагат с еквивалентна ефективност LHRH-агонисти, LHRH-антагонисти и орхиектомия; не се препоръчва монотерапия с нестероиден антиандроген [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. За андроген-потискаща терапия при метастатичен хормоночувствителен простатен карцином на клиницистите не се препоръчва максимална андрогенна блокада с нестероидни антиандрогени (*bicalutamide*, *flutamide* или *nilutamide*), освен за блокиране (7-14 дни) на т.нар. феномен на „пламване” (flare-up) при старт на LHRH-агонист [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. Клиницистите трябва да прилагат кастрация в комбинация с химиотерапия (*docetaxel*) при всички пациенти с високообемн метастатичен хормоночувствителен простатен карцином (наличие на висцерални метастази или четири или повече костни метастази, с поне една извън скелетната ос) или с *abiraterone acetate + prednisone (prednisolone)* при пациенти с хормоночувствителна M1-болест [умерено качество на доказателства].
- PICO 6. Не се препоръчва добавяне на бифосфонати към *docetaxel* при метастатичен хормоночувствителен простатен карцином [умерено качество на доказателства].
- PICO 8. Клиницистите трябва редовно да тестват пациенти с простатен карцином, третирани с андроген-потискаща терапия, за загуба на костна минерална плътност и да провеждат оптимална превенция при мъже с повишен риск за фрактури [умерено качество на доказателства].
- PICO 9. При пациенти с простатен карцином клиницистите трябва да проследяват и контролират рискове, свързани с андроген-потискаща терапия – кардиоваскуларни нарушения, дълбока венозна тромбоза, белодробна тромбоемболия и когнитивни нарушения [ниско качество на доказателства].



СЛАБА

- RICO 4. При метастатичен хормоночувствителен простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат интермитентна андроген-потискаща терапия, като алтернатива на непрекъсната андроген-потискаща терапия, с цел подобряване на качество на живот и сексуална потентност [високо качество на доказателства].
- RICO 7. При метастатичен хормоночувствителен простатен карцином с ниско метастатично натоварване (четири или по-малко костни метастази) клиницистите биха могли да добавят към лекарствената терапия локално лечение (лъчелечение/хирургия) [ниско качество на доказателства].



- *Критериите за интермитентна андроген-потискаща терапия са следните:*
  - пациенти, които достигат PSA < 4 ng/mL по време на 5-7-месечен индукционен период;
  - пациенти с лоша поносимост към непрекъсната андроген-потискаща терапия;
  - случаи с нематастатична болест или с метастази, ограничени до лимфни възли (локално авансирала болест), или по-възрастни пациенти;
  - оценка по Gleason < 7;
  - по-дълго време за удвояване на PSA.
- *За да се постигне максимална полза от интермитентна андроген-потискаща терапия, е необходимо внимателно проследяване на серумни нива на PSA и тестостерон.*
- *Интермитентната андроген-потискаща терапия се основава на периодична кастрация, затова трябва да се употребяват само агенти, водещи до обратима кастрация; LHRH-антагонисти могат да бъде алтернатива на LHRH-агонисти.*



- **Индукционният цикъл при интермитентна андроген-потискаща терапия не трябва да бъде по-дълъг от 9 месеца, в противен случай е малко вероятно възстановяване на нормални нива на тестостерон; андроген-потискащата терапия трябва да се преустанови само ако са изпълнени всички от следните критерии: (1) добре информиран пациент; (2) без клинична прогресия; (3) ясен PSA-отговор, емпирично определен като PSA < 4 ng/mL при метастатична болест.**
- **Медиакментозна кастрация в съчетание с антиандроген или самостоятелен антиандроген демонстрира по-висок риск за дълбока венозна тромбоза в сравнение с хирургична кастрация.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. Nair, B., Wilt T, MacDonald R, et al. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; Cd003506
2. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93: 1177-1182
3. No authors listed. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997; 79: 235
4. Walsh PC. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: Initial results of the Medical Research Council trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *J Urol* 1997; 158: 1623
5. Siedenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single therapy androgen suppression in man with advanced prostate cancer – a systemic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-577
6. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomized comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mgmonotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33 (5): 447-456
7. No authors listed. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-1498
8. NCCN Practice guidelines, 2011. EAU Guidelines on prostate cancer
9. Lukka H, Waldron T, Klotz, L, et al. Maximal androgen blockade (MAB) versus castration alone in patients with metastatic prostate cancer has ... We conducted a systematic review of the literature. *Curr Oncol.* 2006; 13 (3): 81-93
10. Magnan S, Zarychanski R, Pilote L, et al. Intermittent vs continuous androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2015; 1 (9): 1261-1269
11. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993; 71: 2782-2790

12. Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010; 57: 49-59
13. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in hormone sensitive metastatic prostate cancer. Results from S9346/INT-0162, an international phase 3 trial Meeting: 2012 ASCO Annual Meeting Abstract No: 4
14. Kratiras Z, Konstantinidis Ch, Skriapas K. A review of continuous vs intermittent androgen deprivation therap. *Int Braz J Urol* 2014; 40 (1): doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2014.01.02
15. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2029
16. Sathianathan NJ, Philippou YA, Kuntz GM, et al. Taxane-based chemohormonal therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *Cochrane Systematic ReviewCochrane Library* 2018; doi: 10.1002/14651858
17. Vale CL, Fisher DJ1, White IR, et al. What is the optimal systemic treatment of men with metastatic, hormone-naïve prostate cancer? A STOPCAP systematic review and network meta-analysis. *Ann Oncol* 2018; 29 (5): 1249-1257
18. Wallis CJD, Klaassen Z, Bhindi B, et al. Comparison of abiraterone acetate and docetaxel with androgen deprivation therapy in high-risk and metastatic hormone-naïve prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis. *Eur Urol* 2018; 73 (3): e49-e50
19. Feyerabend S, Saad F, Tracy L, et al. Indirect comparison of abiraterone acetate and docetaxel for treatment of metastatic “hormone-sensitive” prostate cancer. *Eur J Cancer* 2018; 103: 78-87
20. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2): 243-256
21. Burdett S, Boevé LM, Ingleby FC, et al. Prostate radiotherapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A STOPCAP systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019; doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2019.02.003>
22. Kim DK, Joo Yong Lee, Kwang Joon Kim, et al. Effect of androgen-deprivation therapy on bone mineral density in patients with prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med* 2019; 8 (1): 113
23. Poon, Y, Pechlivanoglou P, Alibhai SMH, et al. Systematic review and network meta-analysis on the relative efficacy of osteoporotic medications: Men with prostate cancer on continuous androgen-deprivation therapy to reduce risk of fragility fractures. *BJU Int* 2018; 121: 17-28
24. Scailteux L-M, Naudet F, Alimi Q, et al. Mortality, cardiovascular risk, and androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review with direct and network meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (24): e3873
25. Chen See LC, Liu JR, et al. Risk of Cardiovascular ischemic events after surgical castration and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: A nationwide cohort study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (32): 3697-3705
26. McGinty HL, Phillips KM, Jim HSL, et al. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2271-2280
27. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: 446-453

### 6.3. СИСТЕМНА ТЕРАПИЯ ПРИ КАСТРАЦИЯ-РЕЗИСТЕНТЕН ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ

*Радослав Мангалджиев*

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Трябва ли да продължи андрогенна блокада при кастрация-резистентен простатен карцином (КРПК) и има ли полза от продължаваща андроген-потискаща терапия (АПТ)?

**PICO 2.** Има ли терапевтична полза от лечение с първа генерация в сравнение с втора генерация антиандрогени?

**PICO 3.** Кои лекарствени стратегии при неметастатичен КРПК (M0) осигуряват оптимална полза за преживяемост?

**PICO 4.** Кои лекарствени стратегии на първа линия при метастатичен КРПК (мКРПК) осигуряват оптимална полза за преживяемост?

**PICO 5.** Кои лекарствени стратегии на втора линия при метастатичен КРПК осигуряват оптимална полза за преживяемост?

**PICO 6.** Каква е терапевтичната полза от имунотерапия при метастатичен КРПК?

**PICO 7.** Каква е терапевтичната полза от терапия с PARP-инхибитори при мКРПК?

**PICO 8.** Кои лекарствени стратегии при дребноклетъчен/невроендокринен мКРПК осигуряват оптимална полза за преживяемост?

**PICO 9.** Коя терапевтична последователост при пациенти с мКРПК има оптимална терапевтична полза за преживяемост?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Липсва систематичен и/или метаанализи. Препоръката за продължаване на АПТ с LHRH-агонист, въпреки прогресия на PSA, се основава на данни за достоверно по-ниска честота на преживяемост при болни без АПТ.<sup>1</sup> Две проучвания показват несигнификантна полза в преживяемост-

та за пациенти, лекувани с промяна на LHRH-агонист като втора и трета линия.<sup>2</sup> Оценени са 205 хормонорефрактерни пациенти; 84% са орхиектомирани; средната обща преживяемост (ОП) при пациенти без орхиектомия и орхиектомия е съотв. 6 и 7 месеца ( $p = 0.73$ ). Това проучване не успява да

покаже очевидни предимства за отговор на химиотерапия или преживяемост при пациенти с продължителна АПТ. Предлага се проспективно рандомизирано проучване за оценка на ефекта на този фактор върху прогресия и ОП на пациенти с КРПК, получаващи химиотерапия. Въпреки това, при липса на проспективни данни потенциалните ползи от продължаваща кастрация надхвърлят минималния риск от лечението, затова всички последващи лечения са проучени при мъже с продължаваща АПТ.

**РІСО 2.** Липсва систематичен и/или метаанализи. Рандомизирано клинично проучване<sup>3</sup> показва, че *enzalutamide* снижава със 76% риска от прогресия или смърт в сравнение с *bicalutamide* (HR 0.24; 95%CI 0.18-0.32,  $p < 0.001$ ). Средната преживяемост без прогресия (ПБП) е 19.4 месеца с *enzalutamide* срещу 5.7 месеца с *bicalutamide*. *Enzalutamide* води до достоверни подобрения във всички ключови вторични крайни цели – време до прогресия на PSA (HR 0.19; 95%CI 0.14-0.26,  $p < 0.001$ ), пропорция на пациенти с  $\geq 50\%$  снижение на PSA (81% срещу 31%,  $p < 0.001$ ) и преживяемост без рентгенографска прогресия (рПБП) при метастатична болест (HR 0.32; 95%CI 0.21-0.50,  $p < 0.001$ ). *Enzalutamide* достоверно намалява риска от прогресия или смърт от ПК в сравнение с *bicalutamide* при пациенти с мКРПК.

Друго рандомизирано клинично проучване<sup>4</sup> с 375 пациенти и 20-месечно проследяване демонстрира, че *enzalutamide* значимо подобрява медианата ПБП (15.7 месеца; 95%CI 11.5-19.4) в сравнение с *bicalutamide* (5.8 ме-

сеца; HR 0.44; 95%CI 0.04-0.057,  $p < 0.0001$ ). Данни от проучване TERRAIN подкрепят употребата на *enzalutamide* вместо *bicalutamide* при пациенти с безсимптомен или леко симптоматичен мКРПК.

**РІСО 3.** Систематичен анализ интерпретира съвременните възможности за лечение<sup>5</sup> и показватва, че кинетиката на PSA и времето за удвояване на PSA (PSA-DT) са прогностични фактори за поява на костни метастази, ОП и преживяемост без метастази (ПБМ) при пациенти с неметастатичен КРПК (нмКРПК). Ниво на PSA  $> 10$  ng/mL и PSA-DT  $< 6$ -8 месеца корелира с по лоша ОП и ПБМ.

Няколко клинични проучвания оценяват остоеомодулиращи медикаменти при нмКРПК и установяват скромни резултати по отношение на ПБМ (костни метастази) или ОП. Единствено *denosumab* демонстрира ефект от 4.2 месеца за преживяемост без костни метастази (кПБМ) при мъже с по-късо PSA-DT и притежава задоволителен профил на безопасност.<sup>6</sup> Въпреки това е необходимо по-дълго проследяване, за да се установи ползата от *denosumab* при пациенти с нмКРПК.

Ефикасността на *bicalutamide* при пациенти с КРПК ( $n = 61$ , 70% без метастази) при комбинирана андрогенна блокада с LHRH-агонист (*goserelin*) е оценена във фаза II клинично проучване.<sup>7</sup> Увеличена доза до 150 mg *bicalutamide* води до отговор на PSA и може да е от полза при пациенти с нмКРПК, въпреки че продължителността на биохимичен отговор остава сравнително кратка.

Систематичен анализ<sup>5</sup> и 4 рандомизирани клинични изпитвания показват резултати на *enzalutamide* или *apalutamide* в комбинация с АПТ при пациенти с нмКРПК; докато ПБМ в общата популация се оценява приблизително на 25-30 месеца, то при високорискови пациенти, лекувани с *enzalutamide* + АПТ, е 45 месеца, а в групата с *apalutamide* + АПТ е 36.6 месеца (HR 0.20; CI95% 0.24-0.35,  $p < 0.001$  и HR 0.28; CI95% 0.23-0.35).<sup>8</sup> По отношение на ОП е необходимо по-дълго проследяване. Клинично проучване ARAMIS, включващо 1509 пациенти, проучва *darolutamide* или плацебо в комбинация с АПТ; медианата на ПБМ е 40.4 месеца с *darolutamide* срещу 18.4 месеца с плацебо (HR 0.41; CI95% 0.34-0.50;  $p < 0.0001$ ), а ОП показва тенденция в полза *darolutamide* (HR 0.71; 95%CI 0.50-0.99,  $p = 0.045$ ), както и времето до прогресия на болката (HR 0.65; 95%CI 0.53-0.79;  $p < 0.0001$ ). Доказана е ниска честота на нежелани лекарствени реакции (НР), свързани с лечението в тази популация пациенти с нмКРПК.<sup>9</sup>

**PICO 4.** Систематичен анализ на 10 рандомизирани контролирани проучвания<sup>10</sup>, в които се изпитва *enzalutamide*, *abiraterone* + *prednisone*, <sup>223</sup>*radium*, *sipuleucel-T*, *docetaxel* или плацебо в смесени популации (със или без предшестваща химиотерапия) при безсимптомен или леко симптоматичен мКРПК, показва, че *enzalutamide* превъзхожда плацебо за ОП и рПБП. Резултати от модел с фиксирани ефекти не показват разлика за ОП между *enzalutamide* и *abiraterone* + *prednisone* (HR 0.95; 95%CI 0.77-

1.16), *sipuleucel-T* (HR 1.07; 95%CI 0.84-1.37) или <sup>223</sup>*radium* (HR 1.10; 95%CI 0.87-1.37). Въпреки това, резултатите предполагат, че *enzalutamide* е по-добър от *abiraterone* + *prednisone* (HR 0.59; 95%CI 0.48-0.72) и *sipuleucel-T* (HR 0.32; 95%CI 0.25-0.42) за рПБП. Налице е също така превъзходство на *enzalutamide* спрямо плацебо, *abiraterone* + *prednisone* или *sipuleucel-T* за показателя време до започване на химиотерапия (ВЗХТ). Няма данни за статистически значима разлика в ОП между *enzalutamide* и *abiraterone* + *prednisone*, *sipuleucel-T* или <sup>223</sup>*radium*. Предвид ограничения при изграждане на основните предположения в тези анализи, резултатите трябва да се интерпретират внимателно.

Систематичен анализ на 10 клинични проучвания върху 4870 пациенти оценява безопасност и ефикасност на *docetaxel*, *cabazitaxel*, *abiraterone* + *prednisone*, *enzalutamide* и *sipuleucel-T* за първа линия лечение на мКРПК и не открива достоверни разлики по отношение на ОП.<sup>11</sup> *Docetaxel* има вероятност (37.53%) да бъде най-ефективен, но с цена на повече нежелни лекарствени реакции, докато *enzalutamide* е свързан с най-добри резултати по отношение на PSA-отговор, ПБП, качество на живот (КнЖ) и профил на нежелани събития.

В друг систематичен и мрежови анализ на 10 рандомизирани проучвания<sup>12</sup> липсва разлика по отношение на ОП между *enzalutamide* и *abiraterone* + *prednisone* (HR 0.95; 95%CI 0.77-1.16), *sipuleucel-T* (HR 1.07;

95%CI 0.84-1.37) или  $^{223}\text{radium}$  (HR 1.10; 95%CI 0.87-1.37). Въпреки това, резултатите предполагат, че *enzalutamide* е по-добър от *abiraterone* + *prednisone* (HR 0.59; 95%CI 0.48-0.72) и *sipuleucel-T* (HR 0.32; 95%CI 0.25-0.42) по от ношение на рПБП. Налице е и превъзходство на *enzalutamide* спрямо плацебо, *abiraterone* + *prednisone* или *sipuleucel-T* за време до химиотерапия.

Систематичен и метаанализ на 5191 пациенти с мКРПК<sup>13</sup>, третирани с *enzalutamide*, *abiraterone* + *prednisone* и плацебо преди или след лечение с *docetaxel*, показва, че последният се препоръчва като първи избор за системна терапия, докато *enzalutamide* се препоръчва като първи не-химиотерапевтичен медикамент. Авторите заключават, че са необходими допълнителни клинични проучвания, за да се установи оптималната последователност за първа линия на мКРПК.

Метаанализ сравнява ефикасност на *enzalutamide* и *abiraterone* + *prednisone* чрез обединяване на резултатите от 19 проучвания, които дават 24 кохорти със средна ОП и/или среден PFS.<sup>14</sup> Лечението с *enzalutamide* на първа линия корелира с подобрени резултати както по отношение на ОП (HR 0.81), така и при ПБП (HR 0.47) в сравнение с *abiraterone* + *prednisone* при химионаивен КРПК. Тези подобрения при двата показателя, съотв. до 19.5 и 14.6 месеца, са налице след като се вземе предвид и оценката по Gleason. Предвид ограничения при обработка на данни и основни предпо-

ложения, направени за тези анализи, препоръчва се резултатите да се интерпретират внимателно.

**PICO 5.** В метаанализ на 19 проучвания, сравняващи ефикасност на *enzalutamide* и *abiraterone* + *prednisone* при мКРПК, прогресирал на *docetaxel*, *enzalutamide* показва малко, но статистически значимо (особено след коригиране за изходна оценка по Gleason) предимство пред *abiraterone* + *prednisone*.<sup>15</sup>

Друг метаанализ<sup>16</sup>, сравняващ непряко ОП и време за прогресия на PSA при *cabazitaxel*, *abiraterone* + *prednisone*, *enzalutamide* и  $^{223}\text{radium}$ , не отчита значима разлика за ОП в общата популация и в различните подгрупи. *Enzalutamide* демонстрира значимо по-добър отговор от *cabazitaxel*, *abiraterone* + *prednisone*, *enzalutamide* и  $^{223}\text{radium}$  и за време до прогресия на PSA.

Трети систематичен и метаанализ на 17 рандомизирани проучвания върху 12347 пациенти интерпретира клиничната ефективност и безопасност на различни агенти при лечение на пациенти с КРПК, прогресирали след химиотерапия с *docetaxel*.<sup>17</sup> Сравнени с контролните рамена, *abiraterone* + *prednisone* (HR 0.70; 95%CI 0.63-0.79), *cabazitaxel* (HR 0.70; 95%CI 0.51-0.95) и *enzalutamide* (HR 0.63; 95%CI 0.53-0.75) показват сходни ползи по отношение на ОП. *Enzalutamide* демонстрира превъзходство за ПБП и PSA-отговор, а *abiraterone* + *prednisone*, последван от *cabazitaxel*,

показва най добри резултати за ОП в сравнение с контролно рамо (HR 0.71; 95%CI 0.63-0.78). От друга страна, *abiraterone + prednisone* не показва значима токсичност в сравнение с контролните рамена (OR 0.86; 95%CI 0.35-2.03). Авторите заключават, че *abiraterone + prednisone* може да бъде оптималната терапия за пациенти с КРПК след прогресия на *docetaxel* с приемлива поносимост.<sup>18</sup>

**РІСО 6.** Три рандомизирани клинични изпитвания<sup>19</sup> с общо 737 участници анализират ОП при пациенти, третирани със *sipuleucel-T*, и установяват достоверно по-добри резултати в сравнение с контролна група (HR 0.73; 95%CI 0.61-0.88,  $p = 0.001$ ). Времето до прогресия на болестта не се удължава при използване на *sipuleucel-T* в сравнение с плацебо (HR 0.89; 95%CI 0.75-1.05,  $p = 0.18$ ). Относителният риск за всички НЛР (RR 1.03; 95%CI 1.00-1.05,  $p = 0.06$ ), за *степен 3 до 5* (RR 0.98; 95%CI 0.79-1.22,  $p = 0.86$ ) и цереброваскуларни събития (RR 1.93; 95%CI 0.73-5.09,  $p = 0.18$ ) не са достоверно по-високи при мъже, лекувани със *sipuleucel-T*.

В систематичен анализ са разгледани различни варианти на имунотерапия при КРПК.<sup>20</sup> Ваксината Prostavac-VF- Fowlpox virus е добре поносима и подобрява ОП в сравнение с контрола (25.1 срещу 16.6 месеца) при пациенти с минимално симптоматичен мКРПК, но при агресивна и авансирала болест е неефективна. GVAX-Expressing GM-CSF е изследван във фаза I и II проучвания, потвърждаващи клинична активност и безопасност, но

фаза III е спряна поради повишена смъртност и липса на ефект. Фаза I и II проучвания показват, че химиоимунотерапия, комбинация на DCVAC и *docetaxel*, демонстрира полза от 7.2 месеца без значими усложнения; провежда се фаза III клинично изпитване за първа линия. Проведени са фаза I проучвания, насочени към различни тумор-асоциирани антигени, включително PSA, PSMA, PAP и др., но досега са доказали малка клинична ефикасност. Във фаза III проучване на CTLA-4-базирана имунотерапия при мъже с КРПК, прогресирал на *docetaxel*, е прилагано лъчелечение (ЛЛ) за костни метастази, последвано или от *ipilimumab*, или от плацебо; средното време до прогресия в групата с *ipilimumab* е 4.0 срещу 3.1 месеца при плацебо (HR 0.70; 95%CI 0.61-0.82;  $p < 0.0001$ ). Лечението с *iplimumab* подобрява показателя ПБП след 6 месеца (30.7% срещу 18.1%). За ролята на PD-1-, PD-L1- и PD-L2-инхибитори има само две клинични проучвания. *Pembrolizumab* се изследва във фаза II проучване при мКРПК след АПТ. Нерандомизираното проучване KEYNOTE-028 е фаза Ib и включва 23 пациенти с авансирал прогресиращ ПК, от които 74% са получили  $\geq 2$  предходни терапии за метастатична болест, с четири потвърдени парциални отговора, а 8 пациенти (34.8%) са със стабилна болест. Свързани с лечението НЛР се проявяват при 61% от пациентите след средно проследяване от 7.9 месеца; 17% показват нежелани събития *степен 3/4*, като най-чести са умора, сърбеж, диария, анорексия, запек, гадене, обрив, повишена температура, кашлица, диспнея



и мускулно-скелетна болка. *Pembrolizumab* се препоръчва от FDA при пациенти с М1 КРПК, прогресирали на поне една линия системна терапия и с документиран дефицит на MMR или MSI-H.

**РІСО 7.** Липсва систематичен и/или метаанализи. Ранни проучвания показват, че соматични мутации в регенериращи хомоложни гени (*BRCA1*, *BRCA2*, *ATM*, *PALB2*, *FANCA*, *RAD51D*, *CHEK2*) могат да предсказват клинична полза от PARP-инхибитори.<sup>21</sup> Общата честота на мутации на *BRCA2* при лица с ПК под 65-годишна възраст е само 1.2%, но се увеличава драматично до 12.7% при КРПК. Първоначално PARP-инхибитори са тествани в неселектирана група от проучване TOPARP-A, изпитващо *olaparib* при пациенти с авансирал мКРПК.<sup>22</sup> демонстрира се честота на отговор – 32% (редукция на PSA, обективен туморен отговор или редукция на СТС). По-нататъшен анализ със секвениране от ново поколение (NGS) идентифицира генни изменения в 16 от 49 пациенти, които включват *BRCA1/2*, *ATM*, *CHEK2*; когато пациентите са стратифицирани въз основа на тези резултати, 14 от 16 с мутации демонстрират благоприятен отговор към *olaparib* с ПБП – 9.8 месеца и средна ОП – 13.8 месеца. Във фаза III проучване PROfound се сравнява *olaparib* срещу *enzalutamide* или *abiraterone* при пациенти с мКРПК и с мутации в регенериращи хомоложни гени; средната продължителност на лечението е 7.4 месеца за *olaparib* и 3.9 месеца за *enzalutamide/abiraterone*. *Olaparib* корелира с подобрена рПБП срещу

*enzalutamide/abiraterone* (HR 0.34, 95%CI 0.25-0.47), със степен на общ отговор (COO) от 33.3% срещу с 2.3% (HR 20.86; 95%CI 4.18-379.18,  $p < 0.0001$ ) и с благоприятна тенденция за ОП, въпреки кросоувър. Безопасността, като цяло, съответства на известния профил на *olaparib*. PROfound е първото фаза III положително проучване, базирано на биомаркери, при пациенти с мКРПК.<sup>23</sup> Едно двойно сляпо и плацебо-контролирано проучване постигна средна рПБП – 13.8 месеца в рамо с *olaparib* срещу 8.2 месеца в група с плацебо (HR 0.65; 95%CI 0.44-0.97,  $p = 0.034$ ). Фаза III проучване TRITON3 изследва употреба на *rucaparib* при пациенти с КРПК и мутации в *BRCA1/2* в сравнение с *abiraterone*, *enzalutamide* или *docetaxel*. Неотдавнашно проучване предполага, че пациенти с мКРПК и мутации в регенериращи хомоложни гени могат да имат по-добри резултати, ако се лекуват с *abiraterone* или *enzalutamide*, отколкото с таксани. PARP-инхибитори ще бъдат най-вероятно опция за монотерапия при пациенти, получили поне една линия лечение с *abiraterone* или *enzalutamide*. Те могат да бъдат избор при първична резистентност към новите андроген-рецепторни (AR)-таргети или при кратка продължителност на отговор на първа линия (напр. AR-V7-сплайс вариант, свързан с първична/придобита резистентност към AR-инхибитори). Понастоящем липсва одобрен PARP-инхибитор за третиране на ПК. Съобщава се, че дефекти на ДНК-репарацията са предиктор за чувствителност към платинови агенти при КРПК.<sup>22</sup>

**PICO 8.** Тъй като дребноклетъчният ПК често има смесен фенотип, състоящ се от AR-отрицателен и AR-позитивен аденокарцином, платина-базираната химиотерапия се счита за гръбнак на комбинираното му третиране, заедно с АПТ.<sup>24</sup> Могат да бъдат използвани различни комбинации от цитотоксични агенти (*cisplatin/etopozid*, *carboplatin/etopozid*, *docetaxel/carboplatin*).<sup>24, 25</sup> Пациенти с AURKA-амплификация могат да се възползват от лечение с инхибитори на Aurora-киназа, които демонстрират пълно потискане на експресията на невроендокринни маркери.<sup>24</sup>

**PICO 9.** Във фаза IV рандомизирано проучване CARD, сравняващо *cabazitaxel* срещу *abiraterone* или *enzalutamide* при мКРПК с прогресия след *docetaxel*, се демонстрира, че лечение с *cabazitaxel* предлага статистически значима полза за рПБП в сравнение с алтернативната антиандрогенна терапия (HR 0.54,  $p < 0.001$ ). Данните за ОП – 13.6 срещу 11.0 месеца също предполагат полза за *cabazitaxel* (HR 0.64,  $p < 0.0078$ ). Други вторични цели, като PSA-отговор, повлияване на болка и размер на тумора, също са в полза на *cabazitaxel*.<sup>26</sup>

В метаанализ<sup>15</sup> е направен извод, че клиничните решения за последователност на терапиите при мКРПК остават до голяма степен консенсусни, а не базирани на доказателства, поради липса на проспективни проучвания, пряко сравняващи ефикасността на медикаменти при различни секвенции. Използвани са данни от проспективни и ретроспективни проучвания, кои-


то предполагат, че употреба на *enzalutamide* е свързан с по-дълги медианни ОП и ПБП в сравнение с *abiraterone* + *prednisone* като първа линия (преди *docetaxel*) и това подобрение е по-голямо, когато се вземе предвид изходната оценка по Gleason. Тези констатации подчертават ограниченията при използване на консенсусен подход за подбор на лечение при пациенти, които не са лекувани за КРПК, и необходимостта да се продължи валидирането с бъдещи резултати. До потвърждение на оптимален избор на лечение и последователност на секвенции въз основа на биомаркери, решенията трябва да продължават да се ръководят от клинични фактори, като предшестващо лечение, коморбидност, цена, предпочитания на пациента и профил на безопасност.

Друг систематичен анализ<sup>27</sup> потвърждава извода, че повечето от наличните изследвания са ретроспективни и включват малки кохорти. Освен това, когато става въпрос за лечение на трета и последващи линии, включените пациенти са прекалено напреднали и немощни, с лош отговор към предишна терапия. Проблемът става по-сложен от факта, че предклинични или ретроспективни данни предполагат кръстосана резистентност между *docetaxel* и *abiraterone* или между *abiraterone* и *enzalutamide*, въпреки различните си механизми на действие. Основният извод е, че понастоящем липсват висококачествени данни, а единствено спекулации и екстраполации за последователности при мКРПК.

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. При регистриране на кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да продължават андроген-потискаща терапия (с LHRH-агонист/антагонист) [много ниско качество на доказателства].
- PICO 2. При пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да прилагат на първа линия андроген-рецепторен инхибитор *enzalutamide* вместо нестероиден антиандроген *bicalutamide* [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. Пациенти с висок риск (PSA-DT  $\leq$  10 месеца) неметастатичен кастрация-резистентен простатен карцином трябва да бъдат третирани на първа линия с *enzalutamide*, *apalutamide* или *darolutamide* [високо качество на доказателства].
- PICO 4. При метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат за избор на първа линия следните възможности: (1) *abiraterone acetate* + *prednisone* (ако не е прилаган в хормоночувствителна фаза и без висцерални метастази); (2) *enzalutamide*; (3) *docetaxel* + *prednisone* (ако не е прилаган в хормоночувствителна фаза); (4) <sup>223</sup>*radium* (при преобладаваща метастатична костна болест, без висцерални метастази); (5) *sipuleucel-T* (при липса на висцерални метастази, очаквана продължителност на живота > 6 месеца и ECOG PS 0-1) [умерено качество на доказателства].
- PICO 5. При метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат на втора линия следните възможности: (1) *abiraterone acetate* + *prednisone* (ако не е използван преди *docetaxel*); (2) *cabazitaxel* + *prednisolone*; (3) *enzalutamide* (ако не е използван преди *docetaxel*); (4) <sup>223</sup>*radium*; (5) повторен *docetaxel* (особено ако е използван в хормоночувствителна фаза); (6) *mitoxantrone* + *prednisolone* [умерено качество на доказателства].
- PICO 6. При метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат следните възможности за имунотерапия: (1) *sipuleucel-T* (при безсимптомни или малкосимптоматични пациенти); (2) *pembrolizumab* (при прогресирали на поне една линия системна терапия и документиран dMMR/MSI-H [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 7. При пациенти с мутации в регенериращи хомоложни гени (<i>BRCA1/2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2</i>) клиницистите могат да прилагат монотерапия с PARP-инхибитори [ умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 8. При дребноклетъчен/невроендокринен или бързопрогресиращ метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да използват комбинирана химиотерапия (<i>cisplatin/etopozide, carboplatin/etopozide, docetaxel/carboplatin, carboplatin, cyclophosphamide, doxorubicin, vinorelbine, gemcitabine/oxaliplatin, paclitaxel/carboplatin</i>) [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 7. При пациенти с мутации в регенериращи хомоложни гени (<i>BRCA1/2, ATM, PALB2, FANCA, RAD51D, CHEK2</i>) клиницистите биха могли да прилагат платина-базирани химиотерапевтични режими [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 9. До потвърждение на оптимални терапевтични избори и/или последователности чрез валидирани предиктивни биомаркери клиницистите биха могли да базират решенията си за секвениране върху клинични фактори, като предшестващо лечение, коморбидност, цена, предпочитания на пациента и профил на безопасност [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Терапевтичната последователност при метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином трябва да се базира на следните съображения:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ <i>изборът на терапия се основава предимно на опита на лекуващия лекар и клинични съображения, които включват предпочитания на пациентите, предишно лечение, наличие или отсъствие на висцерална болест, симптоми, потенциални нежелани лекарствени реакции и достъп до лекарства;</i></li> <li>□ <i>препоръчва се пациентите да бъдат внимателно изследвани (PSA, компютър-томография, магнитнорезонансна томография, костна скенция и др.) за доказване на прогресия;</i></li> </ul> </li> </ul>



- *терапията трябва да продължи до клинична прогресия или непоносимост в случаи, когато само PSA или промени в костна сцинтиграфия предполагат, но не доказват истинска клинична прогресия.*
- *При пациенти с метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином и прогресия след docetaxel лечението с cabazitaxel предлага статистически значима полза за рентгенологична преживяемост без прогресия, PSA-отговор, повлияване на болка и размер на тумора в сравнение с алтернативна антиандрогенна терапия с abiraterone или enzalutamide.*
- *Abiraterone acetate + prednisone/prednisolone може да се прилага в доза от 250 mg P.O. дневно след закуска с ниско съдържание на мазнини, като алтернатива на дозата от 1000 mg/дневно. Това дозиране може да намали цената на лечението и придържането на пациента към терапията.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988; 6 (9): 1456-1466
2. Taylor CD, Elson P, Trumo DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-2172
3. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: A Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1868
4. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The STRIVE Trial. *J Clin Oncol* 2016; doi: 10.1200/JCO.2015.64.9285
5. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TERRAIN): A randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2): 153-163
6. Loriaut Y, Supiot S, Beauval JB, et al. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2018; 70: 223-231
7. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013; 31 (30): 3800-3806
8. Klotz L, Drachenberg D1, Singal R, et al. An open-label, phase 2 trial of bicalutamide dose escalation from 50 mg to 150 mg in men with CAB and castration resistance. A canadian urology research consortium study. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014; 17 (4): 320-324

9. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. PROSPER: Safety and efficacy study of enzalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2018; 36 (Suppl 6S; Abstr 3)
10. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378: 1408-1418
11. Fizazi K, Shore ND, Tammela T, et al. ARAMIS: Efficacy and safety of darolutamide in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 2019; 37 (Suppl. 7): 140-140
12. McCool R, Fleetwood K, Glanville J, et al. Systematic review and network meta-analysis of treatments for chemotherapy-naïve patients with asymptomatic/mildly symptomatic metastatic castration-resistant prostate cancer. *Value Health* 2018; 21 (10): 1259-1268
13. Zheng H, Chen J, Qiu W, et al. Safety and efficacy of first-line treatments for chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and indirect comparison. *BioMed Res Inter* 2017; <https://doi.org/10.1155/2017/3941217>
14. Cherubini Ch, Bianchi E, Drudi F, et al. Enzalutamide (E) versus abiraterone acetate (AA) in the treatment of metastatic, castration-resistant prostate cancer: Results of an indirect comparison with network meta-analysis. *J Clin Oncol* 2017; 35.15\_suppl.e1651
15. Fang M, Nakazawa M, Antonarakis ES, et al. Efficacy of abiraterone and enzalutamide in pre- and post docetaxel castration-resistant prostate cancer: A trial-level meta-analysis. *Prostate Cancer* 2017; 8560827. doi: 10.1155/2017/8560827
16. Tassinari D, Cherubini C, Roudnas B, et al. Treatment of metastatic, castration-resistant, docetaxel-resistant prostate cancer: A systematic review of literature with a network meta-analysis of randomized clinical trials. *Rev Recent Clin Trials* 2018; 13 (3): 226-237
17. Zhao Y, Huang H, Chen C, et al. Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018; 9 (4): 690-701
18. Nuhn P, De Bono JS, Fizazi K, et al. Update on systemic prostate cancer therapies: management of metastatic castration-resistant prostate cancer in the era of precision oncology. *Eur Urol* 2019; 75 (1): 88-99
19. Janiczek M, Szyllberg L, Kasperska A, et al. Immunotherapy as a promising treatment for prostate cancer: A systematic review. *J Immun Res* 2017; 4861570. doi: 10.1155/2017/4861570
20. Kawalec P, Paszulewicz A, Holko P, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Arch Med Sci* 2012; 8 (5): 767-775
21. Christenson ES, Antonarakis ES. PARP inhibitors for homologous recombination-deficient prostate cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2018; 23 (2): 123-133
22. Nadal R, Schweizer M, Kryvenko ON, et al. Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol* 2014; 11 (4): 213-219
23. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. PROfound: Phase 3 study of olaparib vs. enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer with homologous recombination repair gene alterations. *Ann Oncol* 2019; 30 (Suppl. 5): v851-v934
24. Sella A, Konichezky M, Flex D, et al. Low PSA metastatic androgen-independent prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 250-254
25. Spiess PE, Pettaway CA, Vakar-Lopez F, et al. Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer* 2007; 110: 1729-1737
26. de Wit R, Fizazi K, Efstathiou E, et al. CARD: A randomized phase 4 trial comparing cabazitaxel and an androgen receptor (AR)-targeted agent in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel and an alternative AR-targeted agent. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 6)
27. Souhil L, Basset V, Branchereau J, et al. What do we know about treatment sequencing of abiraterone, enzalutamide, and chemotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer? *World J Urol* 2016; 34: 617-624

## 7 Комбинирани терапевтични подходи





### 7.1. ДЕФИНИТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ С ПРЕДВАРИТЕЛНА, ЕДНОВРЕМЕННА И ДОПЪЛНИТЕЛНА ХОРМОНОТЕРАПИЯ

*Камен Недев*

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Дефинитивно мултимодално лечение (лъчелечение (ЛЛ) + хормонотерапия) при локализиран и локално авансирал висок риск простатен карцином (ПК) по-ефективно ли е по отношение на карцином-специфична преживяемост или преживяемост без рецидив?

**PICO 2.** При пациенти с ПК с каква оптимална продължителност трябва да се прилага андроген-потискаща терапия (АПТ) след ЛЛ според степен на риск?

**PICO 3.** Дефинитивно мултимодално лечение (ЛЛ + хормонотерапия + *docetaxel*) при локализиран висок риск и локално авансирал ПК по-ефективно ли е по отношение на преживяемост без биохимична прогресия и карцином-специфична преживяемост?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Четири систематични анализа интерпретират резултати от висококачествени рандомизирани клинични проучвания, доказващи принос в преживяемостта от комбиниране на АПТ с перкутанно ЛЛ (ПЛЛ) за радикално лечение на болни с междинен и висок риск ПК.<sup>1-4</sup> Две проучвания доказват принос на неоадювантна и едновременна АПТ<sup>5,6</sup>, 5 проуч-

вания – принос на неоадювантна, едновременна и адювантна АПТ<sup>7-11</sup> и 4 проучвания – полза от едновременна и адювантна АПТ при дефинитивно ПЛЛ<sup>12-15</sup>. Неоадювантно и едновременно хормонално лечение показва сигнификантна полза за 10-годишна карцином-свързана смъртност (КСС) (23% за АДТ + ЛЛ срещу 36% за ЛЛ,  $p = 0.01$ ), преживяемост без прогресия

сия (ПБП) (11% срещу 3%,  $p = 0.0001$ ) и преживяемост без биохимичен рецидив (ПББР) (60% срещу 80%,  $p = 0.0001$ ). След 10-годишно проследяване приносът на неоадювантна, едновременна и 36-месечна адювантна хормонална блокада за общата преживяемост (ОП) е сигнификантно по-висок (58.1% срещу 39.8% за ЛЛ,  $p < 0.0001$ ) заедно с ПБП (47.7% срещу 22.7%,  $p < 0.0001$ ). Отчита се 10-годишна карцином-свързана смъртност в 11.1% срещу 31% ( $p < 0.0001$ ). Тези метаанализи определят качеството на доказателствата като високо.

**РІСО 2.** Систематичен и метаанализ разглежда въпроса за оптималната продължителност на АПТ в мултимодално лечение с ПЛЛ.<sup>2</sup> Базирайки своя анализ на 6 рандомизирани клинични проучвания с нисък риск от отклонения, *Leal et al.* стигат до извода, че приносът на АПТ към радикално ЛЛ за ОП, ПБП и КСС чрез по-продължително адювантно хормонално лечение при ПК с висок и умерен риск може би е за предпочитане. Липсват доказателства с високо качество за оптималната продължителност на АПТ

при болни с междинен риск. Субгрупови анализи и ретроспективни проучвания дефинират по-голяма полза от продължителна (24-36 месеца) АПТ за болни с висок риск, отколкото за тези с междинен риск. Важна забележка на авторите е, че анализираниите рандомизирани проучвания са проведени преди ерата на ескалация на дозата над 70 Gy, така че са нужни нови нонинфериорни рандомизирани изпитвания с модерни техники на ЛЛ с ескалация на дозата, сравняващи различна продължителност на АПТ при болни с неметастатичен ПК с висок и умерен риск.


**РІСО 3.** Два систематични и метаанализа, включващи 3 рандомизирани клинични проучвания върху болни с неметастатичен локално аванцирал ПК с висок риск, дефинират предимство в ПББР при добавяне на *docetaxel* към високоефективна мултимодална стратегия (АДТ + ЛЛ) (HR 0.70; 95%CI 0.61-0.81,  $p < 0.0001$ ).<sup>1,16</sup> Данните за ОП, преживяемост без метастази и преживяемост без клиничен рецидив се очакват, което е причина да липсва препоръка за рутинно приложение на *docetaxel* при тези болни.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **РІСО 1.** При пациенти с локализиран простатен карцином с междинен и висок риск и локално аванцирал простатен карцином клиницистите трябва да прилагат дефинитивно перкутанно/съчетано лъчелечение в комбинация с предварителна, едновременна и адювантна андроген-потискаща терапия [високо качество на доказателства].

<b>СИЛНА</b>	<p>■ <b>РІСО 2.</b> При пациенти с междинен риск простатен карцином клиницистите трябва да прилагат дефинитивно лъчелечение (перкутанно лъчелечение или брахитерапия) в комбинация с предварителна, едновременна и допълнителна андроген-потискаща терапия до 12 месеца [умерено качество на доказателства], а при болни с висок и много висок риск – до три години [високо качество на доказателства].</p>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>РІСО 3.</b> Само при пациенти с неметастатичен локално авансирал простатен карцином клиницистите биха могли да прилагат дефинитивно перкутанно лъчелечение с предварителна, едновременна и адювантна андроген-потискаща терапия до три години в съчетание с <i>docetaxel</i> [високо качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>При нисък риск простатен карцином не се препоръчва комбиниране на лъчелечение с хормонотерапия.</i></li> <li>■ <i>Изборът на дефинитивно и следоперативно лъчелечение с едновременна хормонотерапия е мултимодален подход и задължително трябва да се обсъжда от мултидисциплинарен екип.</i></li> <li>■ <i>За провеждане на перкутанно лъчелечение се препоръчва модулирано по интензитет лъчелечение.</i></li> <li>■ <i>При болни, провеждащи продължително лечение с <i>bicalutamide</i>, е желателно профилактично или симптоматично облъчване на гърди с еднократна доза 8-10 Gy през първи месец от лечението.</i></li> </ul>
---	---

## ЛИТЕРАТУРА

1. Tosco L, Briganti A, D'amico AV, et al. Systematic review of systemic therapies and therapeutic combinations with local treatments for high-risk localized prostate cancer. *Eur Urol* 2019; 75 (1): 44-60
2. Leal F, Figueiredo MA, Sasse AD. Optimal duration of androgen deprivation therapy following radiation therapy in intermediate- or high-risk nonmetastatic prostate cancer: A systematic review and metaanalysis. *International Braz J Urol* 2015; 41 (3): 425-434

3. Sasse AD, Sasse E, Carvalho AM, et al. Androgenic suppression combined with radiotherapy for the treatment of prostate adenocarcinoma: a systematic review. *BMC Cancer* 2012; 12: 54-54
4. Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neo-adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009; 35: 9-17
5. Roach III M, Bae K, Speight J, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: Long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol* 2008; 26: 585-591
6. Denham J, Steigler A, Lamb DS, et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 451-459
7. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, et al. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 289-295
8. Lawton C, Lin X, Hanks GE, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: long-term update of NRG oncology/RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 93 (Suppl): S44
9. Horwitz E, Bae K, Hanks GE, et al. Ten-year follow-up of radiation therapy oncology group protocol 92-02: a phase III trial of the duration of elective androgen deprivation in locally advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2497-2504
10. Lawton C, Lin X, Hanks GE, et al. Duration of androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: long-term update of NRG oncology RTOG 9202. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 98: 296-303
11. D'Amico AV, Chen MH, Renshaw A, et al. Long-term follow-up of a randomized trial of radiation with or without androgen deprivation therapy for localized prostate cancer. *JAMA* 2015; 314: 1291-1293
12. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010; 11: 1066-1073
13. Pilepich M, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma – long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1285-1290
14. Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, et al. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 2516-2527
15. Thomsen F, Brasso K, Christensen IJ, et al. Survival benefit of early androgen receptor inhibitor therapy in locally advanced prostate cancer: long-term follow-up of the SPCG-6 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1283-1292
16. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2): 243-256

## 7.2. СЛЕДОПЕРАТИВНО ЛЪЧЕЛЕЧЕНИЕ С ЕДНОВРЕМЕННА ХОРМОНОТЕРАПИЯ

Виж Раздел 5.3

## 8 Отсрочено лечение



8

ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ

**8.1. ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ НИСЪК И МЕЖДИНЕН РИСК ЛОКАЛИЗИРАН КАРЦИНОМ (T1-T2)**

*Марин Георгиев*

**ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Каква е разликата между активно проследяване (active surveillance) и изчаквателно наблюдение (watchful waiting) по отношение на диагностика и лечение на локализиран простатен карцином (ПК)?

**PICO 2.** За какви характеристики (клиникопатологични, генетични и биомаркери) на локализиран ПК може да се обсъжда активно проследяване или изчаквателно наблюдение

**PICO 3.** Активно проследяване или изчаквателно наблюдение при локализиран нисък риск ПК може ли да бъде алтернатива на радикална простатектомия (РП)?

**PICO 4.** Изследване с магнитнорезонансна томография (МРТ) може ли да бъде използвано за селекция на пациенти с локализиран нисък и междинен риск ПК, кандидати за активно проследяване или изчаквателно наблюдение?

**PICO 5.** Ранна потвърждаваща простатна биопсия при пациенти на активно проследяване подобрява ли контрола на болестта?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**РІСО 1.** При пациенти с очаквана преживяемост не по-малко от 10 години и локализиран нисък риск ПК се счита за задължително обсъждане на вариант за локално лечение с презумпция, че то ще предложи в най-голяма степен полза за пациента. От друга страна, коморбидността е по-предикативна от възрастта за определяне на очаквана преживяемост. Наличие на множество придружаващи заболявания увеличава риска от смърт, несвързана с ПК.<sup>1</sup> В тази връзка при мъже с очаквана ниска преживяемост активно проследяване или изчаквателно наблюдение, придружено със симптоматично лечение за добро качество на живот (КнЖ), е реална терапевтична възможност. Активното проследяване има за цел да предотврати ненужно лечение на мъже с клинично локализиран ПК, при които не се налага незабавно лечение, но в същото време подsigурява своевременно активно лечение, ако се появи такава необходимост. Според систематичен анализ това може да се осъществи единствено в условия на стриктна програма за активно проследяване отблизо, включваща различни променливи.<sup>2</sup> Изчаквателно наблюдение се прилага при пациенти, за които от самото начало е определено, че са неподходящи за дефинитивно лечение и само се наблюдават за поява на локални или системни признаци на прогресия; при наличие на симптоматични индивиди се прилага палиативно лечение според стадия на болестта с цел контрол на КнЖ. В последния консенсус за терминология

и дефиниции на активно проследяване и изчаквателно наблюдение е налице 100% съгласие между експерти от 12 държави по отношение на 61 термина и дефиниции, което е представя високо качество на доказателство.<sup>3</sup>

**РІСО 2.** В систематичен анализ на *Thomsen et al.*<sup>4</sup> се анализират 10 проучвания, публикувани в периода 2008-2014 г., приемащи еднакви критерии за активно проследяване и протоколи за мониториране. Налице са няколко кохорти от пациенти, при които е изследвана стратегия на активно проследяване при локализиран нисък риск ПК. Резултатите демонстрират изключително добра обща преживяемост (ОП) и карцином-специфична преживяемост (КСП) при пациенти с активно проследяване. От друга страна, 30% от пациентите по време на проследяване са рекласифицирани и изискват дефинитивно лечение поради прогресия на болестта или предпочитания на пациента.<sup>5</sup> Първоначалните проучвания на изчаквателно наблюдение включват индивиди с проследяване до 25 години, като се анализират ОП и КСП. Множество проучвания демонстрират КСП от 80-95% за стадий T1/T2, а при 20-годишно проследяване две от проучванията демонстрират стойности съотв. 57% и 32%. Цитираните проучвания обхващат големи кохорти от пациенти и представят високо качество на научни доказателства, позволяващи да се определят отделните групи пациенти, подходящи за отсрочено лечение.<sup>6</sup>



**PICO 3.** В проучване PIVOT<sup>6</sup> сравняване на пациенти с активно проследяване срещу РП показва следното: дългосрочното проследяване (19 години и 6 месеца) установява, че РП не е свързана със сигнификантно подобрене на общата смъртност при ПК, хирургичното лечение е свързано с по-ниски нива на прогресия (локална и симптоматична). В систематичен анализ на *Hamdy*<sup>7</sup> и в цитирано в него проучване SPCG-4 не се намира предимство в групата с РП, проследени за 12.7 години. При пациенти с PSA > 10 ng/mL или висок риск ПК е налице сигнификантно по-добра обща и релативна редукция на смъртност (с 33%). Индивиди след РП показват също и сигнификантна редукция на костни метастази – 4.7% срещу 10.6% за групата на активно проследяване. Проучване PROTECT<sup>8</sup> рандомизира 1643 пациенти в три рамена: (1) активно лечение, (2) РП или перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) и (3) активно проследяване. В протокола е включено изискване: ако е налице 50% повишение на PSA за 12 месеца, да се извършва повторна биопсия; 56% от случаите са класифицирани като нисък риск, 90% от тях имат PSA < 10 ng/mL, 76% са в стадий T1c, а останалите са с междинен риск. След 10-годишно проследяване КСП е еднаква за двете групи – съотв. 98.9% и 99%; сходни са резултатите и за ОП. Разлика е налице само по отношение на метастатична прогресия (6% в групата с активно проследяване срещу 2.6% в групата с активно лечение). Рандомизираните проучвания и систематични анализи намират научни доказателства с високо качество по отноше-

ние на сигнификантна редукция на метастатична прогресия при пациенти, лекувани с дефинитивна РП, и намаляване на обща и релативна редукция на смъртност при оперирани пациенти с PSA > 10 ng/mL.

**PICO 4.** В систематичен и метаанализ<sup>9</sup> се установява, че са налице значителни по обем доказателства за определяща роля на МРТ за начална оценка на клинично значим ПК, при който се обсъжда активно проследяване. Налице са достатъчни по обем и качество научни доказателства за провеждането на МРТ за първоначална оценка на кандидати за активно проследяване, но все още липсват достатъчно зрели проучвания, определящи точно място на изследването за мониториране на тези пациенти.

**PICO 5.** Систематичен анализ *Dall'Era MA*<sup>10</sup> разглежда данни в периода 1980-2011 г., подбирайки само проучвания, които описват стриктно критериите за включване и проследяване и индикаторите за последващо лечение. Заключение от анализирани 7 големи проучвания е, че около 30% от пациенте, проследявани средно от 2.5 години, преминават след активно проследяване към друг вид терапия, предимно поради хистологична рекласификация (27-100%). Повторна 12-точкова биопсия е най-важен мониториращ инструмент за промени в хистологичната находка. Налице са доказателства с високо качество, препоръчващи използване на ранна потвърждаваща биопсия при пациенти, които са под активно наблюдение.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- PICO 1. Активно проследяване и изчаквателно наблюдение трябва да се обсъждат от клиницистите като реални варианти за отложено лечение на локализиран простатен карцином [високо качество на доказателства].
- PICO 2. За селектиране на пациенти за активно проследяване клиницистите трябва да използват следните критерии: (1) грейд 1 по ISUP, съответстващо на оценка по *Gleason*  $\leq 3 + 3$ ; (2) по-малко от 2-3 позитивни биопсични цилиндъра; (3) туморно обхващане, по-малко от 50%; (4) клиничен стадий T1c или T2a; (5) PSA < 10 ng/mL [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При локализиран нисък или междинен риск простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат отсрочено лечение при информирани пациенти (възможност за преминаване към радикална простатектомия при прогресия) с очаквана преживяемост > 10 години и наличие на картина с оценка по *Gleason*  $4 < 10\%$  [високо качество на доказателства].
- PICO 4. При първоначална оценка на пациенти, кандидати за активно проследяване или изчаквателно наблюдение, клиницистите трябва да използват мултипараметрична магнитнорезонансна томография. Методът не се препоръчва за проследяване [високо качество на доказателства].
- PICO 5. При активно проследяване клиницистите трябва да провеждат ранна потвърждаваща 12-точкова систематична биопсия (след мултипараметрична магнитнорезонансна томография) с цел подобряване на контрола на болестта [високо качество на доказателства].



*Трябва да се прави ясна разлика между стратегия за активни проследяване и за изчаквателно наблюдение при вземане на решение за отложено лечение при простатен карцином.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015; 25 (3): 232-237
2. Loeb S, Bruinsma SM, Nicholson J. Active surveillance for prostate cancer: A systematic review of clinicopathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2014; 67 (4): 619-626
3. Bruinsma SM, Roobol MJ, Carroll PR, et al. Expert consensus document: Semantics in active surveillance for men with localized prostate cancer – results of a modified Delphi consensus procedure. *Nat Rev Urol* 2017; 14 (5): 312-322
4. Thomsen FB, Brasso K, Klotz LH, et al. Active surveillance for clinically localized prostate cancer – A systematic review. *J Surg Oncol* 2014; 109 (8): 830-835
5. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33 (30): 3379-3385
6. Wilt TJ, Jones KM, Barry MJ, et al. Follow-up of prostatectomy versus observation for early prostate cancer. *N Engl J Med* 2017; 377: 132-142
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Rider J. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014; 370: 932-942
8. Hamdy F, Donocvan J, Lane A. 10-year outcomes after monitoring, surgery or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016; 375: 1415-1424
9. Schoots IG, Petrides N, Giganti F. Magnetic resonance imaging in active surveillance of prostate cancer: Systematic review. *Eur Urol* 2015; 67 (4): 627-636
10. Dall'Era MA, Albertsen PC, Bangma C. Active surveillance for prostate cancer: Systematic review of the literature. *Eur Urol* 2012; 62 (6): 976-983

## 8.2. ОТСРОЧЕНО ЛЕЧЕНИЕ ПРИ ЛОКАЛНО АВАНСИРАЛ КАРЦИНОМ (Т3-4 N0 M0)

Марин Георгиев

### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** За какви характеристики (клиникопатологични и биомаркери) на локално авансирал простатен карцином (ПК) може да се обсъжда изчаквателно наблюдение?

**PICO 2.** Изчаквателно наблюдение при локално авансирал ПК може ли да бъде алтернатива на радикална простатектомия (РП)?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Активно проследяване и изчаквателно наблюдение е важна стратегия за намаляване на свръхлечението на ПК. В систематичен анализ<sup>1</sup> авторите анализират биомаркери и стратификация по рискови групи, които имат предиктивна стойност за резултати от прилагане на стратегията на активно проследяване и изчаквателно наблюдение. Предостатвят се доказателства с високо качество, че по-нисък процент на свободен PSA, по-висока плътност на PSA, по-висок Prostate Health Index (PHI)<sup>2,3</sup> и наличие на повече позитивни биопсии са лош прогностичен белег за прогресия. Налице са нарастващи по обем и качество доказателства относно характеристиките на пациентите, които позволяват по-точна преценка на риска от прогресия по време на активно проследяване и изчаквателно наблюдение.<sup>4</sup>

**PICO 2.** В систематичен и метанализ на *Hegarty*<sup>5</sup>, систематизиращ резултати от проучвания, се отбелязва, че не всички автори правят ясна разли-

ка между активно проследяване и изчаквателно наблюдение. За нуждите на метаанализа се възприемта определение, че изчаквателно наблюдение включва всички пациенти, които се мониторира с намерение да се проведе палиативни лечение при белези за прогресия. За палиативно лечение се счита андроген-потискаща терапия, трансуретрална резекция, палиативни лъчелечение и химиотерапия. Анализ на данните показва, че РП допринася за сигнификантно по-ниски обща смъртност, карцином-специфична смъртност и наличие на метастази. Систематичният анализ включва рандомизирани и квази-рандомизирани изпитвания, сравняващи РП срещу изчаквателно наблюдение, но в заключение се отбелязва, че проучванията са с ниско качество на доказателства и представят противоречиви данни. Налице е едно единствено проучване с високо качество на доказателственост, но няма потвърждения в други рандомизирани изпитвания.

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

**РІСО 1.** При локално авансирал простатен карцином у пациенти, които не желаят или не могат да понесат друга форма на локално лечение, клиницистите трябва да предлагат отлагане на самостоятелна андроген-потискаща терапия при следните условия: (1) липса на симптоми; (2) стадий M0; (3) време за удвояване на PSA > 12 месеца и (4) добре диференциран тумор [високо качество на доказателства].

**СЛАБА**

**РІСО 2.** При пациенти с локално авансирал простатен карцином клиницистите биха могли да обсъждат активно наблюдение, като алтернатива на радикална простатектомия [ниско качество на доказателства].



*За да няма разминаване между клиничен резултат и очаквания на пациента, клиницистите трябва подробно да дискутурат и да информират болния и близките му за възможността за изчаквателно наблюдение, поставяйки информирания избор в центъра на лечението.*

**ЛИТЕРАТУРА**

- Loeb S, Briunisma SM, Nicholson J, et al. Active surveillance for prostate cancer: A systematic review of clinico-pathologic variables and biomarkers for risk stratification. *Eur Urol* 2015; 67 (4): 619-626
- Ferro M, Bruzzese D, Perdon S, et al. Prostate health index (Phi) and prostate cancer antigen 3 (PCA3) significantly improve prostate cancer detection at initial biopsy in a total PSA range of 2–10 ng/ml. *PLoS ONE* 2013; 8 (7): e67687
- Hendriks RJ, van Oort IM, Schalken JA. Blood-based and urinary prostate cancer biomarkers: A review and comparison of novel biomarkers for detection and treatment decisions. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017; 20 (1): 12-19
- Kinsella N, Helleman J, Brunisma S, et al. Active surveillance for prostate cancer: A systematic review of contemporary worldwide practices. *Trans Androl Urol* 2018; 7 (1): 83-97
- Hegarty J, Beirne P, Walsh E, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; doi: 10.1002/14651858.CD006590.pub2



## 9 Най-добри поддържащи грижи





9

НАЙ-ДОБРИ ПОДДЪРЖАЩИ ГРИЖИ

### 9.1. КОНТРОЛ НА СИМПТОМИ

Асен Дудов

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

PICO 1. Кои симптоми са превалиращи при пациенти с некурабилен карцином?

PICO 2. Физически упражнения по време на антигуморно лечение притежават ли клинична ефективност за контрол на карцином-свързана умора, физическа функционалност и психологическо благополучие?

PICO 3. Приложение на психостимуланти притежава ли терапевтична ефективност за контрол на карцином-свързана умора?

PICO 4. Каква е ефективността и безопасността на опиоидните агонисти (*oxycodone*, *morphine* или *hydromorphone* и трансдермални опиоиди) за контрол на невропатична карциномна болка?

PICO 5. Приложение на канабиноиди притежава ли ефективност и безопасност, сравнима с *codeine*, за контрол на карциномна болка?

PICO 6. Каква е честотата на разпространеност и детерминантите на пробивната карциномна болка?

PICO 7. Аджвантни аналгетици, добавени към опиоиди, подобряват ли контрола на карциномна болка?

PICO 8. Институционални интервенции за оценка, лечение и проследяване на карциномна болка при хоспитализирани пациенти подобрява ли терапевтичната ефективност?

PICO 9. Каква е ползата от образователни интервенции при пациенти с карциномна болка за автоефективност, придържане към лечение и влияние върху ежедневната дейност?

**PICO 10.** Какви допълнителни и алтернативни медицински терапии (хипноза, визуализация, групи за подкрепа, акупунктура и лечебно докосване) притежават ефективност за контрол на карциномна болка, диспнея, гадене и повръщане?

**PICO 11.** Каква е клиничната ефективност и рентабилност (цена-полза) на *epoetin alfa*, *epoetin beta* и *darbepoetin alfa* за контрол на карцином-свързана анемия?

**PICO 12.** Каква е клиничната ефективност на *megestrol acetate* и *medroxyprogesterone acetate* за контрол на синдром на карциномна анорексия-кахексия?

**PICO 13.** Кои интервенции са клинично ефективни за контрол на карцином-свързан лимфедем?

**PICO 14.** Кои интервенции са клинично ефективни за контрол на уринарна ретенция?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Систематичен анализ интерпретира данни при 26223 пациенти от 46 проучвания и установява, че пет симптома (умора, болка, липса на енергия, слабост и загуба на апетит) се появяват при повече от 50% от пациентите, като общо преобладаване на симптомите. През последните една до две седмици от живота при повече от 50% от пациентите се наблюдават умора, загуба на тегло, слабост и загуба на апетит.<sup>1</sup>

**PICO 2.** Систематичен анализ, включващ данни при 1164 пациенти от 22 рандомизирани клинични изпитвания и контролирани клинични изпитвания, изследващи физическите упражнения по време на лечение на рак, предполага, че пациентите с карцином могат да се възползват от физически упражнения по време на лечение. Наблюдават се положителни резул-

тати по отношение на физиологични параметри, обективни показатели за ефективност, функциониране, симптоми (особено умора), психологическо благополучие и качество на живот, свързано със здравето. Използваните физически упражнения са различни по вид (ходене, плуване, упражнения за сила или комбинирани упражнения) интензивност, честота и продължителност.<sup>2</sup> Метаанализ, използващ комбинирани данни за 1109 пациенти с карцином от 18 рандомизирани клинични проучвания, показва значителен благоприятен ефект от упражненията върху карцином-свързаната умора при пациенти с простатен карцином (ПК) (n = 371), когато резултатите от всички схеми на упражнения са обобщени. В повече от половината от проучванията (12 от 18 проучвания, 67%) са докладвани нежелани събития.<sup>3</sup>

**РІСО 3.** Метаанализ, използващ комбинирани данни за 426 пациенти от 5 проучвания, установява предварителни доказателства за използването на психостимуланти (*methylphenidate*) за контрол на карцином-свързаната умора, като се отчита значим ефект спрямо плацебо (HR -0.28; 95%CI -0.48 – -0.09;  $p = 0.005$ ).<sup>4</sup>

**РІСО 4.** Систематичен анализ за приложение на *oxycodone* при овладяване на карциномна болка, включващ данни от 43 оригинални изпитвания, метаанализ и рандомизирани клинични изпитвания, установява, че няма доказателства за значима разлика в аналгезията или нежеланите реакции между *oxycodone*, *morphine* или *hydromorphone*.<sup>9</sup> Систематичен преглед на литературата за приложение на *hydromorphone*, включващ данни от 11 изпитвания, предполага, че има малка разлика между *morphine* и *hydromorphone* по отношение на аналгетична ефективност, профил на безопасност и предпочитания на пациента.<sup>5</sup> Метаанализ и систематичен преглед на литературата, сравняващ нежелани реакции на трансдермални опиоиди спрямо дългодействащ *morphine* при лечение на умерена до силна болка, свързана с карцином, използващ комбинирани данни за 425 пациенти с рак от 4 проучвания, не установява значителни разлики за общи нежелани реакции, общи гастроинтестинални нежелани реакции, общи неврологични нежелани реакции, гадене, сънливост, хиповентилация, оттегляне от проучване и промяна в лечението с опиоиди. Достоверна разлика

в полза на трансдермални опиоиди се наблюдава за запек (OR 0.38,  $p < 0.001$ ) и предпочитания на пациентите (OR 0.43,  $p = 0.014$ ).<sup>10</sup> Систематичен преглед на литературата за оценка на адекватността на обезболяващата терапия, включващ данни от 46 публикации, заключава, че приблизително една трета от пациентите все още не получават лекарства, пропорционални на интензитета на болката (31.8%).<sup>8</sup>

**РІСО 5.** Качествен систематичен анализ, разглеждащ ефективност и безопасност на канабиноиди за контрол на болка, включва данни от 5 рандомизирани клинични изпитвания и 128 пациенти с карцином-свързана болка. Резултатите показват, че перорален *tetrahydrocannabinol* (THC) 10 mg е приблизително толкова ефективен, колкото *codeine* 60 mg, а THC 20 mg е приблизително еквипотентен на 120 mg *codeine*. От друга страна, THC показва зависимост между доза и нежелани реакции, като честотата им при доза 10 mg е по-висока, отколкото при *codeine* 60 mg или 120 mg. Канабиноидите не са по-ефективни от *codeine* за контрол на болка и имат депресивни ефекти върху централна нервна система, ограничаващи употребата им.<sup>11</sup>

**РІСО 6.** Систематичен и обобщен анализ на публикувана литература, включващ данни от 19 рандомизирани клинични изпитвания, показва обща комбинирана честота на разпространеност на пробивната карциномна болка до 59.2% (95%CI 58-60) при висока хетерогенност. Най-ниски проценти на разпространеност са установени в проучвания, проведени в амбулатор-

ни клиники (39.9%), а най-високата разпространеност – в проучвания, проведени в хоспис (80.5%). Връзката между разпространение на на пробивна карциномна болка и други детерминанти (възраст, разпространение на метастатични болести или интензивност на болка) не достига статистическа значимост.<sup>12</sup>

**PICO 7.** Качествен систематичен анализ на приложение на *ketamine* като адювант към опиоиди за карциномна болка, включващ 30 пациенти в 2 рандомизирани клинични изпитвания, показва, че *ketamine* намалява нуждите от *morphine* при пациенти с карцином и значимо снижава интензивността на карциномна болка с невропатична компонента. Основна нежелана реакция е халюцинация, която е дозозависима. Заключават се потенциална ефикасност на *ketamine* като адювантно средство към опиоидите.<sup>13</sup> Преглед на фармакологично лечение на карциномна болка заключава, че *gabapentin*, *pregabalin*, *amitriptyline* или *duloxetine* могат да се обмислят за пациенти с невропатична болка, която частично отговаря на опиоидна аналгезия. Нежелани реакции от централна нервна система са често срещани при адювантните лекарства.<sup>6</sup>

**PICO 8.** Систематичен анализ на 21 публикации, включващ 5 интервенции (обучение на сестри и пациенти, рутинна редовна оценка на болка (като жизнено важен признак), одит на резултати за болка и обратна връзка с клиничния персонал, компютърни системи за подкрепа при вземане на

решение и консултация за болка на ниво специалист), показва, че независимо от професионалните познания и нагласи за степен и оценка, все още няма системна болнична намеса, свързана с подобряване на тежестта на болката.<sup>14</sup>

**PICO 9.** Систематичен анализ на 21 проучвания с 3501 пациенти и метаанализ, използващ комбинирани данни от 19 рандомизирани клинични проучвания, показва умерена, но ясна полза от образователни интервенции към пациента при карцином-свързана болка, но не е в състояние да определи оптималния вид експозиция или да установи продължителността на ефекта. Установява се, че насочените към пациентите образователни интервенции за карциномна болка подобряват познанието и отношението към симптома и обезболяването и намаляват интензивността му, въпреки че това не води до намалено повлияване на ежедневните дейности.<sup>15</sup>

**PICO 10.** Систематичен анализ на 21 проучвания, включващи рандомизирани клинични изпитвания, контролирани изпитвания и докладвани случаи, оценява допълнителни и алтернативни медицински терапии. Резултатите показват, че акупунктура, перкутанна електрическа стимулация на нерви, поддържаща груповата терапия, самохипноза и масажна терапия могат да осигурят облекчаване на карциномна болка или при терминални пациенти. Използването на акупунктура, акупресура и мускулна релаксация с ретренинг на дишане може да е от полза за облекчаване на диспнея.

Акупресурата не облекчава гаденето, свързано с карцином.<sup>16</sup> Систематичен анализ за ефикасност на допълнителни и алтернативни медицински терапии за облекчаване на карциномна болка, включващ данни от 18 проучвания с 1499 пациенти, показва че хипноза, визуализация, групи за подкрепа, акупунктура и лечебно докосване изглеждат обещаващи, особено в краткосрочен план, но не могат да бъдат напълно препоръчани като ефективни.<sup>17</sup> Систематичен анализ на 7 проучвания, разглеждащи приложение на акупунктура за облекчаване на карцином-свързана болка, заключава, че схващането за акупунктура, като ефективен допълнителен обезболяващ метод за онкологични пациенти, не се подкрепя от наличните към момента данни.<sup>18</sup>

**PICO 11.** Систематичен анализ за клинични ползи и рискове, свързани с *epoetin* и *darbepoetin* при индуцирана от химиотерапия анемия, включващ 40 проучвания с 21378 пациенти, не установява клинични или статистически значими разлики между тези лекарства продукта.<sup>19</sup> Насоките на NICE (National Institute for Health and Care Excellence) препоръчват агенти, стимулиращи еритропоезата (*epoetin* и *darbepoetin*) като възможности за лечение на анемия при онкологични пациенти, свързана с химиотерапия в рамките на техните разрешения за употреба. В метаанализ на 10 проучвания за хематологичен отговор (2228 пациенти) се отчита статистически значима разлика в полза на лечение с лекарствени продукти, стимулира-

щи еритропоезата (ESA) (RR 3.29; 95%CI 2.84-3.81). Достоверно по-малко пациенти с ESA се нуждаят от кръвопреливане в данни от 22 проучвания, оценяващи нужди от трансфузия (HR 0.63; 95%CI 0.57-0.69 за анализ на случайни ефекти и HR 0.62; 95%CI 0.51-0.67 за анализ на фиксирани ефекти). В метаанализ, включващ 14 проучвания с 2967 пациенти, не се отчита разлика в риска за смърт (HR 0.86; 95%CI 0.67-1.11), като няма хетерогенност между проучванията ( $I^2$  16.4%,  $p = 0.274$ ). В метаанализ, целящ да отговори дали и до каква степен лечението с ESA е свързано с нежелани събития, като тромбоемболични инциденти (14 проучвания,  $n = 4013$ ), артериална хипертония (9 изпитвания,  $n = 2032$ ), тромбоцитопения и кръвоизлив (7 изпитвания,  $n = 1715$ ), припадъци (1 изпитване,  $n = 289$ ) и сърбеж (сърбеж, обрив и дразнене; 6 изпитвания,  $n = 869$ ), се отчита повишен риск от тромбоемболични събития (RR 1.46, 95%CI 1.07-1.99), артериална хипертония (RR 1.80, 95%CI 1.14-2.85) и сърбеж (RR 2.04, 95%CI 1.11-3.75). Лечението с ESA не е свързано с гърчове (RR 1.19, 95%CI 0.33-4.38) или тромбоцитопения и кръвоизлив (RR 0.93, 95%CI 0.65-1.34). По отношение на ефективност на разходите приложението на ESA може да се счита за рентабилно използване на ресурси и трябва да се препоръча като вариант за лечение на анемия при онкологични пациенти, получаващи химиотерапия.<sup>7</sup>

**PICO 12.** Систематичен анализ на 15 рандомизирани клинични изпитвания с над 2000 пациенти интерпретира приложение на прогестини за лече-

ние на карциномна анорексия-кахексия. Доказват се ефекти на високодозови прогестини върху апетита и телесното тегло, като има статистически значимо предимство за подобрен апетит (OR 4.23, 95%CI 2.53-7.04). Ефектът на прогестини с висока доза върху телесното тегло също постига статистическа значимост (OR 2.66, 95%CI 1.80-3.92).<sup>20</sup> Систематичен анализ на 26 изпитвания с 3887 пациенти за приложение на *megestrol acetate* (MA) при синдром на карциномна анорексия-кахексия установява, че спрямо плацебо MA повишава апетита при онкологични пациенти (RR 2.31, 95%CI 1.52-3.59), води до намаляване на тегло (RR 1.88, 95%CI 1.43-2.47) и подобрява качеството на живот, свързано със здравето (HRQOL) (RR 1.52, 95%CI 1.00-2.30).<sup>21</sup>

**PICO 13.** Систематичен анализ, интерпретиращ различни интервенции (затворен подкожен дренаж, ръчен лимфен дренаж, компресивна терапия, пълна деконгестивна терапия) в 11 публикации показва, че всички процедури са сравнително безопасни и могат да бъдат разгледани при отделни пациенти; всички проучвания са оценени с „ефективността не е установена“

поради ограничения в дизайна и размер на извадката.<sup>22</sup> Систематичен анализ на 42 публикации относно приложение на пълна деконгестивна терапия показва, че методът изглежда е ефективен за намаляване на лимфедема.<sup>23</sup>

**PICO 14.** Систематичен и метаанализ на 54 статии за контрол на остра задържка на урина (ОЗУ) показва, че супрапубичен катетър е алтернатива на уретрална катетеризация (постоянен катетър); чистата периодична самокатетеризация може да бъде безопасна и полезна възможност за пациенти с ОЗУ до окончателното им лечение, а хирургията е крайна възможност при неуспешна проба без катетър, както и при значителни симптоми на долни пикочни пътища след успешна проба без катетър. Препоръчителна продължителност на катетеризацията е под 3 дни, като безопасен вариант за избягване на усложнения. Трансуретрална резекция на простата (TURP) остава настоящ „златен стандарт“. Препоръчва се използване на  $\alpha_1$ -адренергични блокери преди провеждане на проба без катетър.<sup>24</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- **PICO 2.** За контрол на карцином-свързана умората се препоръчва клиницистите да предписват физически упражнения с ниска до умерена интензивност, редовна честота (три до пет пъти седмично) в продължение най-малко на 20 минути на сесия, включваща аеробни, упражнения за сила или смесени упражнения, като трябва да бъдат съобразени със стадий на болестта, естество на медицинско лечение и статус на пациента [умерено качество на доказателства].

СИЛНА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 4. За контрол на невропатична карциномна болка се препоръчва клиницистите да предписват <i>morphine</i> с незабавно освобождаване (IR) за титриране; опиоиди с контролирано освобождаване трябва да се използват за продължителна терапия; трансдермален <i>fentanyl</i> е ефективен при стабилна болка. При пациенти с нарушена бъбречна и чернодробна функция се препоръчва намаляване на дозата, по-дълъг интервал от време между дозите и проследяване на креатининов клирънс [високо качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 6. За контрол на пробивна карциномна болка препоръчва се клиницистите да използват перорални опиоиди с незабавно освобождаване, представляващи 10-20% от общата дневна доза опиоиди; ректални супозитории с <i>acetaminophen</i> или опиоиди с незабавно освобождаване да се използват, когато пероралният път не е възможен; при пробивни болки, които са внезапни и тежки, трябва да се обмислят алтернативни пътища на приложение [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 11. При карцином-свързана анемия препоръчва се клиницистите да прилагат стимулиращи еритропоезата лекарства (<i>epoetin alfa</i>, <i>epoetin beta</i> и <i>darbepoetin alfa</i>); приложението трябва да започне при стойности на хемоглобин <math>\leq 100</math> g/L с прицелна стойност до 120 g/L [високо качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 12. За контрол на синдром на карциномна анорексия-кахексия препоръчва се клиницистите да прилагат <i>megestrol acetate</i> в доза <math>\geq 800</math> mg/ден [умерено качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 14. При остра ретенция на урина се препоръчва клиницистите да поставят супрапубичен катетър спрямо постоянен катетър; препоръчва се продължителност на катетеризацията под 3 дни [умерено качество на доказателства].</li> </ul>
СЛАБА	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ PICO 1. Клиницистите биха могли да оценяват преобладаването на симптоми чрез въпросници [ниско качество на доказателства].</li> <li>■ PICO 3. За контрол на карцином-свързана умора клиницистите биха могли да назначават психостимуланти само под експертен контрол и при активно наблюдение. Ако се използва <i>methylphenidate</i>, употребата му трябва да се ограничи до случаи с напреднала болест или краткосрочно (до 8 седмици) при пациенти на активно лечение [ниско качество на доказателства].</li> </ul>

СЛАБА

- PICO 5. На клиницистите не се препоръчва приложение на канабиноиди за контрол на болка спрямо наличните аналгетични терапии [умерено качество на доказателства].
- PICO 7. За контрол на карциномна болка не се препоръчва добавяне на *ketamine* към опиоиди. Клиницистите биха могли да прилагат адювантни аналгетици (*gabapentin*, *pregabalin*, *amitriptyline* или *duloxetine*) при невропатична карциномна болка и недостатъчен отговор към опиоиди [умерено качество на доказателства].
- PICO 8. Клиницистите биха могли да обмислят консултация с медицински специалисти, които имат опит и са обучени за контрол на болка и симптоми [ниско качество на доказателства].
- PICO 9. Клиницистите биха могли да назначават рутинно обучение на пациенти за подобряване на знанията за контрол на болка и обезболяване [много ниско качество на доказателства].
- PICO 10. Не се препоръчва на клиницистите приложение на допълнителни и алтернативни медицински терапии за контрол на карциномна болка [ниско качество на доказателства].
- PICO 13. За контрол на карцином-свързан лимфедем клиницистите биха могли да прилагат определени интервенции [ниско качество на доказателства].



*При назначаване на опиоиди трябва да се използва най-малко инвазивен път за въвеждане; по възможност да се прилагат формули с продължително освобождаване; трябва да се започва с едно лекарство в ниска доза, последвано от бавно титриране на дозата; трябва да има достатъчно голям интервал до включване на последващо лекарство, което да позволи оценка на ефекта; лечението трябва да бъде постоянно мониторирано и коригирано при необходимост с цел подобряване на ефикасността и ограничаване на появата на нежелани събития; при недостатъчен ефект или възникване на нежелани събития може да се обмисли смяна на опиоида.*



## ЛИТЕРАТУРА

1. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, et al. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: A systematic review. *J Pain Symp Manag* 2007; 34 (1): 94-104
2. Knols R, Aaronson NK, Uebelhart D, et al. Physical exercise in cancer patients during and after medical treatment: A systematic review of randomized and controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16): 3830-3842
3. Velthuis MJ, Agasi-Edenburg SC, Aufdemkampe G, et al. The effect of physical exercise on cancer-related fatigue during cancer treatment: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Oncol* 2010; 22 (3): 208-221
4. Minton O, Richardson A, Sharpe M, et al. Psychostimulants for the management of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis *J Pain Symp Manag* 2011; 41 (4): 761-767
5. Quigley C, Wiffen P. A systematic review of hydromorphone in acute and chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 169-178
6. Wood H, Dickman A, Star A, et al. Updates in palliative care – overview and recent advancements in the pharmacological management of cancer pain. *Clinical Medicine* 2018; 18 (1): 17-22
7. NICE. Erythropoiesis-stimulating agents (epoetin and darbepoetin) for treating anaemia in people with cancer having chemotherapy. Available at: [www.nice.org.uk/guidance/ta323](http://www.nice.org.uk/guidance/ta323)
8. Greco MT, Roberto A, Corli O, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32: 4149-4154
9. King SJ, Ried C, Forbes K, et al. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliative Med* 2011; 25 (5): 454-470
10. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11 (3): 492-501
11. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, et al. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ* 2001; 323 (7303): 13-16
12. Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of Breakthrough Cancer Pain: A Systematic Review and a Pooled Analysis of Published Literature. *Pain Symp Manag* 2014; 47 (1): 57-76
13. Bell RF, Eccleston C, Kalso E, et al. Ketamine as adjuvant to opioids for cancer pain. a qualitative systematic review. *J Pain Symp Manag* 2003; 26 (3): 867-875
14. Goldberg GR, Morison RS. Pain management in hospitalized cancer patients: A systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25 (13): 1792-1801
15. Bennett MI, Bagnall AM, Closs SJ. How effective are patient-based educational interventions in the management of cancer pain? Systematic review and meta-analysis. *Pain* 2009; 143 (3): 192-199
16. Pan CX, Morison RS, Ness J, et al. Complementary and alternative medicine in the management of pain, dyspnea, and nausea and vomiting near the end of life: A systematic review. *J Pain Symp Manag* 2000; 20 (5): 374-387
17. Bardia A, Barton DL, Procop LJ, et al. Efficacy of complementary and alternative medicine therapies in relieving cancer pain: A systematic review. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5457-5464
18. Lee H, Schmidt K, Erns E. Acupuncture for the relief of cancer-related pain – a systematic review. *Eur J Pain* 2012 (4): 437-437
19. Ross SD, Allen E, Henry DH, et al. Clinical benefits and risks associated with epoetin and darbepoetin in patients with chemotherapy-induced anemia: A systematic review of the literature. *Clin Therap* 2006; 28 (6): 801-831
20. Maltoni M, Nanni O, Scarpi E, et al. High-dose progestins for the treatment of cancer anorexia-cachexia syndrome: A systematic review of randomised clinical trials. *Ann Oncol* 2001; 12 (3): 289-300

21. Lopez AP, Figuls MR, Guchi GU, et al. Systematic review of megestrol acetate in the treatment of anorexial-cachexia syndrome. *J Pain Symp Manag* 2004; 27 (4): 360-369
22. Beck M, Wanchai A, Stewart BR, et al. Palliative care for cancer-related lymphedema: A systematic review. *J Palliat Med* 2012; 15 (7); doi: <https://doi.org/10.1089/jpm.2011.0494>;
23. Lasinski BB, Thrift KM, Squire DC, al. A systematic review of the evidence for complete decongestive therapy in the treatment of lymphedema from 2004 to 2011. *PM&R* 2012; 4 (8): 580-601
24. Yoon PD, Chalasani V, Woo HH. Systematic review and meta-analysis on management of acute urinary retention. *Prost Cancer* 2015; 18: 297-302

**9.2. ПОВЕДЕНИЕ ПРИ КОСТНИ МЕТАСТАЗИ И ТЕХНИ УСЛОЖНЕНИЯ***Димитър Калев***ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)**

**PICO 1.** Режими с единична или с множествени фракции за палиативно перкутанно лъчелечение (ПЛЛ) за предварително необлъчвани болезнени костни метастази при простатен карцином (ПК) клинично еквивалентни ли са за контрол на болка?

**PICO 2.** Повторно палиативно ПЛЛ при персистираща или рецидивираща болка от предварително облъчвани костни метастази подобряват ли терапевтичния контрол според първоначална доза и фракции?

**PICO 3.** Радионуклидна терапия с остеотропни радиофармацевтици (<sup>153</sup>Sm-EDTMP, <sup>89</sup>Sr-chloride, <sup>186</sup>Re-HEDP и <sup>223</sup>Ra-chloride) за болезнени костни метастази при кастрация-резистентен ПК (КРПК) може ли да бъде алтернатива на други онкологични интервенции за контрол на болка, превенция на скелет-свързани събития, качество на живот и обща преживяемост?

**PICO 4.** Системни бифосфонати или RANKL-инхибитори за метастатична костна болест при КРПК са по-ефективни и рентабилни за превенция на скелет-свързани събития, контрол на костна болка и качество на живот?

**PICO 5.** Хирургична декомпресия, последвана от ПЛЛ, при метастатична миелонна компресия подобряват ли терапевтичния контрол върху прицелната лезия и качеството на живот?

**PICO 6.** Кифопластика и вертеброластика при пациенти с болезнен колапс (сплескване) или фрактура на гръбначен прешлен от костни метастази подобрява ли терапевтичния контрол за фрактури и/или премахва ли необходимостта от палиативно лъчелечение?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Метаанализ, използващ комбинирани данни за 5617 пациенти от 25 рандомизирани клинични проучвания, показва еквивалентно облекчение на болката след единична фракция от 8 Gy, 20 Gy в 5 фракции, 24 Gy в 6 фракции и 30 Gy в 10 фракции за предварително необлъчени болезнени костни метастази; общата степен на отговор е 60% срещу 61%, съотв. за схеми с единична и множествени фракции.<sup>1</sup> В изпитване RTOG 97-14 оценката на подгрупа с болезнени вертебрални метастази и кратка очаквана продължителност на живот установява сравнимост с цялата популация, с частичен или пълен отговор при 70% срещу 62% (несигнификантна разлика), съотв. за единична срещу множествени фракции.<sup>2</sup>

**PICO 2.** Повторно облъчване при персистираща или рецидивираща костна болка от периферни или спинални метастази е анализирано в международно мултицентрично проучване и метаанализ с честота на отговор – 45% в рамото с единична фракция и 51% в рамото с множествени фракции, без достоверна разлика в отговора между 8 Gy и 20 Gy в 5 фракции; общият отговор не корелира с предишните отговор и фракционирание на дозата, но от проучването са изключени пациенти, първоначално получили над 30 Gy в 10 фракции.<sup>3,4</sup> Засега липсват доказателства за предимства на стереотактично телесно лъчелечение (SBRT) като начален метод на избор при гръбначни костни лезии или спинална компресия.<sup>5</sup>

**PICO 3.** Систематичен обзор и метаанализ оценява ефективност и токсичност на костнонасочени радиофармацевтици <sup>153</sup>Sm-EDTMP и <sup>89</sup>Sr-chloride.<sup>6</sup> От 57 проучвания 46 използват радиофармацевтици като самостоятелен агент, а 15 – терапевтични комбинации; повечето проучвания включват пациенти с ПК. Общата ефективност на радиофармацевтиците като самостоятелни агенти е 70% и 74%, когато се използват в комбинация с други терапии; ефективността при ПК е 70%. Пълен отговор е докладван при 27% от пациентите. Общата токсичност на третирането е 15%, съотв. 11% в проучвания, докладващи самостоятелно използване на радиофармацевтици. Не е установена достоверна разлика между костнонасочени радиофармацевтици <sup>153</sup>Sm-EDTMP и <sup>89</sup>Sr-chloride и други онкологични лечения по отношение на ефикасност или токсичност. В систематичен обзор, включващ 13 рандомизирани контролирани и 23 проспективни кохортни проучвания със <sup>153</sup>Sm-EDTMP, <sup>89</sup>Sr-chloride, <sup>186</sup>Re-HEDP и <sup>223</sup>Ra-chloride, демонстрира степен на отговор на болката над 50-60% при всеки радиофармацевтик<sup>7</sup>; хематологична токсичност е докладвана в 26 от 36 проучвания, но повече от половината от тях не посочват левкопения или тромбцитопения от степен 3/4. Подгрупов анализ от метаанализ, включващ 8 рандомизирани контролирани проучвания (1877 пациенти) при КРПК, сравнява приложение на радиофармацевтици срещу ЛЛ или плацебо и установява

подобрене на обща преживяемост след третиране с  $^{223}\text{Ra-chloride}$  (OR 0.68, 95%CI 0.51-0.90, едно проучване, 921 пациенти) и  $^{89}\text{Sr-chloride}$  (OR 0.21, 95%CI 0.05-0.91, едно проучване, 49 пациенти).<sup>8</sup>

**PICO 4.** В два систематични и метаанализа се дефинира предимство на *denozumab* пред бифосфонати за редукция на фрактури и лъчелечение.<sup>9, 10</sup> В метаанализ на 14 проучвания с 10192 пациенти<sup>9</sup> *denozumab* превъзхожда плацебо за снижение на риск от скелет-свързани събития (OR 0.49, 95%CI 0.31-0.75), последван от *zoledronic acid* (OR 0.57, 95%CI 0.41-0.77) и *pamidronate* (OR 0.55, 95%CI 0.41-0.72); също така превъзхожда плацебо за снижение на риск от патологични фрактури (OR 0.50, 95%CI 0.32-0.79), последван от *zoledronic acid* (OR 0.61, 95%CI 0.43-0.86); на трето място превъзхожда плацебо за снижение на риск от приложение на палиативно ЛЛ (OR 0.51, 95%CI 0.35-0.75), последван от *pamidronate* (OR 0.67, 95%CI 0.52-0.86) и *zoledronic acid* (OR 0.70, 95%CI 0.52-0.96). Икономическият аспект на *denozumab* е анализиран в систематичен обзор на 263 оригинални изследвания; повечето визират неблагоприятна рентабилност (в USA \$) на медикамента в сравнение със *zoledronic acid*: ICERS за избегнати скелет-свързани събития – \$ 4638-87.354 и QALY-полза – \$ 57274-4.81; резултатите варират в широки граници според вид на тумора и времевия хоризонт.<sup>11</sup>

**PICO 5.** Систематичен обзор на метаанализи и проспективни проучвания в периода 2004-2011 г. препоръчва обсъждане за хирургична намеса при пациенти с добра прогноза, които са медицински и хирургически оперативни; ЛЛ се обсъжда при нехирургични пациенти: при лоша прогноза се прилага една фракция от 8 Gy, а при добра прогноза може да се третира с 30 Gy в 10 фракции.<sup>12</sup> Пациентите трябва да бъдат проследявани клинично и/или рентгенологично за локален рецидив. Синдромът е спешно състояние и при симптоматични пациенти се прилагат високи дози кортикостероиди, провежда се магнитнорезонансна томография и се планира консултация с неврохирург за оперативна декомпресия.<sup>12</sup>

**PICO 6.** Актуализиран преглед на литературата не показва висококачествени данни за кифопластика и вертеброластика (циментиране), въпреки доказателства за избор при болезнени малигнени фрактури, повлияващ болка и качество на живот.<sup>13</sup> Липсват проспективни доказателства, че премахват необходимостта от ЛЛ за болезнени костни метастази или фрактури.<sup>14</sup> В проспективно проучване на 11 пациенти, лекувани с вертеброластика и  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ , липсват дефинитивни заключения относно комбинирани схеми, подчертавайки значението на бъдещи проспективни проучвания, насочени към подходяща селекция на пациенти.<sup>13</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- PICO 1. За контрол на предварително необлъчвани болезнени костни метастази от простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат палиативно перкутанно лъчелечение с еквивалентна ефективност на единична фракция от 8 Gy, 20 Gy в 5 фракции, 24 Gy в 6 фракции и 30 Gy в 10 фракции [високо качество на доказателства].
- PICO 2. За контрол на персистираща (над 1 месец след лъчелечение) или рецидивираща болка от предварително облъчвани костни метастази (периферни или гръбначни) клиницистите трябва да обсъждат повторно палиативно перкутанно лъчелечение, като се придържат към ограничения на толерантните дози на критичните органи [високо качество на доказателства].
- PICO 3. За контрол на болезнени костни метастази при кастрация-резистентен простатен карцином клиницистите трябва да прилагат дефинитивна радионуклидна терапия с <sup>223</sup>Ra-chloride или палиативна със <sup>89</sup>Sr-chloride или <sup>153</sup>Sm-EDTMP [умерено качество на доказателства].
- PICO 4. За превенция на скелет-свързани събития при кастрация-резистентен простатен карцином с костни метастази клиницистите трябва да прилагат *denosumab* (алтернативно бифосфонати – *zoledronic acid* – с по-висока икономическа рентабилност) [високо качество на доказателства].
- PICO 5. При пациенти с доказана малигнена миелонна компресия, свързана с костни метастази, клиницистите трябва да обсъждат хирургична декомпресия, последвана от перкутанно лъчелечение [ниско качество на доказателства].
- PICO 6. При пациенти с болезнен колапс или фрактура на гръбначен прешлен от костни метастази клиницистите трябва да обсъждат кифопластика или вертеброластика (циментация) [много ниско качество на доказателства].



- При пациенти, третирани с <sup>223</sup>Radium, не трябва да се прилага едновременно лечение с abiraterone acetate поради сигнификантно повишение на риска от фрактури и скъсяване на преживяемостта.
- Преди започване на терапия с остеомодулатори (депозитав или бифосфонати) е задължително извършване на стоматологичен преглед поради сигнификантно повишение на риск от некроза на челюст при анамнеза за травма, стоматологична операция или стоматологична инфекция.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chow E, Zeng L, Salvo N, et al. Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24: 112-124
2. Howell DD, James JL, Hartsell WF, et al. Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: A subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer* 2013; 119: 888-896
3. Chow E, van der Linden YM, Roos D, et al. Single versus multiple fractions of repeat radiation for painful bone metastases: A randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 164-171
4. Huisman M, van den Bosch MA, Wijlemans JW, et al. Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: A systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 8-14
5. Solberg TD, Balter JM, Benedict SH, et al. Quality and safety considerations in stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy: Executive summary. *Pract Radiat Oncol* 2012; 2: 2-9
6. D'Angelo G, Sciuto L, Salvatori M, et al. Targeted „bone-seeking“ radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: A systematic review and meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56 (6): 538-543
7. van Dodewaard-de Jong JM, Oprea-Lager DE, Hoofstede L, et al. Radiopharmaceuticals for palliation of bone pain in patients with castration-resistant prostate cancer metastatic to bone: A systematic review. *Eur Urol* 2016; 70 (3): 416-426
8. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, et al. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dovepress* 2015; 9: 5291-5299
9. Wang Z, Qiao D, Lu Y, et al. Systematic literature review and network meta-analysis comparing bone-targeted agents for the prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastasis. *Oncologist* 2015; 20 (4): 440-449
10. Tesfamariam Y, Macherey S, Kuhr K, et al. Bisphosphonates or RANK-ligand-inhibitors for men with prostate cancer and bone metastases: a Cochrane Review and network meta analysis. *Cochrane Crowd*, May 2018; doi: 10.1002/14651858.CD013020
11. Matuoka JY, Kahn JG, Secoli SR. Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of bone metastases from solid tumors: A systematic review. *Eur J Health Econ* 2018; doi: 10.1007/s10198-018-1011-1

12. Loblaw DA, Mitera G, Ford M, et al. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012; 84: 312-317
13. Rasulova N, Lyubshin V, Djalalov F, et al. Strategy for bone metastases treatment in patients with impending cord compression or vertebral fractures: A pilot study. *World J Nucl Med* 2011; 10: 14-19
14. Lutz S, Balboni T, Jones J, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical Radiation Oncology* 2017; 7: 4-12



### 9.3. ТАРГЕТНА МЕТАБОЛИТНА РАДИОНУКЛИДНА ТЕРАПИЯ

Соня Сергиева, Елена Пиперкова

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Палиативна радионуклидна метаболитна терапия с <sup>89</sup>strontium (Sr-89Cl), <sup>153</sup>samarium (Sm-153 EDTMP) и други остеотропни радиофармацевтици притежава ли оптимална ефективност (контрол на болка и скелет-свързани събития, качество на живот и преживяемост) и токсичен профил спрямо лъчелечение при метастатичен простатен карцином (ПК) с костни метастази?

**PICO 2.** Радионуклидна метаболитна терапия с *radium Ra-223 dichloride* притежава ли оптимална ефективност (контрол на скелет-свързани събития, качество на живот и преживяемост) и токсичен профил спрямо лъчелечение при метастатичен кастрация-резистентен ПК (мКРПК) с костни метастази?

**PICO 3.** Радионуклидна терапия с <sup>177</sup>Lu-маркиран PSMA-пептид при мКРПК притежава ли терапевтична ефективност по отношение на степен на отговор, очаквана токсичност и безопасност спрямо трета линия системна терапия (хормоно- или химиотерапия)?

#### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** Систематичен и метаанализ, включващ 57 проучвания (9 рандомизирани, 13 клинични и 35 наблюдателни), интерпретира палиативната ефективност и токсичен профил на остеотропни радиофармацевтици (*Sr-89Cl* и *Sm-153 EDTMP*) при пациенти с метастатична костна болест, повечето от които са с ПК.<sup>1</sup> Клинични индикации за метаболитна радиотерапия са: (1) палиация на костна болка при изчерпани други методи, (2) положителен костен скан с мултиплени вторични лезии с остеохондролитичен характер

(ефектът е съмнителен при „студени“ остеолитични огнища), (3) липса на миелонна компресия и (4) нормални хематологични показатели.<sup>2</sup> Ефективност при ПК е постигната в 70% от случаите, а при използване на комбинация с химиотерапия – в 74%. Общата токсичност на радиофармацевтиците е 15%, но в проучвания със самостоятелното им използване е 11%. Не се установява достоверна разлика между остеотропни радиофармацевтици и други онкологични лечения по отношение на ефикасност или токсичност.

Друг метаанализ, включващ 8 рандомизирани контролирани проучвания върху 1877 пациенти с мКРПК, разглежда сравнително приложение на радиофармацевтици срещу лъчелечение или плацебо и установява подобрене на обща преживяемост (ОП) след третиране със  $Sr-89Cl$  (OR 0.21; 95%CI 0.05-0.91).<sup>3</sup>

**PICO 2.** Резултати от метаанализ, включващ 8 рандомизирани контролирани проучвания върху 1877 пациенти с мКРПК, интерпретира сравнително приложение на радиофармацевтици срещу лъчелечение или плацебо и установява подобрене на ОП след третиране с алфа-радиоemisитера  $^{223}Ra-chloride$  (OR 0.68, 95%CI 0.51-0.90).<sup>3</sup> Данни от проучване ALSYMPCA демонстрират достоверно удължаване на ОП – 11.2 срещу 14.0 месеца ( $p = 0.001$ ) вследствие на доказан дефинитивен антитуморен ефект.<sup>4,5</sup> Резултати от друго клинично проучване показват, че  $^{223}Ra-chloride$  трябва да се използва като монотерапия или в комбинация с LHRH-аналози за лечение на симптоматични костни метастази, които са в прогресия най-малко след 2 линии хормонотерапия.<sup>6</sup> Радиофармацевтикът не трябва да се прилага в комбинация с друга системна терапия, различна от LHRH-аналози, или в рамките на 5 дни от прекратяване на *abiraterone acetate* плюс *prednisone/prednisolone*.<sup>6</sup> Контраиндикации за лечение с  $^{223}Ra-chloride$  са наличие на

висцерални метастази, дифузна вторична инфилтрация на костна система (суперскан на костна скintiграфия), нелекувана миелонна компресия или остеонекроза на челюст след предшестващо лечение с остеоимодулатори.

**PICO 3.** Метаанализ на 12 проучвания с 669 пациенти сравнява ефективността на радиолигандна терапия с  $^{177}Lu-PSMA$  с трета линия системна терапия с *enzalutamide* или *cabazitaxel* при пациенти с мКРПК с костни и/или мекотъканны лимфогенни и висцерални метастази.<sup>7</sup> Резултатите показват, че снижение на стойностите на PSA с  $\geq 50\%$  се наблюдава по-често при болни, лекувани със  $^{177}Lu-PSMA$ , срещу тези с трета линия терапия (44% срещу 22%,  $p = 0.0002$ ). Ремисия на болестта се установява в по-голям процент при лекувани със  $^{177}Lu-PSMA$ , отколкото с трета линия терапия (31/109 срещу 43/275 пациенти,  $p = 0.004$ ). Нежелани странични реакции, причинили прекратяване на терапията, са по-често при болни на трета линия терапия, отколкото при лекувани със  $^{177}Lu-PSMA$  RLT (22/66 срещу 0/469 пациенти,  $p < 0.001$ ). При мКРПК молекулата на PSMA се маркира с  $^{99m}Tc/^{68}Ga$  или  $^{177}Lu$ , съответно за диагностични цели или за радиолигандна терапия (тераностика). По този начин се визуализира наличие и плътност на свръхекспресия на PSMA, степен на разпространение на болестта и възможност да бъде използван като терапевтична алтернатива.<sup>7</sup>

ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

СИЛНА

- PICO 1. При метастатична костна болест от простатен карцином клиницистите трябва да обсъждат палиативна радионуклидна метаболитна терапия със <sup>89</sup>strontium или <sup>153</sup>samarium, като алтернатива на палиативно лъчелечение [умерено качество на доказателства].
- PICO 2. При метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином с костни метастази, без висцерализация, клиницистите трябва да обсъждат дефинитивно лечение с <sup>223</sup>Ra-chloride [умерено качество на доказателства].
- PICO 3. При метастатичен кастрация-резистентен простатен карцином с костни и/или мекотъканни и висцерални метастази клиницистите трябва да обсъждат радиолигандна терапия с <sup>177</sup>Lu-PSMA, като алтернатива на трета линия хормоно- или химиотерапия [високо качество на доказателства].



- <sup>223</sup>Ra-chloride трябва да се използва като дефинитивна монотерапия или в комбинация с LHRH-аналози. Не трябва да се прилага в комбинация с друга системна терапия, различна от LHRH-аналози, или в рамките на 5 дни от прекратяване на abiraterone acetate плюс prednisone/prednisolone. Контраиндикации са наличие на висцерални метастази, дифузна вторична инфилтрация на костна система (суперскан на костна сцинтиграфия), нелекувана миелонна компресия или остеонекроза на челюст след предшестващо лечение с остеоинхибитори.



- **Основна индикация за радиолигандна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 са пациенти с метастатичен рефрактерен простатен карцином, които имат позитивни изследвания с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT и отговарят на следните критерии: костни и/или мекотъканни (лимфогенни и висцерални) метастази, прогресиращи след първоначална хормонотерапия (LHRH-агонисти/антагонисти), химиотерапия (docetaxel/cabazitaxel), втора линия хормонотерапия (abiraterone/enzalutamide) или при контраиндикации за лечение с тези медикаменти. Необходима е индивидуална преценка при пациенти с дифузно вторично костно и костномозъчно ангажиране или т.нар. суперскан (дифузни костни метастази или костни вторични огнища > 20 в скелет) поради вероятно изчерпан хемопоетичен резерв, както и при мозъчни метастази.**
- **Контраиндикации за радиолигандна терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 са следните констелации: (1) негативни образи на метастатични огнища след изследвания с  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT или  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PSMA SPECT/CT; (2) влошен хематологичен статус на болните; преди първо приложение абсолютният брой на неутрофили трябва да бъде > 2.0 G/L, на тромбоцити > 75 G/L и хемоглобин > 80.0 g/L; в случаи на симптоматична анемия е необходимо предварително провеждане на кръвопреливане, а при случаи на анемия без тромбоцитопения и левкопения терапия с  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617 не е противопоказана; ако стойностите на тези показатели не се възстановят до нормални в рамките на 6 седмици след последно приложение на радиофармацевтика, по-нататъшно лечение трябва да се провежда само след внимателна оценка на съотношението полза/риск; (3) хематологична токсичност след предходна цитотоксична химиотерапия и/или лъчелечение, проведени 4 седмици преди радиолигандната терапия; (4) нарушен костномозъчен резерв при напреднала дифузна вторична инфилтрация на костна система, т.нар. суперскан; (5) бъбречна недостатъчност със стойности на серумен креатинин > 200  $\mu\text{mol/L}$  или обструктивна нефропатия; (6) нелекувана компресия на гръбначен мозък; (7) нелекувани костни фрактури; (8) остеонекроза на челюст след предшестващо лечение с остеоимодулатори; (9) пърформънс статус > 2 по ECOG.**

## ЛИТЕРАТУРА

1. D'Angelo G, Sciuto R, Salvatori M, et al. Targeted „bone-seeking“ radiopharmaceuticals for palliative treatment of bone metastases: a systematic review and metaanalysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56: 538-543
2. Handkiewicz-Junak D, Poeppel TD, Bodei L, et al. EANM guidelines for radionuclide therapy of bone metastases with beta-emitting radionuclides. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2018; 45: 846-859
3. Tunio M, Al Asiri M, Al Hadab A, et al. Comparative efficacy, tolerability, and survival outcomes of various radiopharmaceuticals in castration-resistant prostate cancer with bone metastasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Dovepress* 2015; 9: 5291-5299
4. Parker C, Heinrich D, Helle SI, et al. Alpha emitter Radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 213-223
5. Sartor O, Coleman R, Nilson S, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomized trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (7): 738-746
6. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. *Lancet Oncol* 2019; 20 (3): 408-419
7. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. Third-line treatment and <sup>177</sup>Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review. *Eur J Nucl Med Molec Imag* 2018; 45: 496-508

#### 9.4. ЕКСТРАКРАНИАЛНА РАДИОХИРУРГИЯ ПРИ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧНА БОЛЕСТ

Татяна Хаджиева, Захари Захариев

##### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Екстракраниална радиохирургия (ЕКРХ) при олигометастатична болест (ОМБ) на простатен карцином (ПК) демонстрира ли клинична ефективност за контрол на единични метастази с цел забавяне на биохимична и клинична прогресия, добро качество на живот, избягване/отлагане на линии с антиандрогени или химиотерапия.

**PICO 2.** Добавяне на ЕКРХ към стандартна системна терапия (андроген-потискаща терапия (АПТ), *abiraterone acetate*, *docetaxel*) при ОМБ на ПК подобрява ли терапевтичните резултати и забавя ли използването на последващи линии системна терапия?

##### ОБОВЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** Понастоящем липсва общоприета дефиниция за ОМБ.<sup>1</sup> Конференция от 2017 г. върху авансирал ПК не постига консенсус, но засега за ОМБ се приема наличие до 5 изолирани метастази извън малък таз в 5 различни органа.<sup>2</sup>

Разширен обзор (comprehensive review), включващ 7 ретроспективни и 3 проспективни проучвания върху общо 500 болни с главно костни, лимфни и по-рядко висцерални метастази, демонстрира степен на локален контрол на лезии в 88-100%.<sup>3</sup> Регистрира се ниска степен на лъчева токсичност на нормални тъкани и органи (под 10%). Заключение е, че ЕКРХ е безопасна,

понася се отлично и пациентите постигат добро качество на живот. Поради липса на достатъчно доказателства методът следва да се препоръчва при селектирани пациенти с бавен ход на болестта и ограничен туморен обем. В ход са 8 проучвания (5 фаза III и 3 фаза II рандомизирани изпитвания) върху пациенти с до 5 броя метастази, като едно дори сравнява ЕКРХ с наблюдение. Мултиинституционално проучване на 163 метастази при 119 болни (под 3 лезии) с *de novo* метастатична болест показва, че ЕКРХ е безопасен метод за контрол на метастази.<sup>4</sup>

**PICO 2.** Систематичен анализ и разширен обзор, включващ 5 проуч-

вания (2 ретроспективни и 3 проспективни) върху над 10000 пациенти, демонстрират статистически значима разлика в преживяемост без прогресия и обща преживяемост при добавяне на ЕКРХ към системно лечение при олигометастатичен ПК.<sup>3</sup> Систематичен анализ обсъжда синхронно и метак-

ронно развиваща се ОМБ. Пациенти със самостоятелни лимфни метастази след контролиран първичен тумор са включени в 11 проучвания; изводът е, че ЕКРХ е удачна стратегия и може да отложи прилагане на системно лечение.<sup>5</sup>

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- RICO 1. При олигометастатична болест клиницистите трябва да обсъждат екстракраниална радиохирургия за контрол на единични метастази с цел забавяне на биохимична и клинична прогресия, добро качество на живот, избягване/отлагане на линии с антиандрогени или химиотерапия [умерено качество на доказателства].
- RICO 2. При олигометастатична болест клиницистите трябва да прилагат екстракраниална радиохирургия заедно с андроген-потискаща терапия с цел забавяне на биохимична и клинична прогресия и добро качество на живот [умерено качество на доказателства].



- Решението за екстракраниална радиохирургия налага предварително уточняване на олигометастатичната болест с магнитнорезонансна томография и/или с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT (открива лезии в 95.5%).
- В България съществуват няколко лечелечебни центъра, които разполагат с експертиза и технологични възможности за екстракраниална радиохирургия.
- Екстракраниална радиохирургия с ежедневно контролиране на образи е неотменно условие за безопасно и ефективно провеждане на лечението.



- *Липсват установени дозови режими за определени метастатични лезии в различни органи (кости, лимфни възли, висцерални органи). Следва да се постигне биологично ефективна доза (BED) над 100 Gy при приемане на  $\alpha/\beta$  за простатен карцином от 1.5 до 4 Gy и при строго съблюдаване на толерантните дози на здравите органи и тъкани, документирани в литературата.*
- *Екстракраниална радиохирургия се провежда многократно в хода на лечение на един пациент за контрол на олигометастатична болест, независимо от финансово-административни ограничения.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget* 2015; 6: 8491-8524
2. Gillessen S, Attard G, Beer TM, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: the report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. *Eur Urol* 2018; 73: 178-211
3. Kyo KC, Dasgupta P. Treatment of oligometastatic hormone-sensitive prostate cancer: A comprehensive review. *Yonsei Med J* 2018; 59 (5): 567-579
4. Battaglia A, De Meerleer G, Tosco L, et al. Novel insights into the management of oligometastatic prostate cancer: A comprehensive review. *Eur Urol Oncol* 2019; 2 (2): 174-188
5. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015; 67: 852-863
6. University of Florida, US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2016. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01859221>
7. Sydney Univ. Australia, US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2015. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02489357>
8. Mayo Clinic, US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2016. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01777802>
9. Dresden Univ. Germany, US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2016. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02264379>
10. Memorial Sloan Kettering Hospital, US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. 2016. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0202007>



## 10 Последващо наблюдение



10

ПОСЛЕДВАЩО НАБЛЮДЕНИЕ

### 10.1. МОНИТОРИРАНЕ НА PSA И ТЕСТОСТЕРОН

*Ася Консулова, Веселина Колева*

#### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Какви са стратегиите и праговите стойности на серумен PSA за лабораторно мониториране на пациенти след начално дефинитивно лъчелечение (ΛΛ)?

**PICO2.** Какви са стратегиите и праговите стойности на серумен PSA за лабораторно мониториране на пациенти след начална радикална простатектомия (РП)?

**PICO 3.** Имат ли значение стойностите на PSA/време за удвояване на PSA (PSA-DT) за определяне на избор на последваща диагностична модалност?

**PICO 4.** Имат ли значение стойностите на PSA/PSA-DT за определяне на спасително лечение след биохимична прогресия?

**PICO 5.** Имат ли прогностична стойност изходен PSA и PSA-кинетика при пациенти с метастатичен простатен карцином (ПК), лекувани с андроген-потискаща терапия (АПТ)?

**PICO 6.** Може ли серумно ниво на тестостерон да служи като прогностичен маркер при ПК?

**PICO 7.** Какви са стратегиите за лабораторно мониториране чрез изследване на серумен тестостерон при пациенти с авансирал ПК, лекуван с АПТ?

## ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВАТА

**PICO 1.** За определяне на най-добра дефиниция на биохимичен рецидив е проведен анализ на 865 пациенти, лекувани с ЛЛ и брахитерапия, последвани от 4-годишно проследяване; търсена е дефиниция, при която честотата на фалшиво покачване на PSA (осцилации) е най-ниска.<sup>1</sup>

Изследвани са 9 дефиниции за биохимичен рецидив. Осцилации на PSA са регистрирани по време на ЛЛ при 58% и при 84% по време на брахитерапия. Най-ниски нива на фалшиво повишение на PSA е регистрирано при дефиниция за биохимичен рецидив като PSA надир + 2 ng/mL (2.2%) или PSA надир + 3 ng/mL (1.6%). В хода на лечение осцилации на PSA са наблюдавани при 43% от пациентите на ЛЛ и при 71% при тези, лекувани с брахитерапия. Осцилациите на PSA се определят като повишение в стойностите на маркера с 0.1 ng/mL и два последователни спада след това. Предиктори за честота, продължителност и сила на PSA-осцилациите са възраст на пациента, изходна стойност на PSA, оценка по *Gleason* и PSA-надир.

**PICO 2.** Рискът от развитие на метастатична болест след биохимична прогресия при ПК, дефиниран като PSA > 0.2 ng/mL, корелира с изходна оценка по *Gleason*. Допълнително PSA-DT има прогностично значение при изходна оценка по *Gleason* < 8: при PSA-DT < 10 месеца в 65% се регистрира прогресия ( $p < 0.001$ ) в рамките на последващите 5 години, докато при PSA-DT > 10 месеца този риск е 24%.<sup>2</sup>

При анализ на 77 мъже след ПК ако PSA-DT е < 6 месеца, по-често се регистрира локален рецидив, а не метастатична болест.<sup>3</sup>

Значение има и времето от хирургично лечение до първо покачване на PSA ( $\leq 2$  години спрямо > 2 години,  $p < 0.001$ ), независимо от изходна оценка по *Gleason*. Тези три параметъра (време след ПК до биохимичен рецидив, PSA-DT и изходна оценка по *Gleason*) могат да се комбинират в номограма за предсказване на риска от развитие на метастатична болест/рецидив след ПК при биохимична прогресия в следващите 3, 5 или 7 години.<sup>2</sup> Друг ретроспективен анализ на 450 пациента с биохимичен рецидив след ПК (PSA > 0.2 ng/mL) потвърждава, че PSA-DT е независим предиктор за преживяемост без прогресия (ПБП): при стойност > 15 месеца петгодишната преживяемост без прогресия (ПБП) е 91%, докато при стойност < 3 месеца е 5%.<sup>4</sup>

**PICO 3.** Анализ на 128 пациенти чрез костна сцинтиграфия<sup>5</sup> и на 230 пациенти чрез компютър-томография (КТ) при биохимичен рецидив с PSA < 10 ng/mL<sup>6</sup> показват, че детекцията на метастатична болест при липса на симптоми е много ниска, съотв. 4% и 0%.<sup>7</sup>

В метаанализ на 29 проучвания се отчита изключително висока позитивна предсказваща стойност (PPV 0.99, 95%CI 0.96-1.00) на откриване на образна прогресия с <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT при биохимична прогресия и нива на PSA > 0.2 и < 2.0 ng/mL (DR 0.63, CI95% 0.55-0.70), което прави теста метод

на избор и при тези пациенти. При PSA > 2.0 ng/mL позитивните резултати са още по-високи, но в тази категория да се провеждат и други изследвания. В друг метаанализ на 4970 пациенти от 37 проучвания според подкатегории на PSA-диапазони (0-0.19 ng/mL, 0.2-0.49 ng/mL, 0.5-0.99 ng/mL, 1-1.99 ng/mL и  $\geq 2$  ng/mL) допълнително се детайлизират диагностични параметри като процентът на регистриране на прогресия на ПК е съотв. 33%, 45%, 59%, 75% и 95%. При PSA > 0.2 ng/mL  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT диагностицира наличие на рецидивен субстрат при поне половината от пациентите.<sup>8</sup>

В систематичен анализ на 12 проучвания с 1398 пациенти при PSA-DT  $\leq 6$  месеца се отчита повишаване на откриване на прогресия от ПК чрез  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT от 72% до 83% (95%CI 75-90) и намаляване до 60% при PSA-DT > 6 месеца (95%CI 37-80).<sup>9</sup> Стойности на PSA-DT  $\leq 6$  месеца имат предиктивно значение за откриване на прогресия на ПК чрез  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA PET/CT (OR 3.22, 95%CI 1.17-8.88).<sup>9</sup>

**PICO 4.** За изследване на клинични фактори и туморни характеристики с прогностично значение при биохимична прогресия след радикално начално лечение е проведен систематичен анализ на 71 проучвания при 29057 пациента, лекувани чрез РП, 11 301 чрез дефинитивно ЛЛ и смесена популация от 4272 пациенти, лекувани начално с ЛЛ или РП.<sup>10</sup>

При биохимична прогресия след РП оценката по *Gleason* < 7 от оперативен резектат и от биопсия преди дефинитивно ЛЛ е независим негативен

прогностичен фактор за развитие на далечни метастази и карцином-специфична смъртност. Подобно PSA-DT < 6 месеца също има негативно прогностично значение. Въпреки различните дефиниции за „късо време за биохимична прогресия“ се доказва, че след начално лечение с цел излекуване (РП или дефинитивно ЛЛ) колкото по-късо е това време, толкова повече нараства рискът от далечна дисеминация и смъртност.<sup>10</sup>

Ретроспективен анализ на 635 пациенти, 238 от които са лекувани със спасително ЛЛ  $\pm$  АПТ до 2 години след биохимична прогресия, утвърждава ролята му при рецидив след ПК и PSA-DT < 6 месеца. След 6-годишно проследяване карцином-свързаната преживяемост се увеличава трикратно при пациенти, подложени на спасително ЛЛ в първите 2 години спрямо групата на активно наблюдение.<sup>11, 12</sup> Добавяне на АПТ към спасително ЛЛ не води до допълнително удължаване на преживяемостта, свързана с ПК (HR 0.34; 95%CI 0.17-0.69,  $p = 0.003$ ).<sup>11</sup>

**PICO 5.** Систематичен анализ на 17 проучвания и метаанализ върху 10 от тях показва липса на асоциация между високи изходни стойности на PSA и преживяемост при пациенти с метастатичен ПК, подложени на АПТ. При проследяване на PSA-надир обаче се установява силна корелация както по отношение на ПБП, така и за обща преживяемост (ОП). PSA-надир > 0.2 ng/mL се свързва с 20 пъти по-висок риск от развитие на прогресия до кастрация-резистентен ПК (КРПК). Авторите установяват, че по-кратко време

до PSA-надир корелира с по-лоша преживяемост както за ПБП (HR 2.41; 95%CI 1.19-4.86), така и за ОП (HR 1.80; 95%CI 1.42-2.30) – феномен, който е противоположен на зависимостта между ОП и време до постигане на PSA-надир при пациенти след РП.<sup>13</sup>

**PICO 6.** Систематичен и метаанализ, проведени върху 25 статии, оценяват прогностичната стойност на серумен тестостерон при ранен стадий на ПК (8 публикации), при авансирал ПК преди (4 статии) или по време на АПТ (5 статии) и при КРПК (8 проучвания). Резултатите показват, че серумният тестостерон няма прогностично значение при ранен ПК по отношение на ОП (HR 1.03; 95%CI 0.99-1.08,  $p = 0.19$ ) и биохимична прогресия (HR 0.99; 95%CI 0.87-1.13,  $p = 0.93$ ). При авансирал ПК по-високи нива на тестостерон преди АПТ се асоциират с намален риск от смърт (HR 0.58; 95%CI 0.45-0.74,  $p < 0.0001$ ). По време на АПТ по-ниски концентрации на тестостерон се свързват със статистически значимо намаление на риск от смърт (HR 0.48; 95%CI 0.28-0.81,  $p = 0.006$ ) и прогресия на болестта (HR 0.59; 95%CI 0.46-0.77,  $p < 0.0001$ ). При пациенти с КРПК по-висок тестостерон е предиктор на намален риск от прогресия (HR 0.33; 95%CI 0.11-0.97,  $p = 0.04$ ), но не е предиктор за смъртност (HR 0.86; 95%CI 0.69-1.07,  $p = 0.18$ ).<sup>14</sup>

**PICO 7.** Липсват системни и метаанализи. Непълно потискане на нивата на серумен тестостерон се свързват с по-често покачване на стойностите на PSA и скъсена преживяемост при пациентите с ПК на лечение с АПТ.

Анализ на серийни измервания на тестостерон при 2196 мъже на лечение с LHRH-агонист показват честотата и значението на пробивното покачване на тестостерон в стойности  $> 1.1$  nmol/L при 6.6% и  $> 1.7$  nmol/L при 3.4 % от пациентите, като при 16% от всички се регистрират повтарящи се покачвания между 1.1 и 1.7 nmol/L, което е по-често срещано при по-млади мъже ( $p < 0.001$ ). Регистрирането на такива „пробиви“ в нивата на серумния тестостерон се свързва с по-къса 5-годишна преживяемост без биохимичен рецидив (58% срещу 73%,  $p = 0.048$ ), както и с по-ранно покачване на PSA. Повишение на тестостерона над 1.7 nmol/L се счита за предиктор на прогресия до КРПК.<sup>15</sup>

Изследване на свободна фракция на тестостерон спрямо общи нива на фона на АПТ не е стандартен подход.<sup>16</sup>

Развитието на аналитични методи за определяне на серумна концентрация на тестостерон води до по-висока аналитична чувствителност и по-ниска граница на количествено определяне. Това поставя въпроса за промяна на прицелните кастрационни стойности на тестостерон – намаление от 1.7 на 0.7 nmol/L. Проучване с включени 206 пациенти с метастатичен ПК, лекувани с АПТ, публикува резултати, че серумен тестостерон 6 месеца след започване на АПТ  $< 0.7$  nmol/L се свързва с по-дълъг период до достигане на КРПК и с по-добра прогноза спрямо тестостерон  $> 0.7$  nmol/L.<sup>17</sup>

**ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ**

**СИЛНА**

- PICO 1. Не се препоръчва проследяване на PSA по време на дефинитивно лъчелечение или брахитерапия за простатен карцином [умерено качество на доказателства]. След дефинитивно лъчелечение, със или без хормонотерапия, при биохимична прогресия (всяко повишение на стойността на PSA с повече от 2 ng/mL над индивидуалния PSA-надир, независимо от неговата стойност) се препоръчва преценка за последващи диагностични и/или терапевтични процедури [високо качество на доказателства].
- PICO 2. След радикална простатектомия на клиницистите се препоръчва изследване на серумно ниво на PSA на всеки 6 месеца, освен ако не възникнат други клинични обстоятелства. При регистриране на PSA над 0.2 ng/mL се препоръчва и проследяване на време за удвояване на PSA за оценка на преживяемост без прогресия, както и определяне на диагностична и лечебна стратегия [високо качество на доказателства].
- PICO 3. При пациенти с биохимична прогресия след радикална простатектомия и PSA над 0.2 ng/mL клиницистите трябва да провеждат изследване с <sup>68</sup>Ga PSMA PET/CT [високо качество на доказателства]. При пациенти със съмнение за рецидив и PSA под 0.2 ng/mL би могло да се обсъди изчаквателно поведение за определяне на време за удвояване на PSA преди назначаване на изследване с <sup>68</sup>Ga-PSMA PET/CT [ниско качество на доказателства].
- PICO 5. При пациенти с метастатичен простатен карцином, провеждащи андроген-потискаща терапия, на клиницистите се препоръчва проследяване на стойности на PSA [умерено качество на доказателства].
- PICO 6. При пациенти с простатен карцином, провеждащи андроген-потискаща терапия, на клиницистите се препоръчва проследяване на стойности на серумен тестостерон преди и по време на лечението за предсказване риска от прогресия или смърт [високо качество на доказателства].

СЛАБА

- PICO 4. При биохимична прогресия и време за удвояване на PSA под 6 месеца клиницистите биха могли да обсъждат спасително лъчелечение без или със допълнителна андроген-потискаща терапия. При биохимична прогресия и време за удвояване на PSA над 6 месеца при възрастни пациенти може да се обсъжда изчаквателно поведение [ниско качество на доказателства].
- PICO 7. При пациенти с метастатичен простатен карцином, лекувани с андроген-потискаща терапия, клиницистите биха могли да проследяват серумното ниво на тестостерон едновременно с PSA на 3-6-месечни интервали с цел постигане на кастрационни концентрации < 1.7 pmol/L [ниско качество на доказателства]



- *Стойностите на PSA са метод-зависими. По тази причина проследяването на пациенти с простатен карцином посредством PSA следва да бъде извършвано с един и същ аналитичен метод и платформа в лаборатория, провеждаща системен вътрешен и междулабораторен качествен контрол.*
- *Поради разлика в чувствителността на различните аналитични методи за определяне на тестостерон установяването на субоптимални серумни концентрации при пациенти на андроген-потискаща терапия следва да се потвърди чрез мас-спектрометрия или имунохимичен метод, валидиран за ниска концентрационна област на тестостерон. Интерпретацията на резултатите трябва да се извършва с особено внимание преди промяна в стратегията за лечение.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Pickles T. Prostate-specific antigen (PSA) bounce and other fluctuations: Which biochemical relapse definition is least prone to PSA false calls? An analysis of 2030 men treated for prostate cancer with external beam or brachytherapy with or without adjuvant androge. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 64 (5): 1355-1359
2. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *J Am Med Assoc* 1999; 281 (17): 1591-1597
3. Patel A, Dorey F, Franklin J, DeKernion JB. Recurrence patterns after radical retropubic prostatec-



- omy: Clinical usefulness of prostate specific antigen doubling times and log slope prostate specific antigen. *J Urol* 1997; 158: 1441-1445
4. Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: Long-term follow-up. *BJU Int* 2012; 109: 32-39
  5. Dotan ZA, Bianco FJ, Rabbani F, et al. Pattern of prostate-specific antigen (PSA) failure dictates the probability of a positive bone scan in patients with an increasing PSA after radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1962-1968
  6. Okotie OT, Aronson WJ, Wieder JA, et al. Predictors of metastatic disease in men with biochemical failure following radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 2260-2264
  7. Martino P, Scattoni V, Galosi AB, et al. Role of imaging and biopsy to assess local recurrence after definitive treatment for prostate carcinoma (surgery, radiotherapy, cryotherapy, HIFU). *World J Urol* 2011; 29: 595-605
  8. Perera M, Papa N, Roberts M, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019; 19: 30095-30098
  9. Pereira Mestre R, Treglia G, Ferrari M, et al. Correlation between PSA kinetics and detection rate of PSMA-PET in the setting of biochemical recurrent prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2019; 37 (7): 71-71
  10. Van den Broeck T, van den Bergh RCN, Arfi N, Gross T, et al. Prognostic value of biochemical recurrence following treatment with curative intent for prostate cancer: a systematic review. *Eur Urol* 2019; 75 (6): 967-987
  11. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA – J Am Med Assoc* 2008; 299: 2760-2769
  12. Punnen S, Cooperberg MR, D'Amico AV, et al. Management of biochemical recurrence after primary treatment of prostate cancer: A systematic review of the literature. *Eur Urol* 2013; 64 (6): 905-915
  13. Afriansyah A, Hamid ARAH, Mochtar CA UR. Prostate specific antigen (PSA) kinetic as a prognostic factor in metastatic prostate cancer receiving androgen deprivation therapy: Systematic review and meta-analysis. *F1000 Res* 2018; 7: 246
  14. Claps M, Petrelli F, Caffo O, et al. Testosterone levels and prostate cancer prognosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Genitourin Cancer* 2018; 16 (3): 165-175
  15. Pickles T, Hamm J, Morris WJ, et al. Incomplete testosterone suppression with luteinizing hormone-releasing hormone agonists: Does it happen and does it matter? *BJU Int* 2012; 110 (11): E500-E507
  16. Rove KO, Crawford ED, Perachino M, et al. Maximal testosterone suppression in prostate cancer – free vs total testosterone. *Urology* 2014; 83 (6): 1217-1222
  17. Shayegan B, Pouliot F, So A, et al. Testosterone monitoring for men with advanced prostate cancer: Review of current practices and a survey of Canadian physicians. *Can Urol Assoc J* 2017; 83 (6): 204-209

## 10.2. ПРЕВЕНЦИЯ НА ЗАГУБА НА КОСТНА МАСА ПРИ ХОРМОНОТЕРАПИЯ

Желязко Арабаджиев

### ФОРМУЛИРАНЕ НА КЛИНИЧНИ ВЪПРОСИ (пациенти-интервенция-сравнение-резултати, PICO)

**PICO 1.** Каква е честотата на загуба на костна маса и остеопороза при пациенти с простатен карцином (ПК), третирани или нетретирани с андроген-по-тискаща терапия (АПТ)?

**PICO 2.** Приложение на бифосфонати при пациенти с ПК, третирани с АПТ, притежава ли полза за предотвратяване на костна загуба?

**PICO 3.** Приложение на *denosumab* при пациенти с ПК, третирани с АПТ, притежава ли полза за предотвратяване на костна загуба?

**PICO 4.** Суплементация с калций и *vitamin D* и редовна физическа активност при пациенти с ПК, третирани с АПТ, добавя ли полза за предотвратяване на костна загуба?

### ОБОБЩЕНИЕ НА ДОКАЗАТЕЛСТВОТА

**PICO 1.** В метаанализ на 32 статии с 116911 пациенти се определя честота на костна загуба и остеопороза при пациенти с ПК, лекувани или не-лекувани с АПТ.<sup>1</sup> Пациенти, третирани с АПТ, демонстрират по-висок риск от остеопороза (RR 1.30,  $p < 0.00001$ ) и от възникване на фрактури (RR 1.17,  $p < 0.00001$ ) в сравнение с нетретирани. Общата костна минерална плътност (BMD) е по-ниска при пациенти с АПТ в сравнение с нетретирани ( $p = 0.031$ ), но е подобна на тази при здрави контроли ( $p = 0.895$ ). Продължителността на АПТ корелира отрицателно с костна плътност в лумбални

прешлени и тазови кости (Spearman's rho = -0.490 и -0.773; съответно  $p = 0.028$  и 0.001) и с общ тазов Т-скор (Spearman's rho = -0.900;  $p = 0.037$ ). Авторите заключават, че приложение на АПТ при пациенти с ПК намалява костната минерална плътност, водещо до увеличение на риска от настъпване на фрактури.

**PICO 2.** Метаанализ на 15 статии с 2634 пациенти, включващ повече от едно рандомизационно клинично изпитване, е доказано, че приложение на *zoledronic acide* срещу плацебо профилактира риска от фрактури.<sup>1</sup> Едно

рандомизирано клинично изпитване демонстрира, че *zoledronic acide* в сравнение с плацебо превентира неverteбрални фрактури и скелет-свързани събития (ССС). При стратификация според наличие или отсъствие на костни метастази само *zoledronic acide* допринася за сигнификатно снижение на инциденти с костни фрактури (RR 0.76, 95%CI 64-0.80). Ефектът на *zoledronic acide* е сигнификантно по-висок в сравнение с *pamidronate*, *aledronate* и *clodronate* по отношение на показателя RR за фрактури и остеопороза и намаление на BMD. За вертебрални фрактури нито един от агентите не показва предимство пред останалите, но по отношение на неverteбрални и СССР *zoledronic acide* демонстрира сигнификантно по-висока полза. Този анализ показва, че бифосфонати трябва да се имат предвид с цел превенция на костна загуба при пациенти, третирани с АПТ, и без остеопороза. В друг метаанализ, включващ 10 рандомизирани клинични изпитвания с 1017 мъже, една година след начало на бифосфонати се наблюдава значимо подобрене в BMD на лумбален отдел на гръбначен стълб в сравнение с плацебо или други лечения (WMD 6.02; 95%CI 5.39-6.65, 10 RCTs, I<sup>2</sup> 20%). По-малко статистически значими ефекти са описани по отношение на тазобедрени кости (8 RCTs, I<sup>2</sup> 59%), трохантер (3 RCTs, I<sup>2</sup> 20%) и феморална шийка (7 RCTs, I<sup>2</sup> 0%).<sup>2</sup>

**PICO 3.** Липсват систематични и метаанализи. В две рандомизирани клинични изпитвания е оценена ролята на RANKL-инхибитори за превенцията на костна загуба при пациенти с ПК, третирани с АПТ. В първото

е оценявана промяна на костна плътност след 36-месечно приложение на *denosumab* (60 mg на всеки 6 месеца) на три скелетни локализации – лумбален гръбначен отдел (LS), феморална шийка (FN) и тазобедрени кости (ТН) и дистален радиус.<sup>3</sup> В рамото с *denosumab* достоверно повече пациенти показват повишение на костна плътност с > 3% в сравнение с изходни нива във всеки от трите локации (LS – 78% срещу 17%, FN – 48% срещу 13%, ТН – 48% срещу 6%, дистална трета на радиус – 40% срещу 7% ( $p < 0.0001$  за всички). Костна загуба на LS, FN и ТН се случва при 1% от пациенти с *denosumab* срещу 42% с плацебо, а нарастване на BMD е наблюдавано в 69% при *denosumab* срещу 8 % при плацебо. Пациенти с ниски изходни стойности на BMD имат по-голяма полза от приложение на *denosumab* и в трите локации (LS, FN и ТН). В заключение авторите отчитат, че при пациенти, получаващи АПТ за ПК, имат достоверно по-високи стойности на отговор на костна плътност в групата с *denosumab* в сравнение с плацебо. В друго рандомизационно клинично изпитване са проследени пациенти с ПК, провеждащи АПТ, и разпределени да получат *denosumab* или плацебо. Общо 228 мъже приключват едногодишно лечение с *denosumab* и показват увеличение на BMD с 5.7% на LS, с 2.4% на ТН, 2.1% на FN, 3.1% в трохантер и 0.6% в средна трета на радиус (адаптирано  $p \leq 0.0144$ ).<sup>4</sup> Лечението с *denosumab* намалява значимо серумните нива соматотропен хормон на ден 15-и (адаптирано  $p < 0.0001$ ).

**РІСО 4.** В поредица от критични обзори, систематични и метаанализи е интерпретирана ролята на суплиментацията с калций, *vitamin D* и редовна физическа активност за предотвратяване на костна загуба при пациенти с ПК, лекувани с АРТ. В критичен обзор е изследвана полза от *vitamin D* и калций в рутинни дневни дози за превенцията на костна загуба.<sup>5</sup> Резултати от 12 клинични изпитвания показват, че дози от 500-1000 mg калции и 200-500 IU *vitamin D* дневно са неадекватни и неефективни за превенция на костна плътност. В систематичен анализ, включващ 6 клинични проучвания за преобладаване на физическа активност и 4 за определяне на физическа активност при пациенти с ПК, се демонстрира обещаващ ефект на физическата активност върху мускулен фитнес, физическо функциониране, умора и качество на живот. Преобладаването на физическа активност е между 30% и 70%. Изводът на авторите е, че може да бъде отчетено влияние на физи-


ческите упражнения върху преживяемостта на пациенти с ПК, но са необходими допълнителни проучвания. В литературен анализ се посочва, че е налице значимо полжително влияние на физическа активност, включваща механично натоварване и трениране срещу напрежение, за костното здраве на общата популация.<sup>6</sup> Обаче в проспективно проучване върху 19079 мъже от Канада е установено 69% увеличение на риска от фрактури 6 месеца след започване на АРТ при пациенти с ПК. От друга страна, в рандомизирано клинично изпитване при 20 пациенти с ПК с костни метастази, третирани с АРТ и 12-седмично средно до високо натоварващи упражнения, е установено, че последните се толерират добре и не са описани неблагоприятни събития. Авторите заключават, че контролирани физически упражнения може би са безопасни за пациенти с ПК и костни метастази, но не са описани статистически достоверни разлики в костна плътност.

## ПРЕПОРЪЧИТЕЛНОСТ

### СИЛНА

- РІСО 1. При пациенти с простатен карцином, третирани с андроген-потискаща терапия, клиницистите трябва да проследяват костна минерална плътност за оценка на риск от възникване на фрактури [умерено качество на доказателство].
- РІСО 2-3. За превенция на загуба на костна маса и фрактури при пациенти с хормоночувствителен простатен карцином, третирани с андроген-потискаща терапия, клиницистите трябва да използват бифосфонати (*zoledronic acide*) или *denosumab* през интервал от 6 месеца [високо качество на доказателства].

<b>СИЛНА</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>РІСО 4.</b> За превенция на загуба на костна маса и фрактури при пациенти с хормоночувствителен простатен карцином, третирани с андроген-потискаща терапия, клиницистите трябва да прилагат заместително лечение с калций (1000 mg/дневно) и <i>vitamin D</i> (600 IU/дневно) [ниско качество на доказателства].</li> </ul>
<b>СЛАБА</b>	<p><b>РІСО 4.</b> При пациенти с простатен карцином, третирани с андроген-потискаща терапия, клиницистите биха могли да препоръчват контролирана физическа активност [много ниско качество на доказателства].</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ <i>Преди започване на дългосрочна андроген-потискаща терапия трябва да се извърши оценка на костна минерална плътност посредством остеоденситометрия.</i></li> <li>■ <i>Ниска изходна костна минерална плътност (Т-оценка &gt; -2.5) е показател за висок риск от неметастатични фрактури и налага превантивна терапия с бифосфонат или RANKL-инхибитор.</i></li> <li>■ <i>Пациенти с андроген-потискаща терапия трябва да бъдат насърчавани към промени в начина на живот: повишена физическа активност, спиране на пушене, намаляване на консумация на алкохол и нормализиране на индекса на телесна маса (BMI).</i></li> <li>■ <i>При пациенти на хормонотерапия може да се обсъди приложение на бифосфонати (zoledronic acide 4 mg) интравенозно всеки три месеца за една и повече години.</i></li> </ul>
---	--

## ЛИТЕРАТУРА

1. Neto AS, Tobias-Machado M, Esteves MA. A systematic review and meta-analysis of bone metabolism in prostate adenocarcinoma *BMC Urol* 2010; 10 (9); doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2490-10-9>
2. Ding H, Yang L, Du W, Teng Y. Bisphosphonates for osteoporosis in nonmetastatic prostate cancer patients receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pacif J Cancer Prev* 2013; 14 (5): 3337-3343

3. Egerdie RB, Saad F, Smith MR, et al. Responder analysis of the effects of denosumab on bone mineral density in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Prost Cancer Prost Diseas* 2012; 15: 308-312
4. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, et al. A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J Clin Endocrin Metabol* 2012; 97 (9): 3161-3169
5. Kelly R, Forde P, Elnahal S, et al. Patients and physicians can discuss costs of cancer treatment in the clinic. *The Oncologist* 2012; 17 (9): 308-312
6. Hasenoehrl T, Keilani M, Sedghi Komanadj T, et al. The effects of resistance exercise on physical performance and health-related quality of life in prostate cancer patients: a systematic review. *Supp Care Cancer* 2015; 23 (8): 2479-2497

© Асен Дудов, Ася Консулова, Валентин Иванов, Веселина Колева, Димитър Калев, Драга Тончева, Елена Пиперкова, Желязко Арабаджиев, Захари Захариев, Ирена Костадинова, Камен Недев, Марин Георгиев, Милен Караиванов, Милка Георгиева, Надя Димитрова, Павел Бочев, Радослав Мангалджиев, Радослав Петков, Светлана Христова, Соня Сергиева, Татяна Хаджиева, Цветин Генадиев, Чавдар Славов – автори, 2019

© Димитър КАЛЕВ – редактор, 2019

© Арт Трейсър ООД – издател, 2019

© www.more-conference.com – официален сайт, МОРЕ 2019

## **ПОВЕДЕНИЕ ПРИ ПРОСТАТЕН КАРЦИНОМ**

клинично ръководство, основано на доказателства

Графично оформление: *Петър Желев*

Издател: Арт Трейсър ООД, Варна, ул. Любен Каравелов 79

Варна, 2019

ISBN 978-619-7094-49-7



Johnson & Johnson

 **astellas**  
Leading Light for Life

*Lilly*

SANOFI 

 **MSD**

 **Roche**

 **NOVARTIS**

Сканирай, за да прочетеш  
на мобилното си устройство

