Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12, 87/13, 164/13, 39/14, 43/14, 132/14, 188/14 и 10/15), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА МЕДИЦИНСКОТО ЗГРИЖУВАЊЕ ПРИ КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА

Член 1

Со ова упатство се утврдува медицинското згрижување при карцином на простатата.

Член 2

Начинот на медицинското згрижување при карцином на простатата е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на медицинското згрижување при карцином на простатата по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што истото од страна на докторот соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 17-2622/1
27 февруари 2015 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров
____

Прилог

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТАТА

МЗД Упатства
2010 година

ИНЦИДЕНЦА И МОРТАЛИТЕТ

Годишната инциденца на простатичниот карцином во Европската унија е 78.9/100 000 мажи . Тоа е најчестиот карцином кај мажите.

Морталитетот во ЕУ е 30,6/100 000 мажи годишно [II,C]. Иако инциденцата и стапките на преживување доста варираат меѓу различни држави во ЕУ, стапките на морталитет се слични [II, C]. Супклиничкиот простатичен карцином е чест кај мажите над 50 години [II,A]. Популациски базираниот скрининг на здрави мажи помегу 55 и 69-годишна возраст го намалува морталитетот од простатичен карцином за 20 % со користење на тестот за простата, специфичен антиген PSA. Скринингот ја зголемува инциденцата на простатичен карцином и води до дијагностицирање на асимптоматските карциноми кои нема да се појават во текот на животот. Европските скрининг трајал сугерира на апсолутна редукција на морталитетот од простатичен карцином на 0.71 починати на 1000 мажи по медијално следење од 9 години, но по цена на 48 дополнителни радикални третмани кои го спасиле животот, така што нема редукција на севкупниот морталитет. Одлуките за популациски скрининг се во исчекување на подолго следење и на резултати од анализи на ефектите на трошоци и квалитетот на живот [I,B].

ДИЈАГНОЗА

Серумското PSA треба да се одреди и да се направи дигитален ректален преглед (DRE) кај соодветна група на пациенти кои се клинички суспектни за простатичен карцином, или кај оние кои сакаат да им се направи скрининг.

Одлуката дали ќе се направи биопсија на простатата или не треба да се донесе зависно од PSA параметрите, како што се слободниот PSA, брзина на раст на PSA дензитет, наодите од DRE, големината на простатата, етничката припадност, возраста, коморбидитетите, вредностите на пациентот и историја на претходната биопсија [II,B]. Биопсијата на простатата треба да се изведе под терапија со антибиотик и трансректално ехо (TRUS) и да содржи минимум 8 кор примероци [III,A] . Наодот треба да содржи степен за зафатеност на секој кор примерок, како и најприсутниот и најлошиот Глисон градус [IV].

СТАДИУМСКО ГРУПИРАЊЕ И ПРОЦЕНКА НА РИЗИКОТ

Треба да се проценат општото здравје и коморбидитетите. Пациентите кои не се погодни за куративен третман, немаат ни потреба од стадиумско групирање [V]. Клиничкиот Т стадиум, треба да биде евалуиран преку DRE, поткрепен со клинички релевантен ултразвук/МР, кога тоа е клинички релевантно.

Клинички локализиран карцином на простатата треба да биде категоризиран како со низок, среден и висок ризик, при што за низок ризик се смета ако се исполнети сите овие услови : T1-2, Gleason score <7 , PSA <10 ; за висок ризик се смета ако е исполнет кој било од следниве услови : T3-4 , Gleason score >7, PSA > 20, а преостанатите се во среден ризик. Други прогностички номограми може да помогнат во изборот што ќе го направи пациентот [III,A].

Низок ризик. Имиџинг тестови рутински не се препорачуваат кај мажи со нискоризична болест. Во рамките на нискоризичната категорија, повисикиот процент на позитивни кор примероци, должината на зафатеност на кој било од примероците, PSA дензитетот, понизок соодност на слободен / тотален PSA се поврзани со ризик од пониско стадиумско групирање, споредено со наоди по простатектомија [III, B].

Среден ризик. Скен на скелетот се препорачува кај клинички суспектни коскени метастази, ако Gleason score е еднаков или поголем од 4+3, или серумското PSA е еднакво или поголемо од 15 мг/л. Улогата на КТ или МР на карлицата не е добро утврдена кај средно ризична болест [III,B].

Висок ризик. Треба да се разгледа КТ/МР на карлицата и треба да се направи скен на скелетот [III,B].

МЕНАЏИРАЊЕ

Не постои консензус за тоа што претставува оптимално менаџирање. Пациентите треба да бидат информирани за потенцијалните добивки и штети од раличните опции. Со оглед на опсегот на понудените третмански опции и нивните несакани ефекти, пациентите треба да имаат можност да консултираат хируршки онколог и радијационен онколог. Пациентите треба да бидат предупредени дека третманот за простатичен карцином може да носи сексуална дисфункција, инфертилитет и инкотиненција.

External beam радиотерапијата (ЕБРТ) треба да биде базирана на конформални техники. Криотерапија, HIFU и фокалната терапија не се препорачани како стандарден, иницијален третман, но се препорачуваат како опции во тековен развој [II,C].

ЛОКАЛИЗИРАНА БОЛЕСТ

Група со низок ризик
Опциите вклучуваат активно следење, радикална простатектомија, ЕБРТ, брахитерапија со перманентни импланти или high dose rate брахитерапија со привремени импланти. Итна хормонска терапија како самостоен модалитет не се препорачува. Внимателно чекање со одложување на хормонската терапија при симптоматска прогресија на болеста е опција кај пациенти кои не се погодни или не сакаат да имаат радикален третман. Нема завршени рандомизирани трајали кои ги компарираат овие опции кај болест со низок ризик. Проспективно, нерандомизирани студии имаат опишано морбидитет кој е асоциран со секоја третманска опција и може да биде корисен водич во донесувањето одлука за третман. Десетгодишното специфично преживување кај простатичен карцином е блиску до 100%, при секоја третманска опција, вклучувајки и активно следење кај селектирана група на пациенти [III,A].

Група со среден ризик
Опциите вклучуваат радикална простатектомија, ЕБРТ, брахитерапија со перманентни импланти. Итна хормонска терапија како самостоен модалитет не се препорачува. Внимателно чекање со одложување на хормонската терапија е опција за пациенти кои не се погодни и не сакаат радикален третман [III,A].

SPCG (The Scandinavian Prostate Cancer Group) е единствената рандомизирана контролирана студија која ги компарира радикалната простатектомија наспроти внимателно следење. Вклучени биле пациенти со помалку од 75 години со новодијагностициран, клинички локализиран простатичен карцином, негативен скен на скелетот, PSA<50нг/мл и очекувано преживување > 10 години. Пациентите биле 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. Голем број од овие 695 пациенти имале болест со висок

ризик, 18% имале PSA > 20нг/мл и 13 % биле со Gleason score од 8-10. Со 11-годишно средно следење, 137 пациенти во хируршката група и 156 пациенти во групата на вниметелно следење починале (P=0.09).

Актуелниот ризик од смрт од простатичен карцином во текот на 12 години бил 12.5% за хируршката група, споредена со 17.9 % кај групата на внимателно следење (P=0.03). Поинаку кажано, бројот потребен за третирање за да се избегне смрт од простатичен карцином била 18.5. Корисното влијание на хирургијата во однос на морталитетот од простатичен карцином бил ограничен кај пациенти помлади од 65 години. Радикалната простатектомија ја подигнала стапката на еректилна дисфункција на 35% (80% наспроти 45%) и уринарна инконтиненција 28% (49% наспроти 21%), во споредба со внимателно следење, но овие стапки на токсичност не можат да се генерализираат и за високоразвиените хируршки центри и, по сè изгледа, не водат до полош севкупен квалитет на живот, споредено со групата со внимателно следење.

Група со висок ризик или група со локално напреднат карцином
Опциите вклучуваат радикална простатектомија или ЕБРТ плус (нео) адјувантен третман. Итна хормонска терапија како самостоен модалитет не се препорачува. Внимателно чекање со одложување на хормонската терапија е опција за пациенти кои не се погодни или не сакаат радикален третман. Локалниот третман кај пациенти со локално напредната болест се базира на единствен рандомизиран контролиран трајал, SPCG-7 трајал, во кој 875 пациенти (T2-3; PSA<70; No,Mo) три месеци примале комбинирана андрогена блокада (CAB), следена со монотерапија со флутамид и биле рандомизирани да примаат или не радикална радиотерапија на простатата.
Радикалната радиотерапија имала корисно влијание во специфични услови (11.9% компарирани со 23.9%; P<0.001) и вкупен морталитет (29.6% наспроти 39.4%; P=0.004) [I,B].

НЕОАДЈУВАНТЕН И АДЈУВАНТЕН ТРЕТМАН

Неоадјувантен третман со LHRH агонист во текот на 3-6 месеци се препорачува кај мажи со претходно реализирана радикална радиотерапија кај болест со висок ризик и треба да се разгледува кај мажи со болест со среден ризик [I, A].

Во TROG 96-01, 818 пациенти со локално напреднат карцином на простатата, биле рандомизирани во група третирана само со радиотерапија; радиотерапија плус 3 месеци неоадјувантна и конкурентна CAB или радиотерапија плус 6 месеци CAB. Петгодишниот биохемиски период без прогресија на болеста бил 38% (95% CI 32-44) само со радиотерапија, 52 % (95% CI 45-58) со 3 месеци CAB и 56% (95% CI 50-63) со 6 месеци CAB. Компарирањето со само радиотерапија, покажало дека употребата на хормонска терапија во текот на 6 месеци сигнификантно го зголемила преживувањето на болни со простатичен карцином [(фактор на ризик –HR) 0.56; 95% CI 0.32-0.98; P=0.04] од 91-94 % во текот на 5 години.

Во RTOG трајалот 86-10, 456 пациенти со T2-4 болест, примале CAB 2 месеци пред и во текот на радиотерапијата, или само радиотерапија. Имало статистички сигнификантно подобрување на 10-годишното преживување (23% спрема 36%, P=0.01) со додавање на CAB.

Адјувантна хормонска терапија од 2-3 години се препорачува кај мажи кои примаат неоадјувантна хормонска терапија, а радикална радиотерапија кај висок ризик на морталитет од простатичен карцином [I, A].

Во RTOG 9202, 1554 пациенти примале 4 месеци неоадјувантна и конкурентна CAB плус радикална радиотерапија, биле рандомизирани да примаат дополнително уште 2 години андроген 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. Петгодишниот вкупен морталитет за краткотрајна и за долготрајна супресија било 19.0% и 15.2%, соодветно.

Бикалутамид 150 мг дневно е алтернатива на LHRH терапија кај пациенти кои ставаат висок акцент на задржување на сексуалната функција за време на третманот. Кај пациенти кои започнуваат со долготрајна (повеке од 6 месеци) терапија со бикалутамид треба да се спроведе профилактичка радиотерапија на двете дојки во текот на првиот месец на третманот (на пр.со една фракција од 8 Gy ортоволтажна или електронска терапија) [I,B].

Пациентите кои започнале со терапија со LHRH треба да бидат информирани дека со редовни вежби се намалува уморот и се подобрува квалитетот на живот [II,B].

Итна постоперативна радиотерапија по радикална простатектомија не се препорачува рутински. Адјувантна хормонска терапија по радикална простатектомија не се препорачува [I,A].

Три рандомизирани трајали компарирале постоперативна радиотерапија со следење по радикална простатектомија: EORTC 22911, SWOG 8794 и ARO 96-02.

Секој трајал покажал предност на постоперативна радиотерапија во однос на PSA нарушувањата, но долготрајните резултати се достапни само кај SWOG трајалот, во кој биле вклучени 425 мажи со pT3 болест. Вкупното преживување било подобрено со адјувантна радијација (HR 0.72; 95% CI 0.55-0.96; P=0.023).

Сепак од 211 пациенти рандомизирани за следење, само 70 (33%) примале спасителна радиотерапија во кое било време. Значи SWOG 8794 во голем степен го споредувал куративниот пристап (адјувантна радиотерапија), наспроти палијативниот пристап (одложената хормонска терапија). Не треба да се претпоставува дека преживувачката предност на адјувантната радиотерапија би важела кај мажи кои во друг случај би биле мониторирани со сензитивен PSA тест со рана спасувачка радиотерапија во случај кога PSA расте. Радиотерапијата на простатичното лежиште има ризик од несакани ефекти на уринарната, цревната и сексуалната функција. На пр., кај SWOG 8794 трајалот се прикажани уретрални стриктури кај 17.8 % на пациенти, рандомизирани со адјувантна радиотерапија, наспроти 9.5% од оние кои се рандомизирани со следење (PP 1.9; 95% CI1.1-3.1; P=0.02). Тотална уринарна инконтиненција била видена кај 6.5 %, наспроти 2.8% [(RR2.3; 95%, CI 0.9-5.9; P=0.11) и ректални компликации кај 3.3%, наспроти 0% (P=0.02)].

ТРЕТМАН НА РЕЛАПС ПО РАДИКАЛНА ТЕРАПИЈА

СЛЕДЕЊЕ ПО РАДИКАЛНА ТЕРАПИЈА

Сè додека PSA е во границите на референтните вредности, рутинскиот DRE не се препорачува [III, B].

Пациентите со симптоми на радијациона ентеропатија треба да бидат целосно испитани, вклучувајки флексибилна сигмоидоскопија, со цел да се исклучи воспалителен процес на цревата или колоректален малигнитет [V].

МЕТАСТАТСКА БОЛЕСТ

Андрогената супресија со користење на билатерална орхиектомија или LHRH агонист, треба да биде прва линија на третман. Краток курс на антиандрогени треба да се користи за превенција на влошување на болеста при започнувањето со LHRH. Неодамна развиените LHRH антагонисти нудат еквивалентна тестостеронска редукција без потреба да се додаде

антиандроген за да се контролира минливиот тестостеронски прилив. Се очекуваат крајните резултати од приодите на интермитентната хормонска терапија, иако раните резултати упатуваат на еквивалентност со континуираната хормонска терапија.

Пациентите со кастрационо-рефракторна болест треба да ја продолжат андрогената супресија [I,A].

Бројни трајали ја проучувале максималната андрогена блокада, базирана на додавање на антиандрогените кон LHRH терапија (или орхиектоми). Кај мета-анализата од 27 трајали, 5-годишното преживување било 25.4% со максимална андрогена блокада, споредена со 23.6% со само андрогена депривација (P=0.11). Сепак, една анализа на трајали кои комбинираат нестероидни антиандрогени со андроген депривaтор сугерираат мала предност во преживувањето (27.6%, наспроти 24.7%;P=0.005). Поголема разлика е најдена кај поранешните трајали кога давањето на LHRH било помалку сигурно и повеке скорешни големи трајали кои ја споредуваат орхиектомијата со орхиектомија+флутамид, не покажале никаков бенефит на максимална андрогена блокада, но покажале послаб квалитет на живот. Со оглед на можната минимална корист во преживувањето, заедно со трошоците и со токсичноста од додавањето анти-андроген, првата линија на хормонското менаџирање на простатичен канцер треба да се базира на андрогена депривација.

Пациентите со кастрационо - рефракторна болест треба да примаат втора линија (на пр. анти-андроген), трета линија (на пр. кортикостероид) и да бидат разгледувани за четврта линија на хормонска терапија (на пр. естроген или кетоконазол) [II,C].

Антиандрогенот флутамид е проучуван кај кастрационо-рефракторна метастатска болест на простатичен карцином и довел до објективен одговор кај околу 15 % пациенти, но нема бенефит во преживувањето.

Ниски дози на кортикостероиди ја намалуваат адреналната функција, вклучувајки продукција на андрогени, меѓу кои преднизолон или дексаметазон можат да бидат користени кај кастрационо-рефракторен карцином на простатата со одговор кај приближно една третина од случаите.

Естрогените можат да дадат одговор кај 20%-40 % од пациентите кои имаат нарушена хормонска депривација, иако несаканите ефекти, вклучувајќи ги гастроинтестиналната иритација, задршката на течности и венската тромбоза, не се невообичаени.

Кај оние кои дале одговор на додадена антиандрогена терапија, можен е понатамошен одговор со повлекување на антиандрогенот.

Доцетаксел, даден на три недели, се разгледува кај симптоматска, кастрационо-рефракторна болест.

Може да има иницијален раст на PSA кај некои пациенти кои дале одговор на хемотерапијата. Користењето на најдоброто ниво на PSA одговор како појдовна крајна точка за добивка кај преживувањето е контраверзно.
Митоксантрон се разгледува ако има контраиндикации за доцетаксел, но е инфериорен при палијацијата и не го продолжува преживувањето [I,B].

Кај голем интернационален мултицентричен фаза III трајал (TAX 327), два различни режими на доцетаксел се компарирани со комбинација на митоксантрон со преднизолон. Илјада и шест пациенти биле регрутирани и рандомизирани помеѓу неделен доцетаксел 30мг/м2 во текот на пет недели, 6,75мг/м2 со доцетаксел секои три недели и митоксантрон 12мг/м2. Сите пациенти користеле преднизолон. Средно преживување било 19.2 месеци во групата пациенти со тринеделен доцетаксел, 17.8 месеци кај неделен доцетаксел и 16.3 месеци по митоксантрон.

Само една четвртина од третираните со доцетаксел имале значително подобрување на квлитетот на живот. Скоро половина од пациентите, третирани со доцетаксел, имале 50% намалување на PSA. Несаканите ефекти од хемотерапијата со доцетаксел вклучуват неутропенија од III-IV степен кај 32% од пациентите со тринеделен доцетаксел, а само кај 1.5 % од третираните со неделен децетаксел. Други несакани ефекти вклучуваат исцрпеност, алопеција, дијареја, неуропатија, периферни отоци и машка дистрофија. Заклучокот беше дека тринеделен доцетаксел е супериорен во однос на другите третмани во неговите палиијативни ефекти и во продолжување на преживувањето. Доцетаксел со естрамустине е исто така ефективен режим, но се чини дека е потоксичен.

External beam радиотерапија се предлага кај пациенти со болни коскени метастази кај кастрационо-рефрактерна болест (1x8 Gy и има ист ефект во редукција на болката како и мултифракционираните режими) [I,A].

Проспективен рандомизиран трајал кај 288 пациенти со болни коскени метастази покажал дека нема бенефит ниту во брзината на појавувањето, ниту во времетраењето до ослободувањето од болката со 30 Gy во 10 фракции, компарирано со 8 Gy во единечна фракција. Ова е потврдено и систематски разгледувано во бројни студии.

Радиоизотопна терапија со стронциум 89 или самариум 153 се разгледува кај пациенти со болни коскени метастази со кастрационо-рефракторна болест [I,B].

Само третман со стронциум 89 е поефективен во однос на плацебо во намалувањето на болката од коскени метастази од кастрационо-рефракторен карцином на простатата. Една канадска студија анализирала 126 пациенти кои примиле External beam радиотерапија за палијација на коскени метастази и се покажало дека стронциумот 89 го пролонгира времето до следната коскена болка. Самариум 153 е исто така проучуван во рандомизирани студии кои вклучуваат пациенти со простатичен карцином.

Интравенските бисфосфонати треба да се разгледаат кај пациенти со коскена болка, резистентна на палијативна радиотерапија и на конвенционалните аналгетици [I,B].

Saad и сораб прикажале проспективна рандомизирана студија, составена од три групи, кај пациенти со кастрационо-рефракторен метастатски простатичен карцином, каде компарирале золедронска киселина 4мг и.в. на три недели, 8 мг и.в. на три недели или плацебо. Пациентите продолжиле со хормоно-депривационата терапија или со други антиканцерски терапии ако биле индицирани. Во секоја група од студијата имало >200 пациенти. Примарната цел биле скелетните компликации, како патолошка фрактура, компресија на медула спиналис, хирургија или радиотерапија за коскена болка или промена на антиканцерскиот третман за коскена болка. Повисоки дози на золедронска киселина предизвикале бубрежно оштетување и за време на студијата оние кои биле рандомизирани на 8 мг доза, имале дозна редукција од 4 мг. За 15 месеци, кај пациентите кои биле рандомизирани на 4мг доза имало помалку скелетни компликации од оние со плацебо (33%, наспроти 44%; P=0.02). Сепак, разликата помеѓу оние кои биле рандомизирани со золедронска киселина 8мг и плацебо, не била сигнификантна и немало разлика во времето до прогресија на болеста, перформанс статусот или квалитет на живот, помеѓу овие групи. Па така, за употребата на золедронска киселина кај оваа група пациенти мора да се суди преку балансирање на скромното ниво на бенефит со ризикот на токсичност. Токсичните ефекти од бисфосфонатите вклучуваат анемија, треска, оток, замор, мускулна болка и некроза на вилицата.

МР на `рбетот за откривање на супкличичките компресии на `рбетниот мозок се разгледува кај пациенти со кастрационо-рефрактерен простатичен карцином со вертебрални метастази и со болки во грбот [III,B].

Спиналната компресија е тешка компликација кај метастатски простатичен карцином и нејзината рана детекција е клучна за нејзиното успешно менаџирање. Една ретроспективна анализа на пациенти со метастатски простатичен карцином и без симптоми и знаци за спинална компресија, покажале дека со МР е можно да се открие спинална компресија кај 16% пациенти и радиолошка евиденција на компромис на медулата уште кај 11%.

Нивоа на доказ и градуси на препораки на ESMO[1] и ASCO[2]

НИВОА НА ДОКАЗ
I. Доказ, добиен од мета-анализа на повеќе, добро дизајнирани, контролирани студии. Рандомизирани студии со низок степен на лажно позитивни и низок степен на лажно негативни грешки (висока моќност).
II. Доказ, кој е добиен од барем една добро дизајнирана експериментална студија. Рандомизирани студии со висок степен на лажно позитивни и/или лажно негативни грешки (ниска моќност).
III. Доказ, кој е добиен од добро дизајнирани, квази експериментални студии, како што се нерандомизирани, контролирани, студии со една група, кохорти временски или случај-контрола студии.
IV. Доказ, кој е од добро дизајнирани, неекспериентакни студии, како што се компаративните и корелациски дескриптивните студии, како и случај-контрола студии (серија на случаи).
V. Доказот е од прикази на случаи и од клинички примери.
СТЕПЕНИ НА ПРЕПОРАКА
A. Постои доказ од ниво I или конзистентен заклучок од повеќе студии со ниво на доказ II, III и IV.
B. Постои доказ од ниво II, III и IV и заклучоците се генерално конзистентни.
C. Постои доказ од ниво II, III и IV, но заклучоците се неконзистентни.
D. Постои мало или нема систематско емпириско ниво на доказ.

РЕФЕРЕНЦИ

1. OECD/European Union. ‘Cancer Incidence’, in Health at a Glance: Europe 2010. OECD Publishing. 2010. http://dx.doi.org/10.1787/9789264090316–18-en.
2. 2. Bray F, Lortet-Tieulent J, Ferlay J et al. Prostate cancer incidence and mortality trends in 37 European countries: an overview. Eur J Cancer 2010; 46: 3040–3052.
3. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ et al. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. N Engl J Med 2012; 366: 981–990.
4. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, III et al. Prostate cancer screening in the randomized prostate, lung, colorectal and ovarian cancer screening trial: mortality results after 13 years of follow-up. J Natl Cancer Inst 2012; 104: 125–132.
5. Heijnsdijk EA, Wever EM, Auvinen A et al. Quality-of-life effects of prostate-specific antigen screening. N Engl J Med 2012; 367: 595–605.
6. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C et al. Assessing prostate cancer risk: results from the prostate cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst 2006; 98: 529–534.
7. Hessels D, van Gils MP, van Hooij O et al. Predictive value of PCA3 in urinary sediments in determining clinic-pathologic characteristics of prostate cancer. Prostate 2010; 70: 10–16.
8. Scattoni V, Zlotta A, Montironi R et al. Extended and saturation prostatic biopsy in the diagnosis and characterisation of prostate cancer: a critical analysis of the literature. Eur Urol 2007; 52: 1309–1322.

---

[1] ESMO - European Society of Medical Oncology.
[2] ASCO - American Society of Clinical Oncology.

9. Epstein JI, Allsbrook WC, Jr, Amin MB et al. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1228–1242.
10. 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: 969–974.
11. Shariat SF, Karakiewicz PI, Roehrborn CG et al. An updated catalog of prostate cancer predictive tools. Cancer 2008; 113: 3075–3099. Review.
12. Suardi N, Capitanio U, Chun FK et al. Currently used criteria for active surveillance in men with low-risk prostate cancer. An analysis of pathologic features. Cancer 2008; 113: 2068–2072.
13. O'Sullivan J, Norman AR, Cook GJ et al. Broadening the criteria for avoiding staging bone scans in prostate cancer: a retrospective study of patients at the Royal Marsden Hospital. BJU Int 2003; 92: 685–689.
14. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. N Engl J Med 2012; 367: 203–213.
15. Bill-Axelson A, Holmberg L, Filén F et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. J Natl Cancer Inst 2008; 100: 1144–1154.
16. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J et al. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med 2002; 347: 790–796.
17. Johansson E, Bill-Axelson A, Holmberg L et al. Time, symptom burden, androgen deprivation, and self-assessed quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting: the randomized Scandinavian prostate cancer group study number 4 (SPCG-4) clinical trial. Eur Urol 2009; 55: 422–430.
18. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P et al. External irradiation with or without longterm androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. Lancet Oncol 2010; 11: 1066–1073.
19. Widmark A, Klepp O, Solberg A et al. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase III trial. Lancet 2009; 373: 301–308.
20. Warde P, Mason M, Ding K et al. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet 2011; 378: 2104–2111.
21. Denham JW, Steigler A, Lamb DS et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: 10-year data from the TROG 96.01 randomised controlled trial. Lancet Oncol 2011; 12: 451–459.
22. D'Amico AV, Manola J, Loffredo M et al. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 292: 821–827.
23. Roach M, 3rd, Bae K, Speight J et al. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. JCO 2008; 26: 585–591.
24. Hanks GE, Pajak TF, Porter A et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92–02. J Clin Oncol 2003; 21: 3972–3978.
25. 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.
26. Galvao DA, Taaffe DR, Spry N et al. Combined resistance and aerobic exercise program reverses muscle loss in men undergoing androgen suppression therapy for prostate cancer without bone metastases: a randomized controlled trial. J Clin Oncol 2010; 28: 340–347.
27. McLeod DG, Iversen P, See WA et al. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. BJU Int 2006; 97: 247–254.
28. Kunath F, Keck B, Antes G et al. Tamoxifen for the management of breast events induced by non-steroidal antiandrogens in patients with prostate cancer: a systematic review. BMC Med 2012; 10: 96.

29. Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high risk prostate cancer: long term results of a randomized controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet 2012; 380: 2018–2027.
30. 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.
31. Trock BJ, Han M, Freedland SJ et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA 2008; 299: 2760–2769.
32. 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: 2029–2036.
33. Moul JW, Wu H, Sun L et al. Early versus delayed hormonal therapy for prostateantigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. J Urol 2004; 171: 1141–1147.
34. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 895–903.
35. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P et al. Intermittent androgen deprivation forlocally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Uroncological Group. Eur Urol 2009; 55: 1269–1277.
36. Hussain M, Tangen CM, Berry DL et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. NEJM 2013; 368: 1314–1325.
37. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Lancet 2000; 355: 1491–1498.
38. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998; 339: 1036–1042.
39. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364: 1995–2005.
40. Scher HI, Fizazi K, Saad F et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. N Engl J Med 2012; 367: 1187–1197.
41. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. N Engl J Med 2013; 368: 138–148.
42. Tannock IF, de Wit R, Berry WR et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502–1512.
43. Berthold DR, Pond GR, Soban F et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. J Clin Oncol 2008; 26: 242–245.
44. Petrylak DP, Tangen C, Hussain M et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1513–1520.
45. Kellokumpu-Lehtinen P-L, Harmenberg U, Joensuu T et al. 2-weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013: 14; 117–124.
46. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. Lancet 2010; 376: 1147–1154.
47. Price P, Hoskin PJ, Easton D et al. Prospective randomised trial of single and multifraction radiotherapy schedules in the treatment of painful bony metastases. Radiother Oncol 1986; 6: 247–255.
48. Chow E, Harris K, Fan G et al. Palliative radiotherapy trials for bone metastases: a systematic review. J Clin Oncol 2007; 25: 1423–1436.
49. Quilty PM, Kirk D, Bolger JJ et al. A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. Radiother Oncol 1994; 31: 33–40.
50. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE et al. Results of a randomized phase-III trial to evaluate the efficacy of strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993; 25: 805–813.

51. Serafini AN, Houston SJ, Resche I et al. Palliation of pain associated with metastatic bone cancer using samarium-153 lexidronam: a double-blind placebocontrolled clinical trial. J Clin Oncol 1998; 16: 1574–1581.
52. Parker C, Heinrich D, O'Sullivan JM et al. Overall survival benefit of radium-223chloride (Alpharadin™) in the treatment of patients with symptomatic bonemetastases in castration-resistant prostate cancer (CRPC): a phase III randomized trial (ALSYMPCA). Eur J Cancer 2011; 47(Supp 2): 3.
53. Saad F, Gleason DM, Murray R et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96: 879–882.
54. Fizazi K, Carducci M, Smith M et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet 2011; 377: 813–822.
55. Loblaw DA, Perry J, Chambers A et al. Systematic review of the diagnosis and management of malignant extradural spinal cord compression: the Cancer Care Ontario practice guidelines initiative's neuro-oncology disease site group. J Clin Oncol 2003; 23: 2028–2037.
56. Venkitaraman R, Sohaib SA, Barbachano Y et al. Detection of occult spinal cord compression with magnetic resonance imaging of the spine. Clin Oncol 2007; 19: 528–531.
57. Beltran H, Tagawa ST, Park K et al. Challenges in recognizing treatmentrelated neuroendocrine prostate cancer. J Clin Oncol 2012; 30: e386–389.
58. Doneux A, Parker CC, Norman A et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. Clin Oncol 2005; 17: 172–173.
59. Andreyev J. Gastrointestinal symptoms after pelvic radiotherapy: a new understanding to improve management of symptomatic patients. Lancet Oncol 2007; 8: 1007–1017.

1. **EHNS—ESTRO ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Мај 2010. www.esmo.org**
2. **Упатството треба да се ажурира еднаш на 5 години.**
3. **Предвидено е следно ажурирање до мај 2015 година.**