

**Упатства за дијагноза, третман и следење на пациенти со  
карцином на простата  
(РАБОТНА ВЕРЗИЈА)**

**ЈЗУ “Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија” – Скопје  
08/2023**

## Скрининг и рана дијагноза

Субклиничкиот карцином на простата е чест кај мажите постари од 50 години. Популациониот скрининг на мажи на возраст помеѓу 50 - 69 години, со користење на простата специфичен антиген (ПСА), покажа 25% редуција на морталитетот од карцином на простата. Резултатите од ретроспективни, кохортни студии за рана детекција на карцином на простата со користење на ПСА, покажале дека мажите со ПСА >1ng/ml на 40 години или >2 ng/ml на 60 години се со зголемен ризик за појава на метастатски карцином на простата или смртен исход како резултат на карцином на простата.

### Препораки:

- Популациониот скрининг со ПСА на мажи го редуцира морталитетот од карцином на простата на сметка на прекумерна дијагноза и претеран третман.
- Раниот ПСА скрининг ( базично ПСА, проследено со ризик- адаптирано следење) може да им се понуди на мажи >50, мажи >45 години со фамилијарна историја за карцином на простата и BRCA1/2 носители >40 години.
- Тестирањето за карцином на простата кај асимтоматски мажи, не треба да се прави кај мажи со очекуван животен век <10 години.

### Дијагноза и патологија

Ризикот од клинички сигнификантен карцином на простата е поврзан со возраста, етничката припадност, фамилијарната историја, вредноста на ПСА и наодот при дигиторекталниот преглед. mpMRI се препорачува пред биопсија на простата. Насочената трансперинеална биопсија во компарација со трансректалната биопсија, резултирала со поголема стапка на детекција кај клинички сигнификантен карцином на простата, намалена стапка на детекција кај клинички несигнификантен карцином на простата како и со помал број на несакани компликации. Кога на mpMRI има наод тогаш е потребно да се направи биопсија на промената, Кога mpMRI е без наод и пациентот е со клинички низок ризик , биопсијата не е задолжителна.

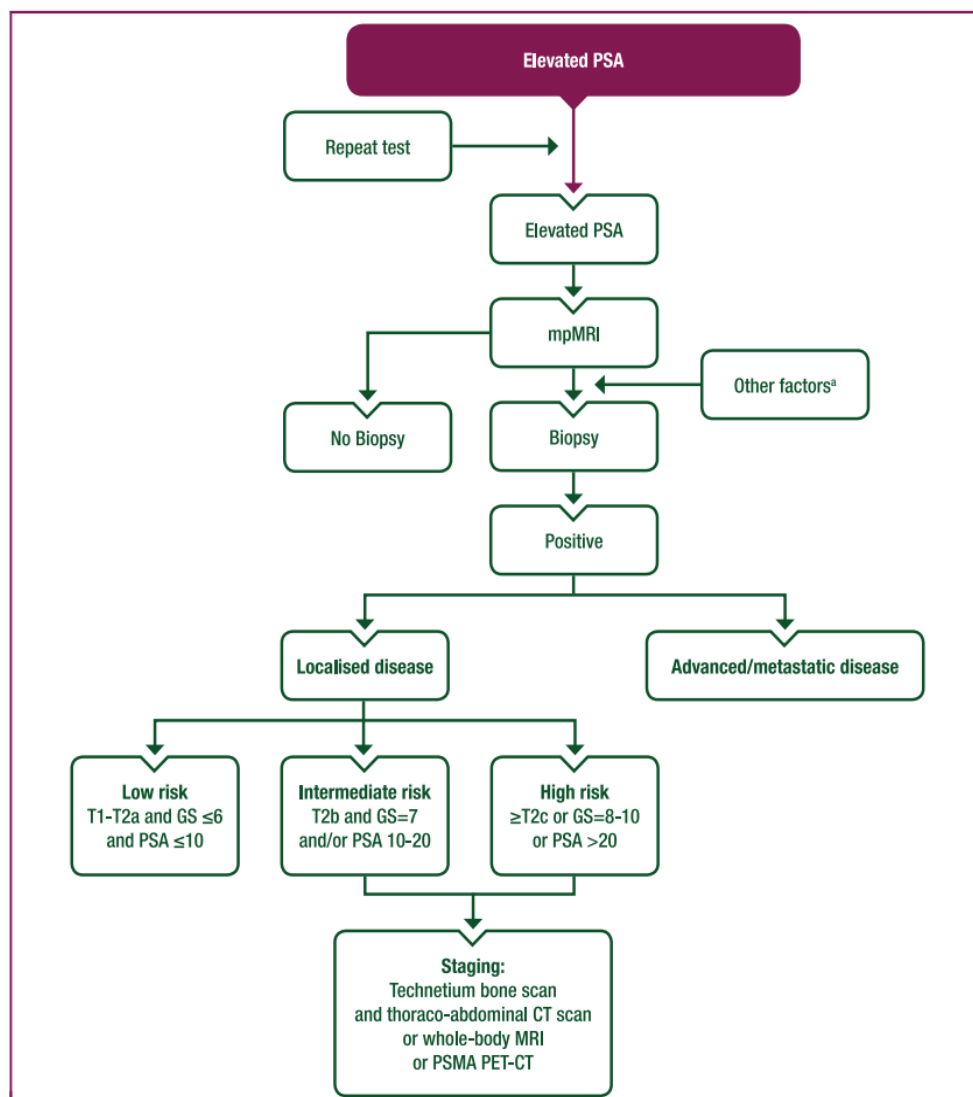


Figure 4. Clinically useful and studies for prostate cancer

### Препораки:

- mpMRI треба да се направи пред донесување на одлука за биопсија.
- Добро искалкулираниот ризикот за карцином на простата и/или mpMRI треба да се користат за да се потврди индикацијата за биопсија кај мажи со елевиран ПСА.
- Трансперинеална биопсија се препорачува повеќе од трансректална ехо водена биопсија. Секоја биопсија треба да се евалуира поединечно со користење на препораките од патолошкиот консензус на Интернационалното друштво на уролошки патолози.

<b>Table 1. Stage-matched therapeutic strategies</b>		
Localised disease	Low risk	Active surveillance Brachytherapy RP
	Intermediate risk	Radical RT RP Radical RT ± neoadjuvant ADT Brachytherapy
	High risk	Active surveillance Long-term ADT + radical RT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
Locally advanced disease		Neoadjuvant ADT + radical RT + adjuvant ADT ± neoadjuvant docetaxel RP + pelvic lymphadenectomy
MO CRPC	High risk	ADT + apalutamide ADT + darolutamide ADT + enzalutamide
Metastatic disease	Hormone-naive	ADT + abiraterone ADT + docetaxel ADT + enzalutamide ADT + apalutamide RT for low volume ADT alone for frail patients who cannot tolerate the above treatments
	Castration-resistant (first line)	Bone health agent Abiraterone Docetaxel Enzalutamide <sup>223</sup> Ra for patients unfit for above treatments (and bone-only metastases)
	Second line or post-docetaxel	Abiraterone Cabazitaxel Enzalutamide <sup>223</sup> Ra

### Стејџинг и процена на ризик

Пациентите кои не се погодни за третман со куративна цел, како резултат на лоша општа состојба, најчесто немаат потреба од стејџинг иследувања (стадиумско групирање). МРИ го обезбедува Т стадиумот на болеста и им дава податоци на операторите за големината на полето за ексцизија, можноста за зачувување на нервите и потенцијалната екстра порстатична проширеност на болест. Мажите со низок ризик на болест T1/2, Gleason score (GS) 6, ПСА 10, немаат потреба од понатамошни имиџинг иследувања. Мажите со среден или висок ризик треба да се доиследат поради можноста за метастазирање на болеста во лимфни јазли. МРИ на цело тело, холин - ПЕТ КТ и ПСМА - ПЕТ КТ имаат подобра сензитивност и специфичност од КТ или скен на скелет, но не е докажано дека го подобруваат клиничкиот резултат. Кај пациентите со локализирана болест на рутинските

имицинг иследувања, не треба да им се одземе можноста за радикален локален третман само поради идентификувани метастатски лезии на новите техники за имицинг.

### **Препораки:**

- Локализираната болест треба да се класифицира како болест со низок, среден и висок ризик, како водич за прогноза и терапија.
- Пациентите со среден ризик треба да се доиследат, поради можноста за метастатска проширеност на болеста, со користење на МРИ или КТ (абдомен и мала карлица) и скен на скелет
- Пациентите со висок ризик треба да се евалуираат со КТ на бели дробови, абдомен и мала карлица и скен на скелет.

### **Менаџирање на локална/Локорегионална болест**

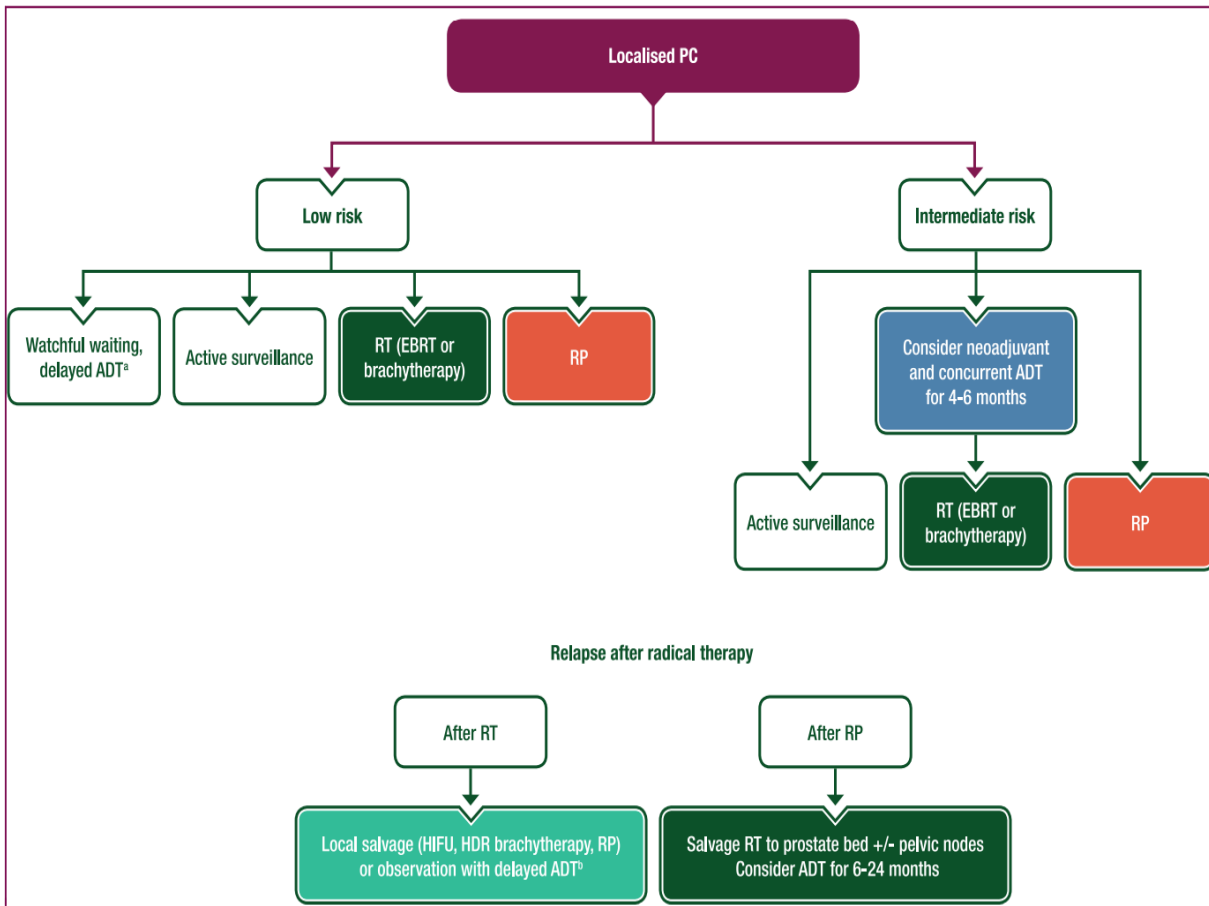
Не постои консензус во однос на оптималното менаџирање на локализираната болест. Пациентите треба да бидат информирани за бенефитот и несаканите ефекти од различните опции. Со можноста за примена на различни терапевтски модалитети и нивните несакани ефекти, на пациентите треба да им се овозможи консултација и со уролог и со радијационен онколог при што ќе бидат запознаени со модалитетите на третман и ќе им се даде до знаење дека третманот може да доведе до сексуална дисфункција, неплодност, цревни и уринарни проблеми.

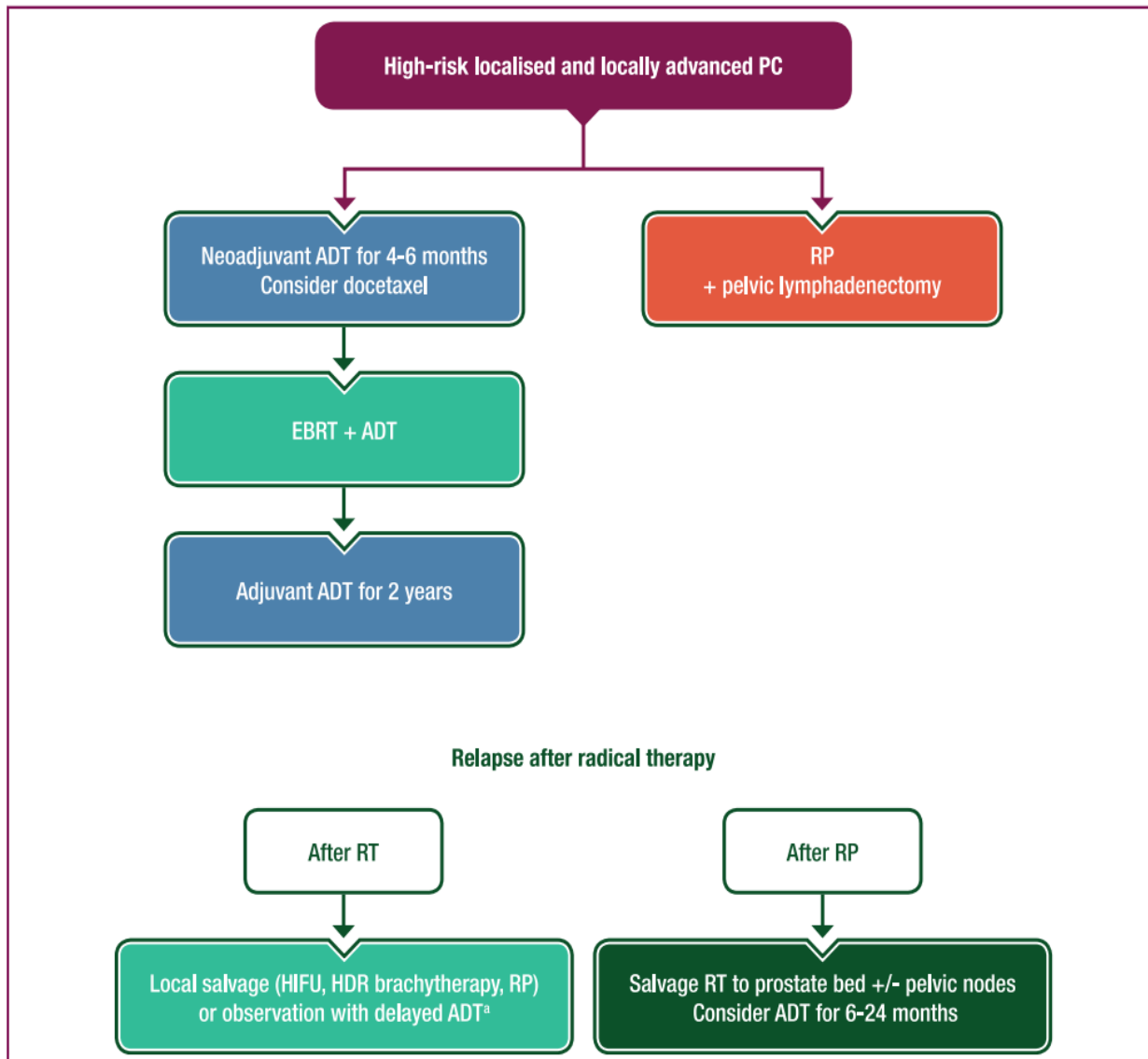
Активното следење и одложување со хормонска терапија при симптоматска прогресија е опција за пациентите кои не се погодни или не сакаат да имаат третман со куративна цел. Активното следење е стратегија од активен мониторинг на ПСА, повторувани биопсии и МРИ, со можност за започнување со куративен третман кај пациенти со евидентна прогресија на болеста. Не постојат јасни докази со кои се компарираат различните методи за активно следење.

Куративните опции вклучуваат радикална простатектомија (РП), External beam радиотерапија (ЕБРТ) и брахитерапија. Две рандомизирани рани контролирани истражувања (RCTs) ја компарирале РП и активното следење. SPCG (The Scandinavian Prostate Cancer Group) Студија 4, вклучува 695 мажи регрутирани од Скандинавија од раните 1990-ти, кога PSA тестирањето не се вршело рутински и резултатите може да не се применливи кај карциноми откриени при скрининг: По средно следење од 29 години, ризиокот од карцином на простата бил 20,4% и 31,6% во РП и групата на активно следење соодветно. РП ја зголемува стапката на еректилна дисфункција (80% наспрема 45%) и уринарна инконтиненција (49% наспрема 21%), но овие стапки на несакани ефекти не можат да се генерализираат и за високо развиените хируршки центри и по се изгледа не водат до полош севкупен квалитет на живот споредено со групата со активно следење. PIVOT студијата вклучува 731 маж од Северна Америка во период од 1994 и 2002 година. Поголемиот дел од нив биле пациенти детектирани преку ПСА, но со значително висока стапка на коморбидитети. OS помеѓу РП и активното следење бил без сигнификантна разлика (HR 0.88; 95% CI 0.71e1.08). Во групата со низок-ризик која вклучувала 296 испитаници, ризиокот за смрт од карцином на простата е <3% за 12години, без значаен бенефит од операција. Трендот во однос на морталитетот поврзан со карцином на простата (HR 1.48; 95% CI 0.42e0.54) и севкупниот морталитет (HR 1.15; 95% CI 0.80e1.66), оделе во прилог на

активното следење споредено со операција. Како и да е високата стапка на вкупна смртност од 50% за 10 години покажува дека регрутирани се испитаници со значајни коморбидитети.

Protect е проспективно рандомизирано клиничко истражување во фаза III кое ги компарира активната терапија (RP или RT) наспроти активното следење (повторувани биопсии кај мажи со пораст на ПСА >50% од основната вредност). Испитувањето вклучило 1643 испитаници со локализиран карцином на простата, по средно следење од 10 години не се покажала статистички значајна разлика во однос на канцер - поврзаното преживување, кое било 99% за трите модалитети. Постоел статистички сигнификантен пораст во фреквенцијата на појава на скелетни метастази и потребата од андрогена супресија во групата со активно следење.





Случајот со реализирање на дополнителен радикален локален третман за пациенти со висок ризик од локално напредната болест е базиран на 2 RCTs. SPCG-7 студијата вклучува 875, мажи кои примале 3 месечна комбинирана терапија со комбинирана андрогена блокада по која следува монотерапија со flutamide. Испитаниците се рандомизирани во однос на тоа дали се третираат со радикална РТ. Се покажал значаен удел од радикалната РТ во услов за специфични причини (11.9% наспрема 23.9%,  $P < 0.001$ ) и целокупен морталитет (29.6% наспрема 39.4%,  $P \approx 0.004$ ). Рандомизирана студијата на NCIC/MRC во прва група вклучила испитаници кои што примаат само андрогена блокада и втора група андрогени инхибитори плус РТ. Резултатите покажале дека додавањето на РТ го подобрува 7 годишното преживување од 66% на 74% ( $P \approx 0.003$ ). Контролните наоди за ПСА по спроведената дефинитивна радиотерапија не се со значително подобрени вредности, а токсичноста од третманот е прифатлива. Модулираниот хипофракциониран режим не е инфериорен во однос на пса а е попогоден и со поприватлива токсичност. Пациентите третирани со РП а се со високо ризична болест често имаат потреба од постоперативна РТ +/- АДТ

Неoadјувантна и адјувантна хормонска терапија

Вредноста на неoadјувантната и конкурентна АДТ со РТ кај мажи со високо ризична локализирана и локално напредната блест е утврден преку мултипли рандомизирани студии. На пример во Trans Tasman Radiation Oncology Group (TROG) 96- 01 студија, 818 мажи со локално напреднат карцином на простата биле одредени по случаен избор да примаат РТ самостојно, РТ+ 3 месеци неoadјувантна и конкурентна САВ (комбирирани андрогени блокатори) или РТ+6 месеци САВ. Компарирани со РТ како самостоен модалитет, употребата на РТ+ САВ - 6 месеци сигнификантно го подобрува целокупниот морталитет (HR 0.63; 95% CI 0.48e0.83). Слично студијата на Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 8610 која вклучила 456 мажи со T2-4стадиум на болест покажала подобрување во 10 годишниот специфичен морталитет (23% наспрема 36%; P ¼ 0.01) со додавање на 4 месеци неoadјувантен и конкурентен АДТ.

Локализираниот карцином на простата со среден ризик е дополнително поделен на поволна и неповолна категорија. Групата со неповолен среден ризик на болест е дефинирана како било која од примарната GleasonS шема 4, 50% позитивни биоптични јадра, или 2 ризик фактори со среден ризик (сT2b-с, GS 7, PSA 10e20). Пациентите со неповолен среден ризик на болест имаат полош исход од тие со поволен среден ризик на болест и може да имаат поголем бенефит од неoadјувантната АДТ. Адјувантната АДТ после РТ е проучувана во повеќе студии. Во RTOG 9202, 1554 пациенти примале 4 месеци неoadјувантна и конкурентна САВ плус радикална радиотерапија, биле рандомизирани да примаат дополнително уште 2 години андрогена депривациона терапија или не. Во непланирана подгрупна анализа, додавањето на адјувантна терапија го подобрила севкупното преживување кај оние со Gleason score 8-10 (81.0% споредено со 70.7 %; P=0.044). Во EORTC 22961 трајалот биле рандомизирани 970 пациенти кои примале андроген деприватор во период од 6 до 36 месеци, додаден на радикалната радиотерапија. Пет-годишниот вкупен морталитет за краткотрајна и долготрајна супресија било 19.0% и 15.2% соодветно. Скорешно RCT го евалуираше ефектот од АДТ со траење од 18 наспроти 36 месеци кај 630 мажи со висок ризик за карцином на простата. По просечно следење од 3-9,4 години, 5 годишниот OS бил 91% за испитаниците кои примале 36 месеци АДТ и 86% за оние кои примале 18 месеци (P ¼ 0.07). И покрај тоа што ова е мало истражување и со испитаници со поповолна прогноза отколку тие во EORTC 22961, како и земајќи ги во предвид и несаканите ефекти и токсичноста од долгиот третман со АДТ, дојдено е до заклучок дека 18 месечниот третман може да биде преферирен кај некои пациенти.

Нема достапна студија за адјувантен третман после RP за болест со метастатски променети ЛГЛ. Податоците од голема ретроспективна студија која вклучила 2596 испитаници со pN1 болест, третирани со комбинација од адјувантна РТ и две години на АДТ резултирале со подобрување на 8 годишната стапка на преживување кај испитаници со две позитивни лгл, pT3b/pT4 и/или позитивна ресекциона маргина, компарирно со РТ како единствен модалитет. Во оваа студија не бил вклучен модалитетот со следење на ПСА и вклучување на АДТ при негов пораст.

### **Неoadјувантен Docetaxel за M0 болест**

6 рандомизирани студии го тестирале ефектот на неoadјувантен docetaxel кај високо ризична локализирана болест. GETUG-12 вклучува испитаници кои примат АДТ- 3 години плус РТ со или без 4 циклуси на docetaxel-estramustine. Првичните резултати покажале подобрување на RFS - преживување без релапс (HR 0.71; 95% CI 0.54e0.94, P ¼ 0.017). Скорешното



ажурирање со просечно следење од 12 години покажало дека клиничкиот cRFS (дефиниран како преживување без метастази, локален релапс или смрт) исто така е подобрен со docetaxel (среден cRFS 13.9 години наспроти 12.5 години; HR 0.75; 95% CI 0.56e1.00; P  $\frac{1}{4}$  0.0491). RTOG 0521 ги испитува резултатите од RT плус две години на ADT со или без 6 циклуси на docetaxel при што пријавиле гранично подобрување на RFS [HR 0.76; (95% CI 0.57e1.00); P  $\frac{1}{4}$  0.05]. OS не покажал значајно подобрување. Подгрупа на испитаници во STAMPEDE студијата кои имале високо ризична локализирана болест ( и/или зголемени лгл во карлица), при што имале подобрен RFS кај групата што примала docetaxel (HR 0.60; 95% CI 0.45e 0.80; P  $\frac{1}{4}$  0.283 103). Анализите од овие студии го поддржале резултатот на подобрен RFS со docetaxel кај мажи со високо ризична локализирана болест (HR 0.70; 95% CI 0.61e0.81; P < 0.0001), но податоците за OS биле несоодветни. 3 други студии [SPCG-12, SPCG-13 и VA Cooperative Study Program (CSP) #553] ги имаат објавено преелиминарните податоци без сигнификантен RFS бенефит. SPCG-13 - може вклучувала пациенти со инсуфициентен ризик од релапс за да се извлече било каков бенефит. SPCG-12 не вклучила ADT како стандарден протокол и VA CSP #553 била лимитирана со само 297 пациенти, иако бил забележан тренд кој фаворизирал docetaxel. Кај пациентите со високо ризичен локализиран карцином на простата долгорочното следење е потребно за да може да се види разликата во преживување при додавање на docetaxel во третманот на пациентот. Базирано на досегашните податоци, терапијата со docetaxel може да биде разумна кај млади, фит мажи со мултипли ризик фактори за рекуренција на болеста.

#### Постоперативна радиотерапија

Постоперативна RT по реализирана RP може да се даде како адјувантна RT (ART, недетектабилен постоперативен PSA) или salvage RT (SRT, перзистентен или PSA во пораст). Во три рандомизирани студии направена е компарација на ART со обсервирање (EORTC 22911, SWOG 8794 and ARO 96-02). Сите три студии покажале подобрена биохемиска контрола во групата со ART, но не е забележан конзистентен OS. Скорешни студии RADICALS-RT, RAVES и GETUG-17 извршиле компарирање на ART со протокол на обсервирање со рана SRT во моментот на покачување на PSA. Сите три студии се комбинирани во ARTISTIC мета анализата која била презентирана на ESMO 2019. Резултатите покажале дека ART има некои несакани ефекти (зголемен морбидитет како резултат на компликации поврзани со мочен меур и црева), но нема докажан бенефит во однос на биохемискиот PFS. Обсервацијата со примена на SRT при пораст на ПСА е моментален стандарден протокол по реализиран RP. SRT треба да се примени рано. Подобри резултати се постигнати ако SRT се користи кога PSA <0.5 ng/ml.

Три студии ги споредиле резултатите добиени од SRT наспроти SRT плус 6 месеци со ADT (GETUG-AFU 16, RTOG 0534) или плус 24 месеци со bicalutamide (RTOG 9601). RTOG 9601 студијата покажала редуцирана стапка на смртност поврзана со карцином на простата (HR 0.77; 95% CI 0.59e0.99; P  $\frac{1}{4}$  0.04) и го подобрува OS (HR 0.49; 95% CI 0.32e0.74; P < 0.001). Анализите на пост-нос подгрупата, индицираат дека мажите со пре-SRT PSA над 0,7ng/ml, GS 8-10 и позитивни маргини имаат најголем бенефит од додавањето на bicalutamide. GETUG-AFU 16 студијата покажала подобрување во преживувањето без метастази (HR 0.73; 95% CI 0.54e0.98; P  $\frac{1}{4}$  0.034), но не и во OS. SPPORT-студијата представена во 2018 American Society for Radiation Oncology годишен состанок, го испитала дејството на RT на пелвични лгл со 5месеци на ADT споредено со RT на туморското лежиште на простатата. Додавањето на RT на локорегионалните лгл го намалило ризикот од неуспех и ја намалува можноста за појава на метастази во споредба со RT само на туморското лежиште (HR 0.52; 95% CI 0.30e0.92; P  $\frac{1}{4}$  0.014). Не е забележана разлика во OS помеѓу двете групи.

Третман при релапс после радикален локален третман

PE- стејдинг. За пациентите со биохемиски рекурентен карцином на простата, PSMA-PET е замена за конвенционалниот имиџинг базиран на неговата супериорност и специфичност. Како и да е нема студии кои укажуваат дека раната детекција на рецидив и последователната промена во лекувањето го подобрува исходот од болеста.

Локална salvage терапија. При покачување на PSA по спроведен примарен третман треба да се земе во предвид и очекуваниот животен век. Молекуларните имиџинг студии покажуваат дека до 50% од мажите доживуваат локален рецидив при пораст на PSA. mpMRI се користи за детектирање на локален рецидив и водена биопсија. Во случај на потврден рецидив со биопсија неколку локални третмани се достапни, како што се salvage RP, високо интензивен фокусиран УЗ, криоаблација или брахитерапија. Земено заедно овие третмани даваат само временна биохемиска контрола кај повеќето пациенти со значајни коморбидитети.

Терапија насочена кон метастази. Раното откривање на рецидивите ги прави технички подостапни за одредени аблативни методи. Хипотетички тоа ќе ја успори прогресијата и ќе го подобри преживувањето. Повеќето докази во овај сетинг доаѓаат од ретроспективни анализи. Скоро две раандомизирани фаза 2 студии беа објавени. STOMP студијата покажа подобрување во биохемискиот прогрес и времето за палијативна ADT со метастатски насочена терапија компарирано со следење и одложена ADT. Во SABR-COMET студијата беа вклучени различни солидни тумори, од кои 16% беа карцином на простата. Оваа студија покажа подобрување во OS со додавање на SBRT кон стандардниот протокол. Двете студии го трасираа патот за поголема потврдена фаза III студија, но не треба да се земат како конклузивен доказ за метастатска терапија.

Системска терапија. Две рандомизирани студии, TOAD и ELAAT го споредиле ефектот од раното и одложеното започнување со ADT кај пациенти со елевирано PSA по локална терапија. Причината за започнување со ADT била појавата на симптоми или метастази на конвенционалните имиџинг иследувања или дуплирање на порастото на PSA во период од 6 месеци. Анализите не покажале бенефит во преживувањето со рано започнување со ADT (HR 0.75; 95% CI 0.40e1.41; P  $\frac{1}{4}$  0.37). Раниот почеток со ADT има негативни ефекти по квалитетот на живот QoL, посебно во однос на сексуалната активност и напливите на топлина.

Интермитентната наспрема континурана ADT е истражувана во рандомизирана студија со 1386 пациенти со PSA релапс  $>3.0$  ng/ml  $>1$  година по радикална RT. Интермитентната ADT има помалку токсичен профил, без разлика во OS (HR 1.02; 95% CI 0.86e1.21).

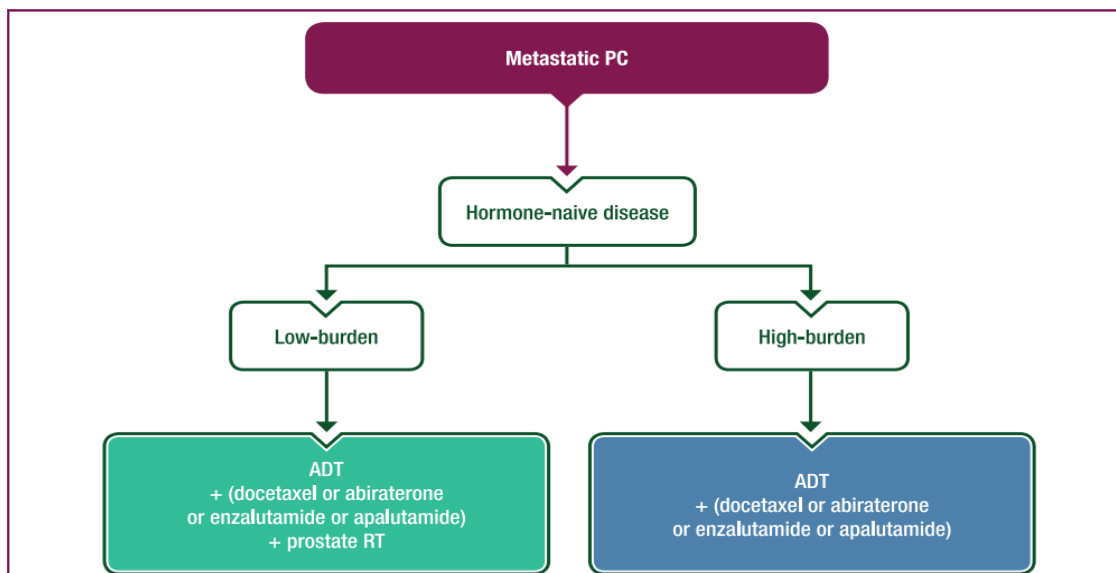
### Препораки:

- Активно следење (чекање) и одложување на ADT до симптоматска прогресија е опција за пациенти кои не се погодни или не сакаат да имаат радикален третман.
- Активно следење е препорачано за пациенти со низок ризик на болест
- RP или RT (external beam или брахитерапија) е опција за пациенти со низок ризик на болест кои не се погодни за активно следење.
- RP или RT (external beam или брахитерапија) е препорачана за пациенти со среден ризик на болест.
- Примарна ADT како единствен модалитет не е препорачана како иницијален третман за не метастатска болест.

- External beam RT плус ADT е препорачана кај пациенти со висок ризик или локално напреднат карцином на простата.
- RP плус пелвична лимфаденектомија е опција за селектирани пациенти со висок ризик на болест.
- Мажите кои имаат радикален RT за средно ризична група на карцином на простата треба да имаат краток курс ADT во период од 4 до 6 месеци.
- Пациентите со висок ризик на карцином на простата кои примиле радикална RT, треба да имаат долг курс на ADT (18-36 месеци)
- Неоадјуватна хемотерапија со docetaxel може да се понуди на млади, фит пациенти со високо ризичен локализиран карцином на простата.
- По реализираната RP кај пациентите потребно е да се следи серумското PSA, со можност за вклучување на salvage RT при елевација на PSA.
- Адјуватна постопертивна RT по RP не се препорачува рутински. Salvage RT треба да се почне рано со ( е.g. PSA <0.5 ng/ml). Конкомитентната ADT - 6 месеци или bicalutamide 150 mg дневно во интервал од 2 години може да се понудат кај пациенти кои имале salvage RT
- Пациентите кои имале SRT на туморското лежиште може да се третираат со дополнителна радиотерапија
- Пациентите со биохемиски релапс по спроведен радикален зрачен третман и кои се потенцијални кандидати за локален salvage или третман насочен кон метастатски промени треба да бидат упатени на доиследување со PET - CT
- Раниот почеток со ADT како единствен модалитет не се советува освен ако не дојде до удвојување на вредноста на PSA, освен ако немаат брзо зголемување на вредноста на PSA.
- Кај пациентите кај кои се стратува со ADT поради биохемиски релапс во осуство на метастатска болест треба да им се понуди интермитентен курс подобро отколку некој друг третман.

### **Метастатски хормонски наивен карцином на простата**

Третманските препораки за метастатски хормонски наивен карцином на простата (mHNPC) се прикажани на сл 4. Додавањето на abirateron acetat, apalutamid, enzalutamid или docetaxel на ADT го подобрува OS кај mHNPC. Повеќето значајни студии, дискутирани подолу, вклучуваат мажи со de novo метастатска болест и посебно треба да се обрне внимание на резултатите кај мажи кои рецидивирале со метастази по предходен локален третман. Бенефитот од docetaxel за mHNPC е утврден преку две студии во фаза III - CHAARTED and STAMPEDE. CHAARTED рандомизираната студијата вклучила 790 пациенти, кои примале ADT самостојно или во комбинација со docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> на секој 21 ден во 6 циклуси. Docetaxel го подобрува OS (HR 0.72; 95% CI 0.59e0.89).



STAMPEDE студијата е повеќестепена студија во фаза III, дизајнирана да тестира дали додавањето на различни третмани кон ADT го подобрува OS. Студијата вклучува пациенти со M0 и M1 болест. Пациентите биле рандомизирани на ADT самостојно (n=1184) или во комбинација со docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> на секој 21 ден со prednisone 10 mg на ден 6 циклуси (n=592). Додавањето на docetaxel кај M1 пациентите значајно го подобрува OS компарирано со ADT самостојно (HR 0.76; 95% CI 0.62e0.92). Бенефитот врз OS со docetaxel бил скоро идентичен кога е комбиниран со zoledronic acid (HR 0.79; 95% CI 0.66e0.96). Трета студија GETUG-AFU 1553 рандомизирала 385 mHNPC пациенти кои примале ADT или ADT плус docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> секој 21 ден со 9 циклуси. Пациентите кои примале хемотерапија имале подобрување во PSA, PFS и rPFS, но немало бенефит во OS (HR 1.01; 95% CI 0.75e1.36). CHAARTED студијата покажала повеќе бенефит кај пациентите со високо ризична болест (HR 0.63; 95% CI 0.50e 0.79), дефинирана со присуство на 4 или повеќе коскени метастази, висцерални метастази или и двете. Како и да е мета - анализите CHAARTED, STAMPEDE и GETUG-AFU го покажале подобрувањето во OS со додавање на docetaxel кон ADT без оглед на волуменот на болеста (HR 0.77; 95% CI 0.68e0.87)

Додавањето на abiraterone кон ADT се покажало дека го подобрува OS компарирано со ADT самостојно во 2 студии во фаза III LATITUDE и STAMPEDE. Двете студии вклучиле испитаници кои користеле ADT самостојно или во комбинација со abiraterone 1000 mg плус prednisone 5 mg/дн.до прогрес на болеста. LATITUDE рандомизира 1199 пациент со висок ризик за метастатски карцином на простата, дефиниран со присуство на барем две од следните состојби GS 8, три или повеќе коскени метастази или висцерални метастази. Додавањето на abiraterone на ADT резултирало со сигнификантно подобрување на OS (HR 0.62; 95% CI 0.51e0.76). Ажурираните податоци по кросовер и 2 годишно дополнително следење го покажале следното (HR 0.66; 95% CI 0.56e0.78). Сличен бенефит е постигнат во преживувањето кое е обсервирано во STAMPEDE студијата за M1 подгрупата (HR 0.63; 95% CI 0.52e0.76). LATITUDE вклучила само пациенти со de novo метастатски карцином на простата, и само околу 5% од пациентите вклучени во STAMPEDE имале релапс на болеста со M1. Затоа бенефитот со додавањето на abiraterone кон ADT во последната група е

неизвесен. Фаза III од студијата TITAN покажала дека додавањето на apalutamide кон ADT го подобрува OS кај mHNPС. Студијата вклучила 1052 испитаници со примена на ADT или во комбинација со apalutamide 240mg на ден. Вкупно 16% од пациентите примале третман за локализираната болест и имале метастази (M1). Само 11% од пациентите примале docetaxel во рана фаза. Повеќето пациенти имале болест со големи димензии (63%). Додавањето на apalutamide го подобрило OS (HR 0.67; 95% CI 0.51e0.89; P  $\frac{1}{4}$  0.005) без да постигне сигнификантна разлика во волуменот на болеста. Со оглед на лимитираниот број на пациенти кои примале apalutamide после docetaxel, бенефитот од оваа стратегија останува нејасен. Бенефитот од додавање на enzalutamide кон ADT за третман на mHNPС пациенти е утврден во две студии во III фаза- ARCHES and ENZAMET. ARCHES вклучила 1150 mHNPС пациенти со ADT плус enzalutamide 160 mg ден или ADT плус плацебо. Пациентите биле поделени според големината и предходната терапија со docetaxel. На преелиминарната анализа утврдено е дека enzalutamidот значајно го подобрува rPFS (HR 0.39; 95% CI 0.30e0.50; P < 0.001) бенефитот од терапијата бил присутен во сите подгрупи а податоците за иследување на OS врменскиот период бил краток во моментот на анализа.

ENZAMET студија во III фаза вклучила 1125 испитаници со mHNPС на или ADT плус други нестероидни анти андрогени вклучително bicalutamide, nilutamide или flutamide, наспрема ADT плус enzalutamide. Enzalutamide резултирал со значајно подобрување на OS (HR 0.67; 95% CI 0.52e0.86). Од овие пациенти 45% биле планирани да примаат docetaxel, HR за OS за оние кои не биле планирани да примаат docetaxel е 0.53 (95% CI 0.37e0.75), за тие кои биле планирани за docetaxel е 0.90 (95% CI 0.62e1.31).

Docetaxel плус ADT и abiraterone плус ADT се компарирани во рандомизирана анализа за STAMPEDE студијата, која сугерирала на слични резултати во M1 подгрупата. Од друга страна индиректна компарација на Bayesian сугерирала дека преживувањето и QoL обезбедени со abiraterone може да бидат подобри од тие кај пациенти кои примале docetaxel. Бидејќи нема соодветни биомаркери кои би помогнале во изборот на терапија, одлуката дали да се кристи abiraterone, apalutamide, enzalutamide или docetaxel треба да биде индивидуализирана во однос на цената, пристапот до терапија, токсичноста, време трењето на терапијата, коморбидитетите и преференцата на пациентот.

Две рандомизирани студии HORRAD и STAMPEDE ја компарираат употребата на ADT самостојно или во комбинација со RT за mHNPС. HORRAD студијата рандомизирала 4466 пациенти, кои примале ADT самостојно или во комбинација со RT (70 Gy во 35 фракции 7 недели или 7.76 Gy во 19 фракции 6 недели). RT го продолжува времето до прогрес на PSA (HR 0.78; 95% CI 0.63e0.97), но не и OS (HR 0.90; 95% CI 0.70e1.14). STAMPEDE студијата вклучува docetaxel во двата модалитети. Со RT во овај случај се започнувало помеѓу 3-4 недели после последниот docetaxel (55 Gy во 20 фракции - 4 недели или 36 Gy во 6 фракции за 6 недели). RT го подобрува FFS преживувањето (HR 0.76; 95% CI 0.68e0.84; P < 0.0001) и не и OS (HR 0.92; 95% CI 0.80e1.06).

### Препораки:

- ADT се препорачува како прва линија на третман за mHNPС во комбинација со abiraterone/prednisone или apalutamide или docetaxel или enzalutamide.
- RT комбинирана со системски третман е препорачана кај пациентите со low-volume mHNPС.
- ADT самостојно е препорачана како прва линија на системска терапија на mHNPС кај пациенти кои не се соодветни за abiraterone, apalutamide, enzalutamide и docetaxel

- ADT самостојано е препорачана како прва линија на системска терапија за mHNPС кај пациенти кои не се соодветни за abiraterone, apalutamide, enzalutamide и docetaxel.

Не метастатски карцином на простата резистентен на кастрација-метастатски карцином на простата резистентен на кастрација

Карцином на простата резистентен на кастрација (CRPC) е дефиниран како прогрес на болеста за време на ADT, со ниво на серумски тестостерон на ниво на кастрација. Отсуство на метастази на класичните имиџинг иследувања (скен на скелет и КТ) се користат да се идентификува стадиумот на болеста на CRPC болеста, Оваа состојба се јавува како резултат на раното и долготрајно користење на ADT за мажи со не метастатски карцином на простата кај пациенти со не метастатски карцином на простата. Ако ADT се одложи кај мажи со биохемиски неуспех по радикален третман, додека не се открие рекурентност на болеста, CRPC при M0 нема да биде така често и обично ќе се очекува кај метастатска болест.

Apalutamide значајно го зголемува средното преживување без метастази (40.5 месеци наспрема 16,2, HR 0.28; 95% CI 0.23e0.35) и времето до симптоматска прогресија (HR 0.45; 95% CI 0.32e0.63), компарирано со плацебо во мултицентрична рандомизирана фаза III студија - SPARTAN спроведена врз 127 испитаници со високо ризична M0 CRPC ( базично PSA >2.0 ng/ml и дуплирање на вредноста на PSA за 10 месеци). Најчести несакани ефекти биле осип, хипертензија, фрактури и хипотироидизам.

Enzalutamide е евалуиран кај пациентите со висок ризик на M0 CRPC (PROSPER студија). Кај 1401 пациент Enzalutamide бил супериорен во однос на плацебото со преживување без метастази (36.6 месеци наспрема 14.7 месеци, HR 0.29; 95% CI 0.24e0.35), продолжено средно време до прогресија на PSA (37.2 наспрема 3.9 месеци; HR 0.07; 95% CI 0.05e0.08) и продолжено време на субсеквентна антинеопластична терапија (39.6 наспрема 17.7 месеци, HR 0.21; 95% CI 0.17e0.26). Податоците за OS се недостаточни поради недоволниот временски интервал. Најчести несакани ефекти се замор, хипотензија и кардиоваскуларни проблеми.

Darolutamide е евалуиран во ARAMIS студијата (фаза III ) која вклучила 1509 испитаници со високо ризична M0 CRPC и со време на дуплирање на PSA од 10 месеци. Darolutamide значајно го подобрува средното преживување без метастази компарирано со плацебо (средно 40.4 месеци наспрема 18.4 месеци; HR 0.41; 95% CI 0.34e0.50). Податоците за OS се недостаточни. Градус 3 или 4 несакани ефекти се пријавени кај 19,5% наспрема 24,7% (плацебо наспрема Darolutamide соодветно).

### Препораки:

- Apalutamide, darolutamide или enzalutamide треба да се земат во предвид како опции за пациенти со M0 (при евалуација со скен на скелет и КТ) и висок ризик за прогресија од болеста.

#### Метастатски CRPC

За пациенти со метастатски CRPC, bicalutamide и ниско дозен кортикостероид покажале бенефит во однос на вредноста на PSA и симптомите, но досега нема испитување кое го покажува бенефитот врз OS. Комбинацијата на abiraterone acetate и prednisone е компарирана со плацебо плус prednisone во COUAA-302 студијата, кај >1000 mCRPC пациенти, наивни на хемотерапија, асимтоматски или лесно симптоматски. Abiraterone сигнификантно го подобрува OS (HR 0.79; 95% CI 0.66e0.95). Главен несакан ефект е хипокалемија, хипертензија, едем и кардиолошки настани. Ниска доза на abiraterone земани со храна се

покажало дека има слична активност со стандардната доза на abiraterone на гладно, но тоа се уште не е испитана во III фаза на студија.

Во PREVAIL студијата, 1717 пациенти се третирани со enzalutamide или placebo. Enzalutamide се покажал како супериорен во однос на плацебото во однос на OS (HR 0.71; 95% CI 0.60e0.84), со појава на хипертензија како најчест несакан ефект.

Улогата на хемотерапијата кај mCRPC е утврдена во две рандомизирани студии во III фаза. Во TAX-327 студијата, со 1006 испитаници со mCRPC, docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> 3-недели) комбинирано со prednisone значајно го зголемува OS, компарирано со mitoxantrone плус prednisone (HR 0.76; 95% CI 0.62e0.94). Слични резултати се постигнати во SWOG-9916 студијата која покажала дека комбинацијата од (60 mg/m<sup>2</sup> 3- неделно), estramustine и prednisone е супериорна во однос на mitoxantrone плус prednisone во пролонгирање на OS (HR 0.8; 95% CI 0.67e0.97). Во двете студии docetaxelот го зголемува ризикот од миелосупресија, фебрилна неутропенија, замор, алопеција, диареа, невропатија и периферен едем.

ALSYMPCA студијата покажа дека третманот со radium-223 (223Ra), таргетиран алфа емитер насочен кон коски, значајно го подобрува OS (HR 0.70; 95% CI 0.55e0.83) и го подобрува времето до појава на косена симптоматологија (HR 0.66; 95% CI 0.52e0.83) компарирано со плацебо кај 926 пациенти со прогресивен, симптоматски, доминантно коскен mCRPC. Несаканите ефекти од 223Ra вклучуваат тромбоцитопенија (3% G3) и диареја (2% G3). Базирано на оваа студија 223Ra е оценет со највисок скор од ESMO-MCBS. Како и да е ERA-223 студијата покажала зглемеа инциденца на фрактури (28.6% наспрема 11.4%) кај пациентите кои примале 223Ra во комбинација со abiraterone acetate плус prednisone споредено со пациентите кои примаат плацебо со abiraterone acetate плус prednisone. Согласно тоа The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee of the European Medicines Agency ја ограничило употребата на 223Ra кај CRPC пациенти кои примале најмалку 2 линии на системска терапија (abiraterone/enzalutamide and docetaxel) или кои се непогодни да ја примаат таа терапија. Аплицирањето на 223Ra во асоцијација со abiraterone acetate and prednisone/prednisolone не е дозволено.

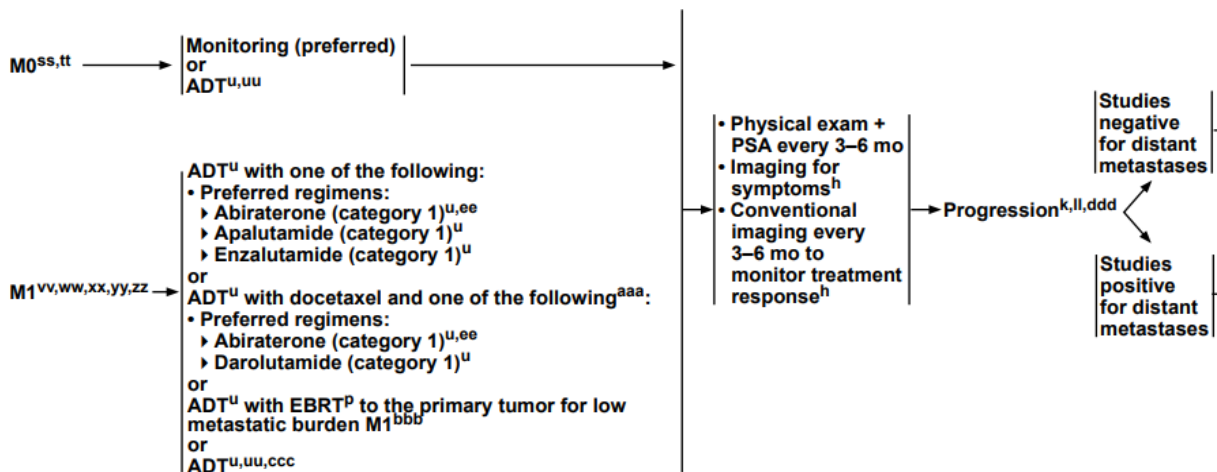
По користениот docetaxel (пост - docetaxel сетинг), cabazitaxel го подобрува OS (HR 0.70; 95% CI 0.59e0.83) компарирано со mitoxantrone кај 755 испитаници (TROPIC студија). Третманот бил асоциран со зголемена миелосупресија, вклучително фебрилна неутропенија и диареа. Слично abiraterone плус prednisone тестирани наспрема плацебо плус prednisone во COU-301 студијата го подобриле OS (HR 0.74; 95% CI 0.64e0.86). Enzalutamide тестиран во однос на плацебо во пост-docetaxel сетингот во AFFIRM студијата исто така го подобрува OS (HR 0.63; 95% CI 0.53e0.75).

Оптималното секвенционирање и комбинирање на сите овие агенци сеуште е многу нејасно. Постојат силни доказ кои сугерираат на вкрстена резистенција помеѓу abiraterone и enzalutamide AR инхибитор како втора линија има само скромна активност (abiraterone за оние кои предходно користеле enzalutamide и обратно). CARD студијата го компарирала cabazitaxel наспрема втора линија на AR инхибитор. Средниот OS бил 13,6 месеци со cabazitaxel и 11 месеци со втора линија на андроген ихоботор (HR 0.64; 95% CI, 0.46e0.89; P ¼ 0.008). Во контролната линија, стапката на одговор и должината на траење на одговорот од втора линија на AR инхибитор бил лош. Во секојдневната пракса одлуките за комбинирање и секвенционирање ќе се носат во однос на дистрибуцијата, проширеноста и брзината на болеста, коморбидитетите, предходните третмани (хемотерапија или нови хормонски агенци) како и преференцата на пациентот и достапноста на лекот.

## Препораки:

- Abiraterone или enzalutamide се препорачува кај асимтоматски или пациенти со симптоми од среден степен, наивен на хемотерапија mCRPC.
- Docetaxel се препорачува кај пациенти со mCRPC.
- Кај пациентите кои примале Docetaxel во третманот после него се препорачува abiraterone, enzalutamide и cabazitaxel.
- Кај пациенти со коскени метастази од mCRPC кај кои постои ризик за клинички значајни скелетни повреди SREs, бисфосфонат или denosumab се препорачува.
- <sup>223</sup>Ra е препорачан кај пациенти со коскени метастази со изразена симптоматологија, без метастази во висцерални органи.
- <sup>223</sup>Ra не се препорачува во комбинација со abiraterone и prednisolone.
- Користењето на втора линија на AR инхибитори (abiraterone после enzalutamide или обратно), не се препорачува.

### SYSTEMIC THERAPY FOR CASTRATION-SENSITIVE PROSTATE CANCER<sup>rr</sup>





**SYSTEMIC THERAPY FOR M1 CRPC: ADENOCARCINOMA<sup>iii, kkk, llj</sup>**

<p><b>No prior docetaxel/no prior novel hormone therapy<sup>mmm</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferred regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Abiraterone<sup>u, nnn</sup> (category 1<sup>ooo</sup>)</li> <li>‣ Docetaxel<sup>fff, ppp</sup> (category 1)</li> <li>‣ Enzalutamide<sup>u</sup> (category 1)</li> </ul> </li> <li>• Useful in certain circumstances             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Radium-223<sup>rrr</sup> for symptomatic bone metastases (category 1)</li> <li>‣ Sipuleucel-T<sup>fff, qqq</sup> (category 1)</li> </ul> </li> <li>• Other recommended regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Other secondary hormone therapy<sup>u</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Prior novel hormone therapy/no prior docetaxel<sup>mmm, sss</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferred regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Docetaxel (category 1)<sup>fff</sup></li> </ul> </li> <li>• Useful in certain circumstances             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Cabazitaxel/carboplatin<sup>fff, jjj</sup></li> <li>‣ Olaparib for HRRm (category 1)<sup>ttt</sup></li> <li>‣ Radium-223<sup>rrr</sup> for symptomatic bone metastases (category 1)</li> <li>‣ Rucaparib for BRCA mutation<sup>uuu</sup></li> <li>‣ Sipuleucel-T<sup>fff, qqq</sup></li> </ul> </li> <li>• Other recommended regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Abiraterone<sup>u, nnn</sup></li> <li>‣ Abiraterone + dexamethasone<sup>nnn, vvv</sup></li> <li>‣ Enzalutamide<sup>u</sup></li> <li>‣ Other secondary hormone therapy<sup>u</sup></li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Prior docetaxel/no prior novel hormone therapy<sup>mmm</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferred regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Abiraterone<sup>u, nnn</sup> (category 1)</li> <li>‣ Cabazitaxel<sup>fff</sup></li> <li>‣ Enzalutamide<sup>u</sup> (category 1)</li> </ul> </li> <li>• Useful in certain circumstances             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Cabazitaxel/carboplatin<sup>fff, jjj</sup></li> <li>‣ Mitoxantrone for palliation in symptomatic patients who cannot tolerate other therapies<sup>fff</sup></li> <li>‣ Radium-223<sup>rrr</sup> for symptomatic bone metastases (category 1)</li> <li>‣ Sipuleucel-T<sup>fff, qqq</sup></li> </ul> </li> <li>• Other recommended regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Other secondary hormone therapy<sup>u</sup></li> </ul> </li> </ul>	<p><b>Prior docetaxel and prior novel hormone therapy<sup>mmm, sss</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Useful in certain circumstances             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan (Lu-177-PSMA-617) for PSMA-positive metastases (category 1)<sup>www</sup></li> </ul> <p>(The following systemic therapies are category 2B if visceral metastases are present)</p> </li> <li>• Preferred regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Cabazitaxel<sup>fff</sup> (category 1<sup>ooo</sup>)</li> <li>‣ Docetaxel rechallenge<sup>fff</sup></li> </ul> </li> <li>• Useful in certain circumstances             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Cabazitaxel/carboplatin<sup>fff, jjj</sup></li> <li>‣ Mitoxantrone for palliation in symptomatic patients who cannot tolerate other therapies<sup>fff</sup></li> <li>‣ Olaparib for HRRm (category 1<sup>ooo</sup>)<sup>ttt</sup></li> <li>‣ Pembrolizumab for MSI-H, dMMR, or TMB ≥10 mut/Mb<sup>fff</sup></li> <li>‣ Radium-223<sup>rrr</sup> for symptomatic bone metastases (category 1<sup>ooo</sup>)</li> <li>‣ Rucaparib for BRCA mutation<sup>uuu</sup></li> </ul> </li> <li>• Other recommended regimens             <ul style="list-style-type: none"> <li>‣ Abiraterone<sup>u, nnn</sup></li> <li>‣ Enzalutamide<sup>u</sup></li> <li>‣ Other secondary hormone therapy<sup>u</sup></li> </ul> </li> </ul>

**Палијативна нега**

Фракциониран наспрема еднократен зрачен третман за палијативна радиотерапија за болки во коски била компарирана во мултишна рандомизирана студија. Еднократниот зрачен третман обезбедил скоро идентично обезболување. Неодамнешно не-инфериорно фаза II испитување покажало дека еднократна доза од 14-16 Gy со користење на SBRT резултирало со подобар одговор на болка отколку мултифракционирана RT. Мултифракционирана RT е често користена за коскени метастази асоцирани со компликации како што се комперсија на нерв од екстензија кон меко ткиво.

Zoledronic acid - бисфосфонат, се покажало дека го продолжува времето до првата SRE, но нема разлика во однос на прогресија на болеста, OS или QoL. Несакани ефекти вклучуваат анемија, треска, миалгија и остонекроза на вилица (ONJ). Denosumab, активирачки рецептор за нуклеарниот фактор карпа-β инхибитор во споредба со zoledronic acid е супериорен во однос на времето до првите SRE (HR 0.82; 95% CI 0.71e0.95, P ¼ 0.0002), но е асоциран со зголемен ризик од хипокалцемија (13% наспрема 6%) и има поголема инциденца на ONJ (2.3% наспрема 1.3%). Нема разлика во OS.

Abiraterone, enzalutamide, corticosteroids and 223Ra го зголемуваат ризикот од фрактури но го редуцираат ризикот од други SREs.

Компресија на рбетен мозок е чест наод дури и кај асимтоматски пациенти со метастатски карцином на простата и спинални метастази.

Бета емитирачки радионуклеотид насочен кон коските како што се strontium-89 и samarium-153, (<sup>89</sup>Sr-HEDP and <sup>153</sup>Sm-HEDP покажале симтоматски бенефити во третманот на mCRPC. Како и да е нивната употреба е лимитирана поради миелотоксичност.

### **Следење и долгорочни импликации**

ADT може да предизвика топлотни бранови, латералгија, промени во расположение, остеопороза, резистентност кон инсулин и губиток на мускулна маса. Поради подобреното преживување при mCRPC и терапијата со ADT, одржувањето на здрави коски кај пациентите со карцином на простата е особено важно. Начинот на живот со примена на лесни вежби, прекин со пушење, најмногу две алкохолни единици дневно и адекватна потпора со Ca и витамин Д помагаат во одржување на здравјето на коските. Третманот со орален бисфосфонат, како што е alendronic acid ја редуцира инциденцата од фрактури. Ако оралниот бисфосфонат не се толерира zoledronic acid на 12 месеци или denosumab на 6 месеци се прифатливи алтернативи.

На УКРО - Скопје, одлуката за избор на третман кај пациентот ја донесува ординирачкиот лекар - радиотерапевт-онколог во согласност со стручниот конзилиум составен од раководители на одделите во истата институција. Притоа се одбира третманската опција која е во согласност со податоците од протоколите на медицина базирана на докази, соодветно со моменталната нејзина достапност и економска (буџетска) ограниченост во државата и институцијата.

### **Достапна терапија на УКРО:**

LHRH агонист- Amp. Goserelin 3.6mg и Amp. Goserelin 10.8mg, Amp. Triptorelin 3.75mg

Периферни антиандрогени : Tab. Bicalutamid a 50mg

Хемотерапија: Amp. Docetaxel

Ограничено достапни (од условен буџет на УКРО): Tab. Abiraterone acetat 250mg/500mg

Бисфосфонатна терапија: Amp. Zoledronic acid a 4mg, Amp. Alvedronic acid a 6mg и ограничено достапен (од условен буџет на УКРО) - Amp. Denosumab 60mg

Радиотерапија: 2D, 3D CRT, IMRT, VMAT