



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

INSTITUȚIA MEDICO SANITARĂ PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE CRIULENI

CANCERUL DE PROSTATĂ

**Protocol clinic instituțional
(ediția II)**

PCN - 159

Criuleni, 2025

**Aprobat prin Ordinul IMSP CS Criuleni nr. 294 din 26.03.2025 Cu privire la aprobarea
Protocolului clinic instituțional „Cancerul de prostată”, ediția II**

CUPRINS

SUMARUL RECOMANDĂRILOR	3
NIVELUL DE DOVADĂ ȘTIINȚIFICĂ ȘI GRADUL DE RECOMANDARE	4
Abrevierile folosite în document	5
PREFAȚĂ	6
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	6
A.1. Diagnosticul	6
A.2. Codul bolii (C 61)	6
A.3. Utilizatorii	6
A.4. Obiectivele protocolului	6
A.5. Data elaborării protocolului	7
A.6. Data revizuirii următoare	7
A.7. Lista și informațiile de contact ale autorilor și ale persoanelor ce au participat la elaborarea protocolului	7
A.8. Definițiile folosite în document	7
A.9. Informație epidemiologică	7
B. PARTEA GENERALĂ	8
B.1. Nivelul de asistență medicală primară	8
B.2. Nivelul de asistență medicală specializată de ambulator	9
B.3. Nivelul de asistență medicală spitalicească	10
C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ	12
C 1.1. Algoritmul diagnostic în CP	12
C 1.2. Algoritmul de tratament al CP	13
C.1.3. Algoritm de tratament pentru pacienți metastatici (M1)	14
C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR	15
C.2.1. Clasificarea	15
C.2.2. Factorii de risc	18
C.2.3. Profilaxia	19
C.2.3.1. Profilaxia primară	19
C.2.3.2. Profilaxia secundară	19
C.2.4. Screeningul	19
C.2.5. Conduita pacientului cu CP	19
C.2.5.1. Anamneza	20
C.2.5.2. Examenul fizic (datele obiective)	20
C.2.5.3. Investigații paraclinice	20
C.2.5.4. Diagnosticul diferențial	24
C.2.5.5. Criterii de spitalizare	25
C.2.5.6. Tratamentul	25
C.2.5.7. Evoluția și prognosticul	39
C.2.5.8. Supravegherea pacienților	40
C.2.6. Stările de urgență	41
C.2.7. Complicațiile	42
D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR PROTOCOLULUI	42
D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP	42
D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA	42

D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS (secțiunile de profil general ale spitalelor raionale, municipale)	43
D.4. IMSP Institutul Oncologic	44
E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI	45
ANEXE	46
Anexa 1 Ghidul pentru pacientul cu CP	46
Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu CP	48
Anexa 3. FIȘA STANDARDIZATĂ pentru auditul medical bazat pe criterii în CP	49
BIBLIOGRAFIE	51

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistența medicală primară
AMSA	Asistența medicală specializată de ambulator
AMS	Asistența medicală spitalicească
CP	Cancer de prostată
PSA	Antigen prostatic specific
HBP	Hiperplazie benignă de prostată
TRUS	Ecografie transrectală
RT	Radioterapie
PR	Prostatectomie radicală
Rc	Recidivă
Mt	Metastază
TR	Tușeul rectal
USG	Ultrasonografie
CT	Tomografie computerizată
IRM	Imagistica prin Rezonanță Magnetică
TUR P	Rezecție transuretrală a prostatei
ISUP	Societatea Internațională de Patomorfologie Urologică
IMSP	Instituție Medico Sanitară Publică
IO	Institutul Oncologic
CCD	Centru Consultativ Diagnostic
R	Marginea de rezecție chirurgicală
GS	Scor Gleason
TDA	Terapie de deprivare androgenică
PIRADS	Prostate Imaging Reporting and Data System

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Diagnosticul și tratamentul pacienților cu cancer de prostată a suferit modificări considerabile pe parcursul ultimilor ani, fapt ce a stat la baza necesității realizării unei analize profunde a datelor actuale. În urma evaluărilor efectuate, au fost actualizate toate secțiunile ale acestui protocol.
- *Diagnostic.* Suspecția de CP este stabilită în baza examenului fizic (TR), biochimic (creșterea valorilor PSA) și imagistic (IRM, CT, USG).
- Diagnosticul de CP este confirmat prin biopsia prostatei (BP).
- Determinarea răspândirii procesului tumoral (stadializarea) se bazează pe datele imagistice (IRM, scintigrafia scheletului, CT bilanțul oncologic etc).
- *Tratamentul.* Intervenția chirurgicală în volum de PR este cea mai eficientă metodă de tratament și aceasta este recomandată de majoritatea urologilor ca metodă de elecție în tratamentul CP localizat [72].
- *Terapia de deprivare androgenică* poate fi recomandată ca monoterapie în tratamentul CP cu scop paliativ, sau aceasta poate fi indicată în combinație cu PR sau radioterapia ca tratament antineoplazic combinat.
- Terapia de deprivare androgenică este tratamentul de prima linie la boala metastatică în cancerul de prostată.
- *Radioterapia definitivă* poate fi în unele cazuri alternativa prostatectomiei radicale la unii pacienți selectați cu cancer de prostată localizat.
- *Principiile generale de supraveghere a pacienților cu CP.* Strategia de supraveghere trebuie individualizată în funcție de stadiul bolii, simptomele anterioare, factorii de prognostic și tratamentul administrat.

NIVELUL DE DOVADĂ ȘTIINȚIFICĂ ȘI GRADUL DE RECOMANDARE

Trimiterile din text au fost evaluate în funcție de nivelul lor de dovadă științifică.

Puterea aplicată	Cerințe
Standard	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul, că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Nivel de recomandare		
Clasă de recomandare	Definiție	Terminologie
I	Condiții pentru care există dovezi și/sau acordul unanim asupra beneficiului și eficienței unei proceduri diagnostice	Este recomandat/ indicat
II	Condiții pentru care dovezile sunt contradictorii sau există o divergență de opinie privind utilitatea/eficacitatea tratamentului	
IIa	Dovezile/opiniile pledează pentru eficiență sau beneficiu	Ar trebui luată în considerare
IIb	Beneficiul/eficiența sunt mai puțin concludente	Poate fi considerată
III	Condiții pentru care există dovezi și/ sau acordul unanim că tratamentul nu este util/ eficient, iar în unele cazuri poate fi chiar dăunător	

Nivele de evidență	
Nivel de evidență A	Date derivate din multiple trialuri clinice randomizate sau metaanalize
Nivel de evidență B	Date derivate dintr-un singur trial clinic randomizat sau mai multe studii mari nerandomizate
Nivel de evidență B	Consens al opiniilor experților și/sau studii mici, studii retrospective sau registre.

PREFAȚĂ

Protocolul clinic instituțional este elaborat în conformitate cu Protocolul Clinic Național, care la recomandarea MS RM servește drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Cancer de prostată

În diagnosticul obligator vor fi reflectate următoarele compartimente:

- Entitate nosologică de bază
- Stadializarea cancerului de prostată (CP) conform sistemului TNM - AJCC (ediția a 8-a 2017)
- Scorul Gleason sau gradul ISUP
- Tratamentul efectuat (denumirea, data efectuării)
- Complicațiile CP
- Bolile concomitente și complicațiile lor.

Exemple de diagnostic clinic:

1. Cancer de prostată T2N0M0 Gleason 7 (4+3)
2. Cancer de prostată pT2N0M0 R0 Gleason 7 (4+3) Stare după prostatectomie radicală (02.03.2020)
3. Cancer de prostată pT3bN0M0 R1 Gleason 8 (4+4) Stare după tratament combinat, prostatectomie radicală (15.03.2020) + radioterapie 76 Gy (10.10.2020)
4. Cancer de prostată T4N1M1b Gleason 8 (4+4) Stare după orhectomie bilaterală (13.09.2020). Progresare. Bloc infrarenal bilateral. Nefrostomie percutanată bilaterală.

A.2. Codul bolii (C 61)

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii serviciilor de AMP (medici de familie și asistentele medicale de familie)
- Prestatorii serviciilor de AMSA (centrele consultative raionale / medici urologi, oncologi, chirurghi)
- Prestatorii serviciilor de AMS (secțiunile de boli interne, urologie și chirurgie ale spitalelor raionale, municipale și republicane / medici urologi, chirurghi)
- IMSP Institutul Oncologic (secțiunile chirurgicale, radioterapeutice și de oncologie medicală).

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. Sporirea depistării precoce a CP.
2. Îmbunătățirea rezultatelor tratamentului CP.
3. Reducerea mortalității prin CP.
4. Îmbunătățirea calității vieții pacienților cu CP.

A.5. Data elaborării protocolului: 2011

A.6. Data revizuirii: 2025

A.7. Data următoarei revizuirii: 2030

A.9. Definițiile folosite în document

Cancer de prostată – este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care cresc rapid și se dezvoltă în zonele periferice a glandei, din acinii prostatei situați posterior sau central, multifocal cu formarea unei sau unor mase, numite tumori.

A.10. Informație epidemiologică

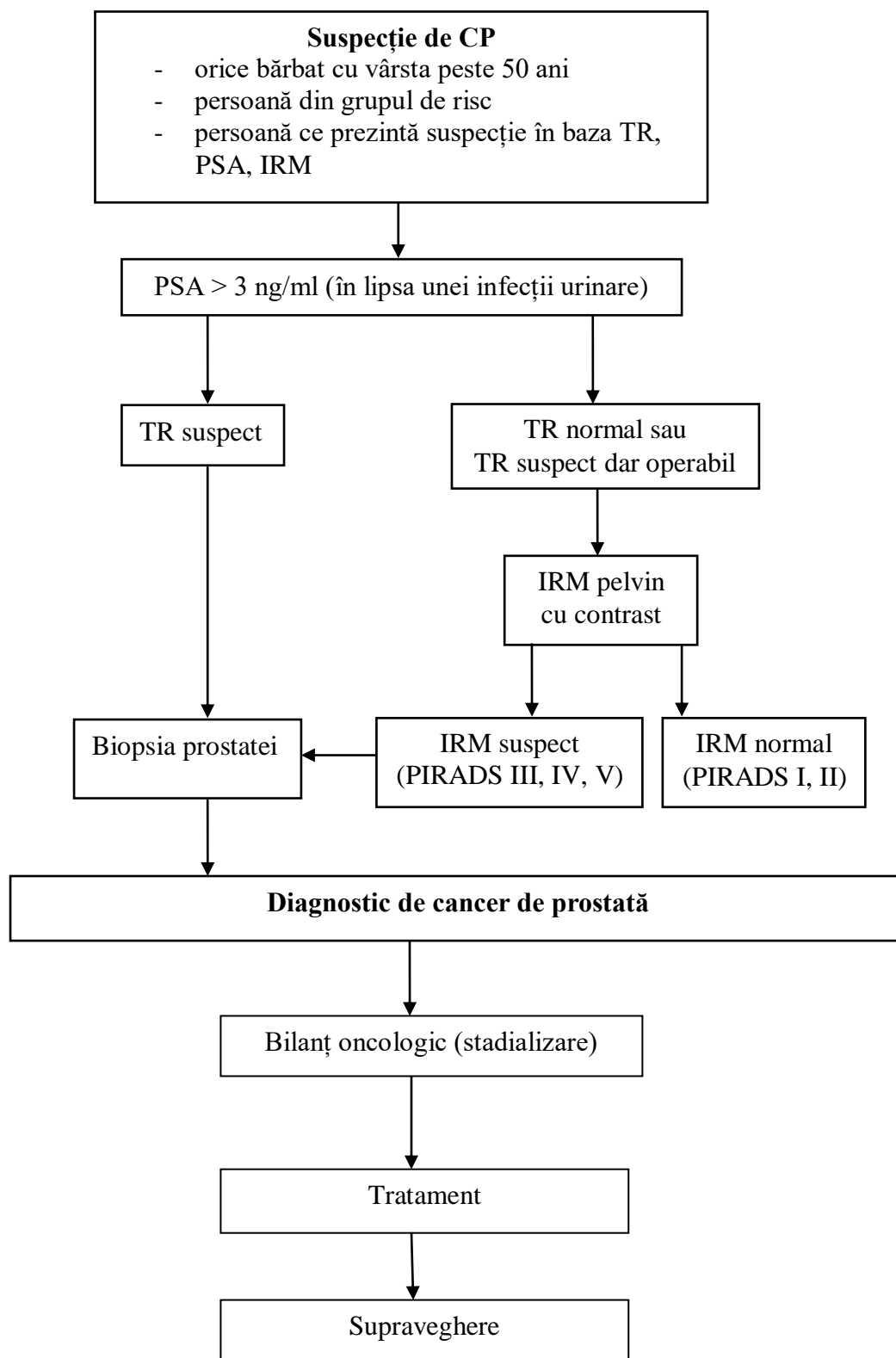
Cancerul de prostată (CP) este una dintre cele mai frecvente tumori maligne la bărbați. Anual sunt depistate peste 550 mii de cazuri noi. CP constituie aproximativ 15% dintre toate tipurile de cancere. Incidența CP, variază în diferite zone geografice și depinde de durata medie a vieții și accesibilitatea testării a Antigenului Prostatic Specific (PSA). Frecvența CP depistat în urma autopsiilor, este aproximativ identică pe întreg globul pământesc. În Republica Moldova, incidența CP din ultimii ani este de aproximativ 30 ‰, iar mortalitatea 15 ‰, ceea ce corespunde valorilor medii din zona noastră geografică.

B. PARTEA GENERALĂ

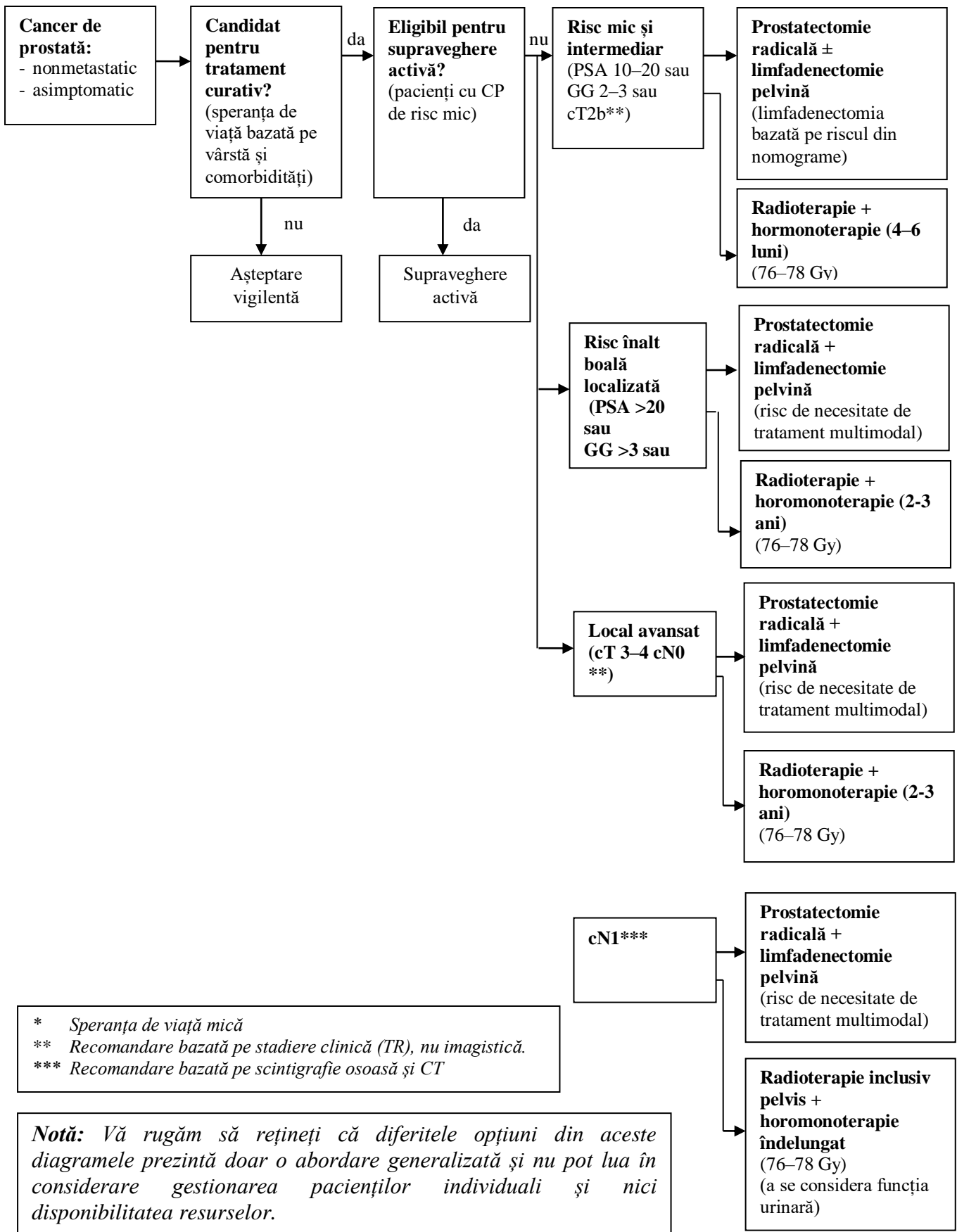
B.1. Nivelul de asistență medicală primară		
Descriere	Motive	Pași
1. Profilaxia		
1.1. Profilaxia primară C.2.3.1	Profilaxia primară are ca scop prevenirea apariției și dezvoltării CP prin eliminarea factorilor de risc și promovarea unui stil de viață sănătos. Actualmente nu se cunosc intervenții preventive eficiente, dietetice sau farmacologice ce ar putea reduce riscul de dezvoltare a CP	<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxia primară (Casetă 4); • Factorii asociați cu un risc crescut de dezvoltare a CP (Casetă 3)
1.2. Profilaxia secundară C.2.3.2.	Depistarea precoce a CP permite inițierea timpurie a tratamentului și reducerea riscului de complicații	Profilaxia secundară este orientată spre depistarea precoce a CP la pacienții care au factori de risc sau prezintă simptome minore (Casetă 5)
1.3. Screeningul C.2.4.	Screeningul pentru CP este încă unul dintre cele mai controversate subiecte din literatura urologică	Screeningul este asociat cu depistarea mai multor cazuri de CP, dar acesta nu oferă beneficii pentru supraviețuire cancer specifică (Casetă 6)
2. Diagnostic		
2.1. Suspectarea diagnosticului de CP	Diagnosticarea precoce a CP permite inițierea timpurie a tratamentului și reducerea riscului de complicații	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Acuzele și anamneza (Casetă 9) • Investigații de laborator: creșterea valorilor PSA peste 3 ng/ml în lipsa unei infecții urinare acute (Casetă 11)
2.2. Referirea la consultul specialistului și/sau spitalizării	Suspecție de CP confirmată prin: <ul style="list-style-type: none"> • semnele clinice • creșterea valorilor PSA peste 3 ng/ml 	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • Referire la consultul medicului urolog sau oncolog pentru investigațiilor imagistice și stabilirea indicațiilor către biopsia prostatei (îndreptarea la consultație obligator cu PSA) • Aprecierea necesității spitalizării (casetă 17)
3. Tratamentul		
	La nivelul instituțiilor de asistență medicală primară, pentru pacienții cu CP este acordat tratament simptomatic cu scop de ameliorare a stării generale.	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • analgezice (inclusiv opioide) • antiemetice • hemostatice • cateterizarea vezicii urinare (în caz de retenție acută sau cronică de urină)
4. Supravegherea		
	Monitorizarea pacienților aflați la tratament simptomatic pentru îmbunătățirea calității vieții	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> • monitorizarea semnelor vitale • optimizarea tratamentului simptomatic

C.1. ALGORITMI DE CONDUITĂ

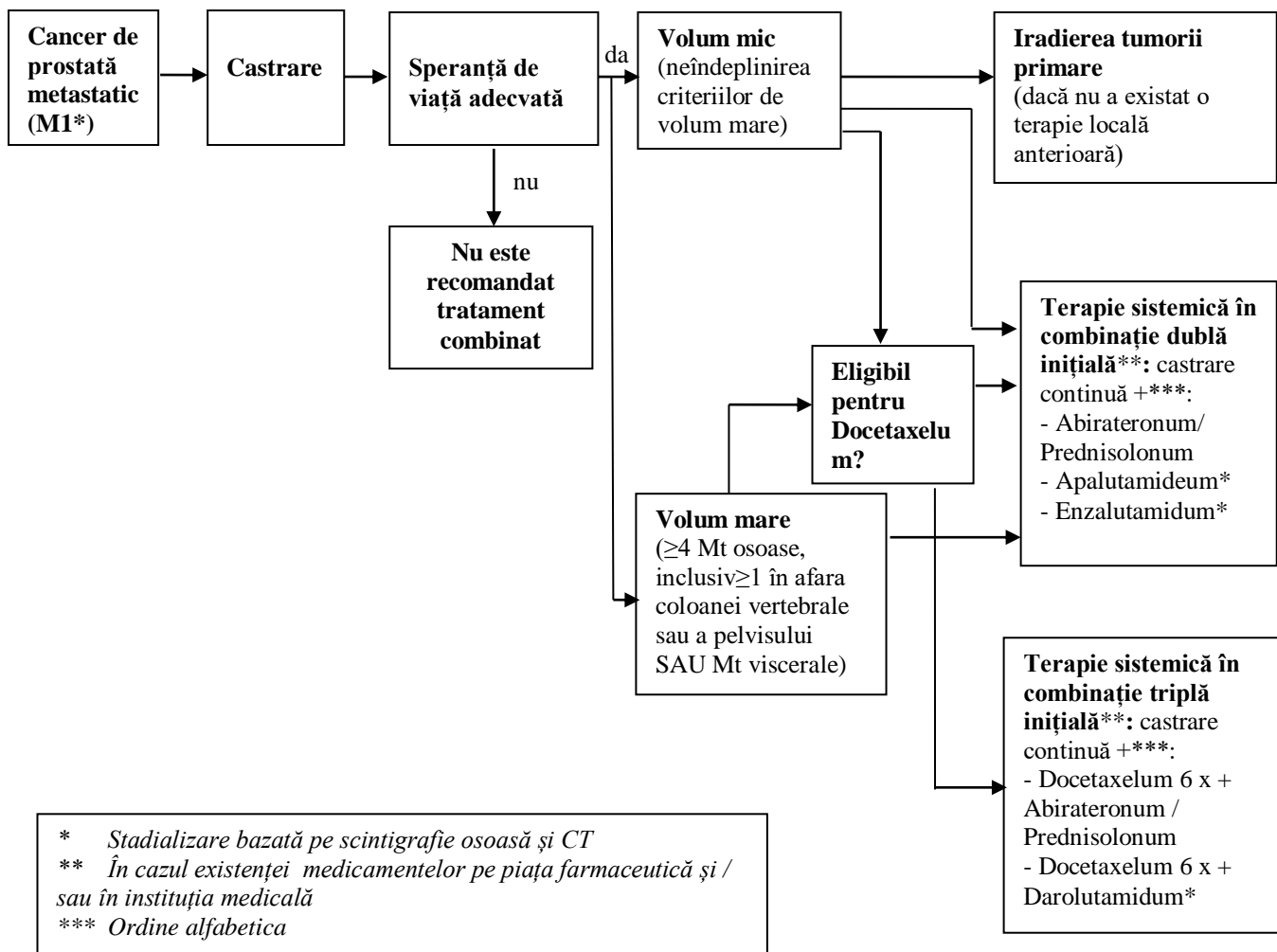
C.1.1. Algoritmul general de conduită al pacientului cu cancer de prostată



C.1.2. Algoritm de tratament pentru pacienți nonmetastatici (M0)



C.1.3. Algoritm de tratament pentru pacienți metastatici (M1)



Notă: Vă rugăm să rețineți că diferitele opțiuni din aceste diagrame prezintă doar o abordare generalizată și nu pot lua în considerare gestionarea pacienților individuali și nici disponibilitatea resurselor.

C.2. DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI PROCEDURILOR

C.2.1. Clasificări

Caseta 1. Clasificarea CP: Obiectivul sistemelor de clasificare a tumorilor este de a combina pacienți cu rezultate clinice similare.

CLASIFICAREA CLINICĂ TUMOARE NODULI METASTAZE (TNM) A CP (ediția a 8-a, anul 2017)

Ediția a 8-a de stadializare a *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) din 2017 afirmă în mod specific că stadializarea clinică ar trebui să se bazeze numai pe examinarea rectală digitală. Având în vedere că stadiul clinic, apreciat prin TR, este inclus în clasificarea grupului de risc (D’Amico) al Asociației Europene de Urologie (EAU), stadiul cT ar trebui să se bazeze pe constatările TR și nu pe imagistică. Informațiile suplimentare privind stadializarea bazate pe imagistică trebuie raportate separat. Un CP nepalpabil cu biopsii pozitive bilaterale și extensie extra-prostatică (EPE) pe IRM ar fi, prin urmare, clasificat ca cT1c cu un raport separat al constatărilor IRM. [1]

Definiri ale TNM – AJCC

Definirea tumorii primare (T)

T clinică (cT)

Categorie T	Criterii T
TX	Tumora primară nu poate fi evaluată
T0	Nu există dovezi de tumoră primară
T1	Tumoră nevizibilă clinic, nepalpabilă
T1a	Tumora observată histopatologic incidental în 5% sau mai puțin din țesutul rezectat
T1b	Tumora observată histopatologic incidental în mai mult de 5% din țesutul rezectat
T1c	Tumora identificată prin puncție într-un lob sau în ambii, dar care nu este palpabilă
T2	Tumora palpabilă și limitată la prostată
T2a	Tumora implică jumătate dintr-un lob sau mai puțin
T2b	Tumora implică mai mult de jumătate dintr-un lob, dar nu ambii lobi
T2c	Tumora implică ambii lobi
T3	Tumora se extinde palpabil prin capsula prostatică
T3a	Extensie extracapsulară (unilaterală sau bilaterală)
T 3b	Tumora invadează vezicula seminală/veziculele seminale
T4	Tumora este fixată sau invadează structurile adiacente, altele decât veziculele seminale: sfincterul extern, rectul, vezica urinară, mușchii ridicatori și/sau peretele pelvian.

T clinică (pT)

Categorie T	Criterii T
T2	Tumora limitată la organ
T3	Extensie extracapsulară
T3a	Extensie extracapsulară (unilaterală sau bilaterală) sau invazie microscopică a colului vezical
T 3b	Tumora invadează vezicula seminală/veziculele seminale
T 4	Tumora este fixată sau invadează structurile adiacente, altele decât veziculele seminale: sfincterul extern, rectul, vezica urinară, mușchii ridicatori și/sau peretele pelvian.

Notă: Nu există clasificare histopatologică T1.

Notă: Marginea chirurgicală pozitivă ar trebui indicată printr-un descriptor R1, care arată boală

reziduală microscopică.

Definirea ganglionilor limfatici regionali (N)

Categorie N	Criterii N
NX	Ganglionii limfatici regionali nu au fost evaluați
N0	Fără ganglioni limfatici pozitivi
N1	Metastaze în ganglion(i) regional(i)

Definirea metastazelor la distanță (M)

Categorie M	Criterii M
M0	Fără metastaze la distanță
M1	Metastaze la distanță
M1a	Ganglion(i) regional(i) non-regional(i)
M1b	Os/oase
M1c	Alte localizări, cu sau fără boală osoasă

Notă: Atunci când este prezentă mai mult de o localizare cu metastaze, se utilizează cea mai avansată categorie. M1c este cea mai avansată.

SCORUL GLEASON ȘI GRADAREA SOCIETĂȚII INTERNAȚIONALE DE PATOMORFOLOGIE UROLOGICĂ 2019

În sistemul original de clasificare Gleason, s-au distins 5 clase Gleason (cuprinzând de la 1 la 5) bazate pe arhitectura histologică a tumorii, dar printr-un consensus al Societății Internaționale de Patomorfologie Urologică (ISUP) din 2005 și ulterior din 2014 au fost eliminate gradele Gleason 1 și 2 [2,3]. Scorul Gleason (GS) modificat de ISUP în 2005 al CP detectat prin biopsie cuprinde gradul Gleason al celui mai extins patern (primar), plus al doilea cel mai frecvent patern (secundar), dacă sunt prezente două. Dacă este prezent un singur model, acesta trebuie dublat pentru a obține GS. Pentru trei grade, GS biptic cuprinde gradul cel mai comun plus gradul cel mai înalt, indiferent de volumul acestuia. În cazul prezenței carcinomului intraductal asociat cu CP invaziv, acesta ar trebui încorporat în GS pe baza paternului său arhitectural [4]. În plus față de raportarea caracteristicilor carcinomului pentru fiecare biopat, poate fi furnizat un GS global bazat pe toate bioptatele pozitive pentru carcinom. GS global sumează rezultatele fiecărui grad din toate bioptatele.

Definirea Grupului de Grad histologic

Recent, sistemul Gleason a fost coprimat în așa-numitele Grupuri de Grade

Grup de grad	Scor Gleason	Sistem Gleason
1	≤6	≤3+3
2	7	3+4
3	7	4+3
4	8	4+4
5	9 sau 10	4+5, 5+4 sau 5+5

GRUPURI AJCC DE STADIU PROGNOSTIC

Când T este...	Și N este...	Și M este...	Și PSA este...	Și Grupul de Grad este...	Atunci stadiul este...
cT1a-c, cT2a	N0	M0	<10	1	I
pT2	N0	M0	<10	1	I
cT1a-c, cT2a	N0	M0	≥10 <20	1	IIA
cT2b-c	N0	M0	<20	1	IIA
T1-2	N0	M0	<20	2	IIB
T1-2	N0	M0	<20	3	IIC
T1-2	N0	M0	<20	4	IIC
T1-2	N0	M0	≥20	1-4	IIIA
T3-4	N0	M0	Oricare	1-4	IIIB
Oricare T	N0	M0	Oricare	5	IIIC
Oricare T	N1	M0	Oricare	Oricare	IVA
Oricare T	N0	M1	Oricare	Oricare	IVB

Notă: Atunci când nu este disponibil nici PSA, nici Grupul de Grad, gruparea ar trebui să fie determinată de categoria T și/sau de PSA sau de Grupul de Grad, în funcție de disponibilitate.

CLASIFICAREA HISTOLOGICĂ

1. Adenocarcinom acinar, variante:

- atrofic
- pseudohiperplastic
- microchistic
- cu glande spumoase
- de tip „inel cu pecete”
- pleomorf cu celule gigante
- sarcomatoid

2. Adenocarcinom ductal:

- cribriform
- papilar
- solid

3. Carcinom urotelial

4. Carcinom adenoscuamos

5. Carcinom scuamos

6. Carcinom bazocelular

GRADELE DE DIFERENȚIERE (Clasificarea OMS)

GX — gradul de diferențiere nu poate fi apreciat

G1 — cancer înalt diferențiat (Gleason ≤6)

G2 — cancer moderat diferențiat (Gleason 7)

G3 — cancer slab diferențiat (Gleason 8-9)

G4 — cancer nediferențiat (Gleason 10)

Caseta 2. Clasificarea EAU al grupurilor de risc pentru recurența biochimică a cancerului de prostată localizat și local avansat

Stadializarea TNM este o reprezentare schematică a extinderii anatomice a tumorii, iar gradul patologic al tumorii reflectă caracteristicile intrinseci ale agresivității acesteia. Clasificarea grupurilor de risc al EAU, bazată pe sistemul de clasificare al lui D'Amico, combină informații clinice despre extensia tumorii, PSA și caracteristicile morfopatologice.

Definiție			
Risc mic	Risc intermediar	Risc major	
PSA < 10 ng/mL și GS < 7 (ISUP grad 1) și cT1-2a*	PSA 10–20 ng/mL sau GS 7 (ISUP grad 2/3) sau cT2b*	PSA > 20 ng/mL sau > 7 (ISUP grad 4/5) sau T2c*	Orice PSA orice GS (orice ISUP grade)* cT3-4 sau cN+**
Localizat			Local avansat

GS = Scor Gleason; ISUP = Societatea Internațională de Patomorfologie Urologică; PSA = antigen prostatic specific.

* Bazat pe TR.

** Bazat pe CT/scintigrafie osoasă.

C.2.2. Factorii de risc asociați cu CP

Caseta 3. Factorii asociați cu un risc crescut de dezvoltare a CP sunt:

- **Vârsta.** Riscul de apariție a CP crește considerabil după vârsta de 50 de ani. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu acest tip de cancer au peste 50 de ani, odată cu înaintarea în vârstă riscul crește exponențial.
- **Istoricul medical familial.** Bărbații care au o rudă de gradul întâi cu CP, au un risc dublu de a dezvolta și ei boala, în timp ce prezența în familie a doi sau trei astfel de pacienți amplifică riscul de 5, respectiv 11 ori mai mult.
- Doar o mică subpopulație de bărbați cu CP au o boală adevărată ereditară. CP ereditar este asociat cu un debut al bolii cu șase - șapte ani mai devreme, dar agresivitatea bolii și evoluția clinică nu diferă de celelalte forme [5,6].
- **Mutațiile liniei germinale** în genele de reparare a ADN-ului sunt asociate cu risc crescut de cancer de prostată. În urma unei testări multigene realizate în SUA, a fost identificat că până la 15,6% dintre bărbații cu CP prezintă variante patogene pentru genele testate *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*, *EPCAM*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, *TP53*; gene pentru cancerul mamar). Persoanele purtătoare de mutații *BRCA1/2* la diagnostic mai frecvent prezintă: ISUP > 4, stadiul T3/T4, afectare ganglionară și metastatică decât cei ce nu prezintă această mutație [7].
- **Sindromul metabolic.** Componentele unice ale sindromului metabolic (MetS), hipertensiunea arterială și circumferința taliei > 102 cm au fost asociate cu un risc semnificativ mai mare de CP, dar, în contrast, a avea > 3 componente ale MetS este asociat cu un risc redus [8,9].
- **Obezitatea.** În cadrul studiului REDUCE, obezitatea a fost asociată cu un risc mai mic de CP de grad scăzut în analizele multivariabile și cu un risc crescut de CP de grad înalt [10]. O revizuire sistematică a arătat o asociere între obezitate și creșterea mortalității specifice CP [11].
- **Alcoolul.** Consumul ridicat de alcool, dar și abținerea totală de la alcool au fost asociate cu un risc mai mare de apariție a CP și a mortalității specifice [12]. O meta-analiză arată o relație doză-răspuns al CP [13].

C.2.3. Profilaxia

C.2.3.1. Profilaxia primară

Caseta 4. Profilaxia primară

Având în vedere faptul că au fost studiați o varietate mare de factori care ar putea fi asociați cu riscul de a dezvolta CP sau de a influența progresia bolii, actualmente nu se cunosc intervenții preventive eficiente, dietetice sau farmacologice ce ar putea reduce riscul de dezvoltare a CP.

C.2.3.2. Profilaxia secundară

Caseta 5. Profilaxia secundară este orientată spre depistarea precoce a CP

Este recomandată testarea PSA și efectuarea TR, anual:

- pentru toți bărbații începând cu vârsta de 50 de ani
- pentru bărbații cu istoric familial de cancer de prostată, începând cu vârsta de 45 de ani
- pentru bărbații purtători de mutații *BRCA2* începând cu vârsta de 40 de ani

C.2.4. Screeningul

Caseta 6. Screeningul

Screeningul populațional este definit ca „examinarea sistematică a bărbaților asimptomatici pentru a identifica persoanele cu risc pentru o anumită boală” și este de obicei inițiat de autoritățile sanitare. Obiectivele primare ale acestuia sunt:

- reducerea mortalității prin CP
- menținerea calității vieții

Screeningul pentru CP este încă unul dintre cele mai controversate subiecte din literatura urologică [14]. O revizuire Cochrane publicată în 2013 [15] și actualizată în 2018 [16,17], ce a inclus datele a 721718 bărbați, ce au participat în studii randomizate de screening pentru CP, având ca obiectiv final mortalitatea prin CP, a constatat următoarele:

- Screeningul este asociat cu un diagnostic crescut de CP
- Screeningul este asociat cu detectarea a mai multor cazuri de boală localizată și cazuri mai puțin avansate.
- Nu oferă nici un beneficiu de supraviețuire cancer specifică

Studiul ERSPC (Studiu European Randomizat de Screening pentru Cancerul de Prostată) inițiat la începutul anilor 90, a inclus datele a peste 182000 bărbați europeni, a constatat o reducere semnificativă a mortalității prin CP datorită screeningului. Din 2013, datele au fost actualizate cu 16 ani de urmărire [18]. După o urmărire îndelungată, reducerea mortalității (21% și 29% după ajustarea neconformității) rămâne neschimbată.

Studiile anterioare au fost bazate doar pe testarea PSA, includerea IRM ar putea îmbunătăți protocolul de screening, deoarece reduce numărul de bărbați care sunt supuși biopsiilor și detectează mai mult CP de grad înalt și mai puțin de grad scăzut [19,20,21].

C.2.5. Conduita pacientului cu CP

Caseta 7. Obiectivul procedurilor de diagnostic al CP

- Confirmarea diagnosticului
- Stabilirea stadiului și a gradului de răspândire
- Diagnosticul primar și stadializarea ulterioară a cancerului de prostată se bazează pe datele examenului clinic, a rezultatelor investigațiilor de laborator, imagistice și a concluziei morfopatologice.

Caseta 8. Procedurile de diagnostic în CP

- Acuzele și anamnesticul
- Examenul clinic (tușeu rectal)
- Determinarea nivelului seric al PSA
- Biopsia prostatei
- Stadializarea

C.2.5.1. Anamneza

Caseta 9. Acuzele și anamnesticul

De regulă, în stadiile incipiente ale CP, nu există simptome, deoarece acesta cel mai frecvent se dezvoltă în părțile periferice ale prostatei. Semnele clinice al CP pot fi împărțite în trei grupuri:

- **simptome de obstrucție infravezicală:** slăbirea jetului urinar, senzația de golire incompletă a vezicii urinare, micții frecvente, micții imperioase, incontinență urinară de efort sau prin „prea plin”
- **simptome asociate cu progresia locală a tumorii:** hemospermie, hematurie, incontinență urinară, disfuncție erectilă, durere în regiunea suprapubiană și perineu
- **simptome asociate metastazelor la distanță:** durere la nivelul oaselor, dureri lombare (bloc infrarenal), edem la nivelul extremităților inferioare (limfostaza), paraplegie (comprimarea măduvei spinării), scădere în greutate, anemie, uremie, cașexie.

C.2.5.2. Examenul fizic

Caseta 10. Datele obiective în CP:

Este recomandată examinarea digitală a prostatei (nivel recomandare - 1b)

- Stadializarea cT este dependentă de datele obținute în baza TR, acesta este un predictor puternic al CP avansat [22]
- Un TR anormal este asociat cu un risc crescut de un grad ISUP mai ridicat, prezice CP la bărbații aflați sub supraveghere activă [23] și este o indicație pentru IRM și biopsie [24, 25].
- CP poate fi detectat doar în baza unui TR suspect, indiferent de nivelul PSA în ~18% din cazuri [26].
- Un TR suspect la persoane cu PSA < 2 ng/ml are o valoare predictivă de 5–30% [26].

C.2.5.3. Investigații paraclinice

Caseta 11. Investigațiile de laborator în CP

Antigenul prostatic specific (PSA)

Se recomandă determinarea PSA în sânge (nivel recomandare - 1b).

- PSA este o kalikrein kinază secretată de celulele epiteliale ale prostatei. Aceasta nu este un marker specific tumorii, ci un marker specific de organ, prin urmare, nivelul seric al PSA poate crește nu doar în cazul CP, ci și în cazul hiperplaziei benigne de prostată (HBP), a prostatitei cronice și a altor afecțiuni non-maligne.
- Administrarea de tratament hormonal (finasterid sau dutasterid) pentru afecțiuni benigne, poate duce la scăderea nivelului PSA la jumătate, ceea ce trebuie luat în calcul la interpretarea rezultatelor [27].
- Retenția acută de urină (RAU), biopsia prostatei (BP), intervențiile chirurgicale (resecție transuretrală, adenomectomie) duc la o creștere a nivelului PSA timp de câteva săptămâni, fapt ce trebuie luat în considerare la interpretarea datelor.
- Un test PSA repetat înainte BP la bărbații cu un PSA inițial de 3-10 ng/ml a redus indicația pentru biopsii cu 16,8%, dar a dus la omiterea a 5,4% ISUP grad > 1 în studiul STHLM3 [28].
- Un PSA repetat înainte de decizia de BP poartă un rol prognostic.

- Nu există un standard pentru definirea pragului PSA, acesta este un parametru continuu, nivelul mai ridicat al căruia indică o probabilitate mai mare de CP [29]
- În cazul unui PSA crescut (până la 10 ng/ml), se recomandă efectuarea unui test repetat pentru a confirma creșterea înainte de a trece la pasul următor.

Riscul de CP identificat prin BP în raport cu valorile scăzute ale PSA [30]

Nivel PSA (ng/mL)	Riscul CP (%)	Riscul gradului ISUP > 2 CP (%)
0,0–0,5	6,6	0,8
0,6–1,0	10,1	1,0
1,1–2,0	17,0	2,0
2,1–3,0	23,9	4,6
3,1–4,0	26,9	6,7

Determinarea nivelului de PSA este recomandată pentru stadializarea procesului tumoral și monitorizarea pacienților după tratament local sau în timpul tratamentului sistemic (nivel recomandare - 1b) [31,32,33].

Raportul PSA liber/total

Raportul PSA liber/total, trebuie utilizat cu prudență deoarece poate fi afectat negativ de mai mulți factori pre-analitici și clinici (de exemplu, instabilitatea PSA liber la 4°C și temperatura camerei, caracteristicile variabile ale testului și prezența HBP) [34]. PSA liber/total nu are nici o utilitate clinică dacă PSA seric total este > 10 ng/mL. Valoarea clinică a PSA liber/total este limitată în lumina noilor căi de diagnosticare care încorporează IRM.

Alți biomarkeri din sânge și urină

Actualmente sunt cunoscuți mai mulți biomarkeri care sunt apreciați pe bază de sânge (scor PHI/4K/IsoPSA) sau urină (PCA3/SelectMDX/Mi Prostate score (MiPS)/ExoDX). În cadrul studiului ESRPC, a fost observat că utilizarea ambelor panouri PCA3 și 4K a adus la o îmbunătățire nesemnificativă a diagnosticului CP [35]. Pe baza dovezilor disponibile, unii biomarkeri ar putea ajuta la diferențierea dintre tumorile agresive și neagresive cu o valoare suplimentară în comparație cu parametrii de prognostic utilizați în prezent de către clinicieni [36]. Cu toate acestea, utilizarea tot mai frecventă a IRM poate afecta, utilitatea biomarkerilor menționați mai sus.

Caseta 12. Diagnosticul imagistic

Ecografia transrectală (TRUS)

TRUS nu este un instrument de încredere în detectarea CP [37]. Tabloul ecografic al CP este eterogen. Semiotica clasică a CP descrie prezența focarelor hipoecogene localizate la periferia prostatei [38]. Odată cu creșterea dimensiunii focarelor tumorale, acestea pot conține atât zone hipo- și hiperecogene.

TRUS este efectuat pentru:

- identificarea zonelor patologice din prostată, suspecte de CP
- îmbunătățirea acurateții biopsiei transrectale de prostată

Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM)

Corelația cu speciemenle în urma prostatectomiei radicale a demonstrat că IRM are o sensibilitate bună pentru detectarea și localizarea cancerelor de grad ISUP > 2, în special când diametrul lor este mai mare de 10 mm [39, 40, 41].

Ghidul EAU pentru utilizarea IRM în diagnosticul CP și luarea deciziei pentru biopsia prostatei

Recomandări pentru toți pacienții	Nivel de recomandare
Nu utilizați IRM ca instrument de screening inițial	înalt
Respectați ghidurile PI-RADS pentru interpretarea IRM și evaluați rezultatele IRM în cadrul consiliilor multidisciplinare cu feedback patologic.	înalt
Recomandări pentru pacienți primari	
Efectuați IRM înainte de biopsia de prostată	înalt
Când IRM este pozitiv (PI-RADS > 3), combinați biopsia țintită și sistematică.	înalt
Când IRM-ul este negativ (PI-RADS < 2) și suspiciunea clinică de CP este scăzută (de exemplu, densitatea PSA < 0,15 ng/mL), omiteți biopsia în baza deciziei comune cu pacientul.	jos
Recomandări pentru pacienții cu biopsie negativă anterioară	
Efectuați IRM înainte de biopsia de prostată	înalt
Când IRM este pozitiv (PI-RADS > 3), efectuați doar biopsie țintită	jos
Când IRM-ul este negativ (PI-RADS < 2) și suspiciunea clinică de CP este înaltă, se efectuează biopsie sistematică în baza deciziei comune cu pacientul.	înalt

Caseta 13. Diagnosticul morfopatologic

Biopsia prostatei (BP)

- **Indicații:** necesitatea BP se bazează pe nivelul PSA, densitatea PSA, alți biomarkeri și/sau TR și/sau imagistică suspectă (USG, CT, IRM).
- **Tehnica** standard pentru BP este biopsia multifocală transrectală ce poate fi efectuată sub ghidaj ecografic transrectal [42]. BP poate fi efectuată și prin abord transperineal. Abordul transuretral – nu este recomandat.
- **Numărul de fragmente prelevate** în cadrul biopsiei de prostată depinde de volumul prostatei și de statutul local al bolii:
 - Pentru prostate cu un volum de peste 40 ml este recomandată prelevarea a 12 fragmente
 - Pentru prostate cu un volum de 30-40 ml este acceptabilă prelevarea a 8 sau mai multe fragmente
 - Pentru tumori cu extensie extraprostatică este acceptabilă prelevarea a unui număr mai mic de biopate
- **Pregătirea pentru BP:**
 - Obligator:
 - Clister evacuator
 - Antibioticoprofilaxie:
 - pentru fluorochinolone, cefalosporine de generația III sau IV, aminoglicozide - durata profilaxiei 4-7 zile cu inițierea tratamentului cel puțin 24 ore pînă la BP, fosfomicin trometamol - 3 g pînă la BP și 3 g la 24-48 ore după.
 - Opțional:
 - Anestezie locală (lidocaină de 2% infiltrată de la apex spre baza prostatei)
 - Pregătire rectală sau perineală cu povidon
- **Rebiopsia** este recomandată în cazul unui rezultat negativ la biopsia precedentă și persistența indicațiilor către biopsia prostatei. Prebiotic este recomandată efectuarea IRM pelvin.
- **BP de saturație** (>20 de fragmente). Frecvența de diagnosticare a CP prin rebiopsie de saturație variază de la 30 la 43% și depinde de numărul de fragmente prelevate. În 10%

cazuri aceasta duce la retenție acută de urină.

- **Complicațiile BP.** Cel mai frecvent pacienții prezintă hematurie (53,4%), hematospermie (37,2%), sângerări rectale (3,4%), infecții urinare (3,4%), febră (3%), retenție de urină (3%), dureri lombare (0,9%), fibrilație atrială (0,4%). Mortalitatea după BP este extrem de rară și majoritatea cazurilor sunt consecințe ale sepsisului [43]. Aspirina în doză mică nu mai este o contraindicație absolută [44].

Caseta 14. Determinarea răspândirii procesului tumoral (stadializarea)

Stadializarea T

- Categoria cT din Clasificarea TNM se bazează numai pe constatările TR. Parametrii imagistici și rezultatele biopsiei pentru stadializarea locală – nu fac parte din stratificarea categoriei de risc [45].
- TRUS nu este recomandată pentru a determina extinderea tumorii primare [46]
- IRM este o metodă mai sensibilă pentru diagnosticarea invaziei tumorale și a extensiei extraprostatice. Datele cumulate dintr-o metaanaliză au demonstrat o sensibilitate și specificitate de 0,57 și 0,91, 0,58 și 0,96, și 0,61 și 0,88, pentru evaluarea extensiei extraprostatice și a invaziei veziculelor seminale, respectiv pentru stadiul general T3 [47].
- Rezultatele IRM pot îmbunătăți predicția stadiului patologic atunci când sunt combinate cu datele clinice și ale biopsiei.
- CT nu este recomandată pentru stadializare, aceasta fiind mai puțin informativă decât IRM pentru diagnosticul diferențial al procesului localizat și al extensiei extraprostatice.

Stadializarea N

- CT și IRM pot evalua indirect invazia ganglionilor limfatici folosind diametrul și morfologia acestora. Deși dimensiunile ganglionilor nonmetastatici pot varia considerabil și fi mai mari decât a celor metastatici.
- Sunt considerați metastatici ganglionii limfatici pelvini cu axa scurtă > 8 mm și > 10 mm în afara pelvisului.
- Sensibilitatea CT și IRM este mai mică de 40% [48, 49].
- Deoarece CT și IRM nu sunt sensibile pentru diagnosticarea directă a metastazelor ganglionare, pentru a estima riscul ca pacienții să aibă ganglionii limfatici pozitivi, sunt utilizate nomograme care combină constatările clinice și rezultatele BP [50, 51, 52].
- PET/CT cu colină are o sensibilitate scăzută de detectare a metastazelor ganglionare [53, 54, 55].
- PSMA PET/CT are o sensibilitate și specificitate înaltă pentru diagnosticarea metastazelor ganglionare, aceasta având un posibil impact asupra luării deciziilor clinice [56].

Stadializarea M

- pentru diagnosticul metastazelor la distanță sunt recomandate următoarele metode:
 - Scintigrafia osoasă
 - USG, CT, IRM al organelor cavității abdominale
 - Radiografia, CT organelor cutiei toracice
- Scintigrafia scheletului este o tehnică imagistică convențională extrem de sensibilă, care evaluează distribuția formării osoase active în schelet în legătură cu bolile maligne și benigne. Aceasta are o sensibilitate de 79% și specificitate de 82% [57].
- Informativitatea scintigrafiei osoase este influențată semnificativ de nivelul PSA, stadiul clinic și gradul ISUP al tumorii [58, 59].

- Scintigrafia scheletului este indicată pacienților ce prezintă factori nefavorabili precum: PSA peste 20 ng/ml, prezența în biopate a tumori cu diferențiere Gleason 4 sau 5, precum și la pacienții simptomatici, indiferent de nivelul PSA, gradul ISUP sau stadiul clinic [58].
 - Scintigrafia osoasă nu este recomandată pacienților cu un PSA <10 [60, 61].
- Varianta clasică, general acceptată de stadializare N/M a pacienților cu CP include utilizarea scintigrafiei osoase și a CT abdominopelvin.

Datele din literatură ne sugerează că metodele contemporane de diagnostic așa ca PET/CT cu colină, PET/CT PSMA și IRM-ul întregului corp au o sensibilitate mai mare în diagnosticul metastazelor ganglionare și osoase față de tradiționalele scintigrafie osoasă și CT abdominopelvin, dar având în vedere lipsa studiilor prospective ce ar demonstra beneficiul asupra supraviețuirii, aceste metode nu sunt recomandate pentru luarea deciziilor terapeutice [62, 63].

C.2.5.4. Diagnosticul diferențial

Caseta 15. Diagnosticul diferențial al CP:

- Hiperplazia benignă a prostatei
- Inflamații cronice (Prostatita)
- Tuberculoza prostatică
- Chisturi prostatice
- Abcese a prostatei
- Litiază prostatică

Caseta 16. Momente cheie în diagnosticul diferențial

Diagnosticul diferențial al CP este efectuat cu alte patologii a prostatei ce pot duce la creșterea valorilor serice a PSA sau patologii ce pot provoca indurația prostatei.

- **Hiperplazia benignă a prostatei** de regulă este asociată cu indici mici al PSA și o perioadă lungă de simptomatologie de bloc infravezical, iar la TR prostata prezintă noduli de consistență dur-elastică.
- **Prostatita cronică** are un istoric clinic mai lung, cu leucocite numeroase în urină și secrețiile prostatice și cu culturi microbiene pozitive. Diagnosticul este însă confirmat sau infirmat prin examenul histologic. Prostatita granulomatoasă este o entitate anatomo-clinică care reproduce în totalitate simptomatologia loco-regională a cancerului prostatic.
- **Tuberculoza prostatică** face parte din tabloul complex ai tuberculozei uro-genitale, cu antecedente specifice și diagnosticul și tratamentul respectiv stabilit. Un semn caracteristic tuberculozei urogenitale este afectarea epididimului.
- **Litiază prostatică** evoluează cu glandă mărită în volum sau relativ normală, foarte dură la nivelul calculilor. Prin palpare se poate percepe caracterul rugos al contactului dintre calculi, crepitații, realizând așa-numitul „semn al sacului cu nuci”. Radiografia directă arată opacitățile neregulate, caracteristice, proiectate retrosimfizar.

C.2.5.5. Criterii de spitalizare și externare

Caseta 17. Criteriile de spitalizare a pacienților cu CP

Indicațiile de internare într-un spital în mod staționar sau în regim de chirurgie de o zi în cadrul unei instituții medicale ce oferă asistență medicală specializată în domeniul oncologiei, sunt stabilite de medicul oncolog urolog sau de un consiliu multidisciplinar cu participarea medicilor urologi, oncologi medicali și radioterapeuți, cu implicarea și a altor medici specialiști dacă este necesar.

Indicații de spitalizare într-o unitate medicală în mod urgent:

- prezența complicațiilor cancerului de prostată, ce necesită acordarea de îngrijiri medicale specializate în mod urgent (de exemplu, retenție acută de urina, hematurie macroscopică, bloc infrarenal etc.);
- prezența complicațiilor tratamentului CP (chirurgie, radioterapie, terapie medicamentoasă etc.)

Indicații de spitalizare într-o unitate medicală în mod planificat:

- necesitatea efectuării unor intervenții medicale de diagnostic intervențional complexe care necesită monitorizare ulterioară într-un spital în mod staționar sau în regim de chirurgie de o zi (biopsie de prostată);
- prezența indicațiilor către tratament antineoplazic specializat (prostatectomie radicală, orhectomie bilaterală, radioterapie, brahiterapie, sau alte tipuri de radioterapie, chimioterapie), care necesită monitorizare într-un spital în mod staționar sau în regim de chirurgie de o zi.

Caseta 18. Criteriile de externare a pacienților cu CP

- finalizarea unui curs de tratament sau a unei etape de acordare a asistenței medicale specializate în absența complicațiilor tratamentului care necesită corecție medicală și/sau intervenții medicale în condiții de staționar;
- refuzul pacientului sau al reprezentantului său legal de la asistență medicală specializată indicată de către consiliul multidisciplinar oncologic, cu condiția să nu existe complicații ale bolii de bază și/sau ale tratamentului care necesită corijare medicamentoasă și/sau chirurgicală în condiții de staționar;
- necesitatea transferului pacientului într-o altă instituție medicală conform profilului de acordare a asistenței medicale.

Concluzia privind necesitatea și raționamentul transferului unui pacient într-o instituție medicală specializată se face în urma unei examinări prealabile a pacientului de către medicii instituției medicale la care este planificat transferul sau în urma examinării prealabile a documentației medicale.

C.2.5.6. Tratamentul

Caseta 19. Tratament amânat (supraveghere activă/așteptare vigilentă)

- Deoarece CP este o patologie cu o incidență înaltă și după introducerea PSA cu o rată crescută de depistare precoce a tumorilor mici, există un risc distinct de supradiagnostic și supratratament ulterior al bolii [64].
- Având în vedere că toate metodele de tratament curativ disponibile pentru CP prezintă un risc semnificativ de efecte secundare, este nevoie de opțiuni de tratament conservator pentru pacienții cu risc scăzut de a deceda din cauza CP.
- Actualmente sunt disponibile rezultate ale studiilor efectuate pe pacienți ce nu au urmat

tratament local cu o perioadă de urmărire de până la 25 de ani, având obiectivele de urmărire a supraviețuirii generale și cancer specifice.

- Mai multe serii au demonstrat supraviețuire cancer specifică de 82–87% la 10 ani [65, 66, 67, 68] și 80–95% pentru CP T1/T2 și grad ISUP <2 [69].
- Supravegherea este cea mai eficientă la bărbații cu vârsta cuprinsă între 65-75 de ani cu CP cu risc scăzut [70].
- Comorbiditățile sunt la fel de importante ca și vârsta în predicția speranței de viață la bărbații cu CP. Prezența comorbidităților crește foarte mult riscul de a deceda din cauze ce nu sunt legate de CP
- Există două strategii distincte pentru managementul conservator care urmăresc reducerea supratratamentului: supravegherea activă și așteptarea vigilentă

Definițiile de supraveghere activă și așteptare vigilentă

Intenția de tratament	Supraveghere activă	Așteptare vigilentă
monitorizarea	program predefinit	specific pacientului
evaluare/markeri utilizați	TR, PSA, IRM la recrutare, rebiopsie	nu este predefinit, dar depinde de apariția semnelor de progresie
speranța de viață	> 10 ani	< 10 ani
scop	micșorarea toxicității asociate tratamentului fără a compromite supraviețuirea	micșorarea toxicității asociate tratamentului
pacienți eligibili	preponderent pacienți cu risc scăzut	aplicabil pacienților la toate etapele bolii

Caseta 20. Supraveghere activă (tratament amânat)

- **Definiție:** supravegherea activă urmărește evitarea tratamentului inutil și în consecință a reacțiilor adverse inutile la bărbații cu CP localizat clinic și cu o speranță de viață de 10 ani sau mai mult, care nu necesită tratament imediat, dar în același timp prezintă momentul corect pentru tratament în special la pacienții care își doresc acest fapt [71].
- **Criterii de includere:** supravegherea activă este recomandă pacienților după următoarele criterii: stadiul cT1–2a, PSA <10 ng/ml, scor Gleason <6 (minimum 10 bioptate prelevate), <2 bioptate pozitive, <50% tumoră în biopstat.
- **Protocol de urmărire:** pacienții sunt supravegheați intensiv prin programe de monitorizare prestabilite ce constau în evaluări regulate la care se efectuează testarea PSA, TR, IRM și biopsii de prostată repetate, tratamentul curativ fiind determinat de praguri predefinite care indică o boală care poate pune viața în pericol, care este încă vindecabilă, luând în considerare speranța de viață individuală.
- **Criterii de excludere:** perioada scurtă de dublare a PSA și agravarea tabloului histopatologic al rebiopstatelor de prostată sunt parametri negativi ce presupun încetarea supravegherii active și inițierea tratamentului activ. Abandonarea supravegherii active și inițierea tratamentului curativ este recomandată pacienților ce exprimă această intenție.

Caseta 21. Așteptarea vigilentă

- **Definiție:** așteptarea vigilentă se referă la managementul conservator al pacienților

considerați nepotriviți pentru tratamentul curativ încă de la început, iar pacienții sunt „supravegheați” clinic pentru dezvoltarea progresiei locale sau sistemice cu acuze (imnene) legate de boală, stadiu în care sunt apoi tratați paliativ conform simptomelor pentru a menține calitatea vieții.

- **Criterii de includere:** așteptarea vigilentă este recomandabilă pentru bărbații cu CP asimptomatic, clinic localizat și cu o speranță de viață < 10 ani pe baza comorbidităților și/sau a vârstei, pentru care avantajele oncologice ale tratamentului activ sunt puțin probabile față de așteptarea vigilentă.

Caseta 22. *Tratamentul chirurgical*

Prostatectomia radicală (PR)

- Intervenția chirurgicală în volum de PR este cea mai radicală metodă de tratament și aceasta este recomandată de majoritatea urologilor ca metodă de elecție în tratamentul CP localizat [72].
- Tratamentul chirurgical (prostatectomia radicală) implică îndepărtarea prostatei cu veziculele seminale și o parte a uretrei, urmată de anastomoza uretro-vezicală
- **Scopul intervenției** chirurgicale pentru CP localizat și pentru unele tipuri de CP local avansat este vindecarea completă a pacientului. Mai rar, prostatectomia radicală este efectuată ca tratament paliativ pentru CP local avansat. În aceste cazuri, scopul intervenției chirurgicale este de a îndepărta cea mai mare parte a tumorii pentru a crește eficacitatea metodelor conservatoare de tratament.
- **Indicații.** Tratamentul chirurgical radical de obicei este efectuat la pacienții cu CP localizat și cu o speranță de viață mai mare de 10 ani.
- **Abordurile chirurgicale** pentru efectuarea PR sunt:
 - retropubian
 - perineal
 - laparoscopic / robotic
- **Avantajele PR** față de metodele conservatoare de tratament [73]:
 - înlăturarea completă a tumorii
 - stadializare precisă a procesului tumoral
 - tratamentul hiperplaziei benigne de prostată concomitentă, care are manifestări clinice
 - monitorizare ușoară și sigură în perioada postoperatorie (scăderea nivelului PSA până la 0)
 - mai puțină anxietate a pacientului în perioada postoperatorie
- **Dezavantaje** relative ale PR [73]:
 - Volumul mare al intervenției chirurgicale
 - Letalitatea postoperatorie
 - Eventualele complicații (incontinență urinară (20,2%), disfuncție erectilă (74,7%), formare de limfocele (10,3%), contractura colului vezical (4,9%), infecții (4,8%), urinoame (3,3%), tromboze venoase profunde (1,4%), ileus (0,3%), readresări în unitățile de urgență (12%), respitalizări (4%)) [74, 75, 76].
- **Tratamentul antiandrogenic neoadjuvant**
 - Înaintea PR nu este recomandată terapie de deprivare androgenică (TDA)

neoadjuvantă (nivel de recomandare - 1b)

- TDA neoadjuvantă înainte de PR îmbunătățește semnificativ parametrii histopatologici, cum ar fi incidența CP localizat, reducerea stadiului patologic, a marginilor chirurgicale pozitive și incidența implicării ganglionilor limfatici [77]. Cu toate acestea, TDA neoadjuvantă nu oferă un avantaj semnificativ în ceea ce privește supraviețuirea fără boală în comparație cu doar PR, de aceea aceasta nu este recomandată pentru utilizare în practica clinică. [78].

- **Limfadenectomia pelvină**

- Limfadenectomia pelvină extinsă include îndepărtarea ganglionilor limfatici de pe artera și vena iliacă externă, ganglionii din fosa obturatorie localizați cranial și caudal față de nervul obturator și ganglionii mediali și laterali de artera iliacă internă. În așa mod sunt stadializați corect 94% dintre pacienți [79] și astfel limfadenectomia pelvină extinsă oferă cele mai precise informații pentru stadializare și prognostic [80].
- O revizuire sistematică a demonstrat că efectuarea limfadenectomiei pelvine în timpul PR nu îmbunătățește rezultatele oncologice, inclusiv supraviețuirea [80].
- Riscul individual de afectare ganglionară poate fi estimat pe baza nomogramelor validate. Nomogramele Briganti [81, 82], Partin și MSKCC [83] au arătat o acuratețe diagnostică similară în prezicerea invaziei ganglionare [84, 85, 86].
- Rata generală a complicațiilor limfadenectomiei pelvine este de 19,8% pentru cea extinsă și 8,2% pentru cea limitată, ce mai frecventă complicație fiind formarea de limfocele (10,3%) [80].

Caseta 23. Tratamentul hormonal – terapia de deprivare androgenică (TDA)

- **Mecanismul de acțiune** al tratamentului endocrin se bazează pe scăderea concentrației de testosteron în celulele prostatei, care poate fi realizată prin două mecanisme:
 - suprimarea secreției de androgeni de către testicule (se realizează o scădere a concentrației de testosteron seric);
 - interacțiune competitivă cu receptorii de androgeni din nucleii celulelor prostatei (se realizează o scădere a concentrației intracelulare de testosteron, nivelul de testosteron seric nu scade).
- **Indicații.** TDA poate fi recomandată ca monoterapie în tratamentul CP cu scop paliativ, sau aceasta poate fi indicată în combinație cu PR sau radioterapia ca tratament antineoplazic combinat.
- **Metode de TDA:**
 - orhiectomie bilaterală
 - terapia cu agoniști ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH).
 - terapia cu antagoniști LHRH
 - terapia cu estrogeni
 - blocarea androgenică maximă (combinată).
 - monoterapie cu antiandrogeni.
- **Nivelul de castrare** al testosteronului este considerat < 50 ng/dL (1,7 nmol/L). În urma castrației chirurgicale valoarea medie a testosteronului este de 15 ng/dL [87].

Orhiectomia bilaterală

- Orhiectomia bilaterală sau pulpectomia subcapsulară este considerată ca opțiunea primară de TDA pentru CP [88].

- **Avantajele** castrării chirurgicale:
 - o scădere rapidă a concentrației serice de testosteron (concentrația de testosteron scade cu 95% în 3-12 ore);
 - intervenție simplă din punct de vedere tehnic;
 - cost relativ scăzut al tratamentului. Orhiectomia bilaterală este eficientă la 80-85% dintre pacienții primar diagnosticați cu CP hormonodependent.
- **Indicații** pentru castrarea chirurgicală:
 - CP localizat (T1–2N0M0) — dacă tratamentul radical este imposibil;
 - CP local avansat (T3-4N0M0) — ca tratament independent sau terapie adjuvantă după intervenție chirurgicală sau radioterapie;
 - CP metastatic (T1–4N1M0, N1–4N0M1).
- Principalele **efecte secundare** și complicații ale castrării chirurgicale [89]:
 - disfuncție erectilă;
 - bufeuri de căldură;
 - osteoporoza;
 - atrofie musculară;
 - tulburări ale metabolismului lipidic;
 - ginecomastie;
 - tulburări neuropsihice.

Agoniștii hormonului de eliberare a hormonului luteinizant

- **Mecanismul de acțiune** al agoniștilor LHRH se bazează pe activarea și ulterior desensibilizarea receptorilor hormonului eliberator la nivelul adenohipofizei, ceea ce duce la o scădere a producției de hormon luteinizant de către glanda pituitară și, în continuare, la o scădere a producției de testosteron de către celulele Leydig din testicule. După introducerea agoniștilor LHRH, se observă o creștere pe termen scurt a concentrației de testosteron în zilele 3-5 (sindrom de erupție), urmată de scăderea acestuia la nivelul post-castrare în zilele 21-28 [90, 91]. Pentru a preveni sindromul de erupție la pacienții cu CP metastatic, antiandrogenii trebuie prescriși înainte de introducerea unui agonist LHRH și în timpul primei săptămâni de terapie.
- **Indicații** pentru utilizarea agoniștilor LHRH:
 - CP localizat (T1-2N0M0) - dacă pacientul nu poate sau refuză tratamentul radical (atât cu simptome, cât și fără simptome, cu un timp de dublare a PSA mai mic de 12 luni și un nivel total de PSA mai mare de 50 ng/ml și de asemenea, în prezența unei tumori slab diferențiate) sau ca terapie neoadjuvantă înainte de radioterapia radicală;
 - CP local avansat (T3-4N0M0) - ca monoterapie sau terapie neoadjuvantă și adjuvantă în combinație cu intervenția chirurgicală sau radioterapie;
 - CP metastatic (T1-4N1M0, N1-4N0M1).
- **Efectele secundare** și complicațiile terapiei cu agoniști LHRH sunt aceleași ca și pentru castrarea chirurgicală.
- **LHRH agoniști** recomandați pentru tratamentul CP:
 - Goserelinum - se administrează subcutant la nivelul peretelui abdominal anterior - 3,6 mg 1 dată la 28 de zile sau 10,8 mg 1 dată la 3 luni; medicamentul este livrat în formă de depo într-o seringă preumplută.
 - Leuprorelinum* - se administrează intramuscular - 7,5 mg o dată la 28 de zile, sau 22,5 mg o dată la trei luni, sau 45 mg o dată la 6 luni; medicamentul este dizolvat imediat înainte de

injectare, administrat sub formă de suspensie.

- Triptorelinum - se administrează intramuscular - 3,75 mg o dată la 28 de zile sau 11,25 mg ce poate fi administrat intramuscular sau subcutanat o dată la 3 luni; medicamentul este dizolvat imediat înainte de injectare, administrat sub formă de suspensie.
- Buserelinum* - se administrează intramuscular - 3,75 mg 1 dată în 28 de zile; medicamentul este dizolvat imediat înainte de injectare, administrat sub formă de suspensie.

Antagoniști ai hormonilor de eliberare a hormonului luteinizant [77]

- **Mecanism de acțiune.** Spre deosebire de agoniștii LHRH, antagoniștii blochează imediat receptorii LHRH la nivelul adenohipofizei, ceea ce duce la o scădere rapidă a nivelurilor de LH, FSH și testosteron fără apariția efectului de erupție.
- **Dezavantajul** acestor compuși este lipsa unei formule de depo cu acțiune lungă, până în prezent fiind disponibile doar formule lunare.
- **Antagoniștii LHRH** recomandați pentru tratamentul CP:
 - Degarelixum* este cel mai bine studiat antagonist LHRH pentru administrare subcutanată o dată pe lună. Doza standard de Degarelixum* este de 240 mg pentru prima lună, urmată de injecții de 80 mg lunar.
 - Relugolixum* este un antagonist al LHRH pentru administrare orală.

Estrogenii

- **Mecanismul de acțiune** al medicamentelor estrogenice se bazează pe inhibarea sintezei și eliberării hormonilor LH și FSH prin feedback negativ, ceea ce duce la scăderea concentrației serice de testosteron. În plus, estrogenii au un efect inhibitor direct asupra testiculelor. Din punct de vedere istoric, estrogenii sunt primul grup de medicamente hormonale care au început să fie utilizate pentru tratamentul CP. Cu toate acestea, medicamentele estrogenice au efecte secundare pronunțate, dintre care cele mai periculoase sunt cardiotoxicitatea și tromboembolismul, care limitează semnificativ utilizarea estrogenilor în practica clinică. [92, 93].

Antiandrogenii

Conform structurii chimice antiandrogenii sunt clasificați în:

- steroizi: Cyproteronum, Megestrolum* și Medroxyprogesteronum acetatum;
- nesteroidieni sau puri: Nilutamidum*, Flutamidum* și Bicalutamidum.
- **Indicații** pentru administrarea de antiandrogeni:
 - cancer de prostată localizat (T1–2N0M0) — dacă tratamentul radical este imposibil;
 - CP local avansat (T3-4N0M0) ca monoterapie sau terapie adjuvantă după intervenție chirurgicală sau radioterapie;
 - CP metastatic (T1–4N1M0, N1–4N0M1).

Antiandrogeni steroidieni

- **Mecanismul de acțiune** al antiandrogenilor steroidieni se bazează nu doar pe blocarea receptorilor androgenici din celulele prostatei, ci și pe un efect central asemănător progesteronului, care duce la scăderea concentrațiilor serice de testosteron, dihidrotestosteron și LHRH.
- Cyproteronum a fost primul antiandrogen autorizat, dar cel mai puțin studiat. Cea mai eficientă doză ca monoterapie este încă necunoscută. Deși Cyproteronum are un timp de

înjumătățire relativ lung (31-41 de ore), el este de obicei administrat în două sau trei doze fracționate de 100 mg fiecare.

Antiandrogeni nesteroidieni

- **Mecanismul de acțiune** al antiandrogenilor nesteroidieni (puri) este asociat cu interacțiunea competitivă cu receptorii androgenici și cu blocarea acestora. Când se utilizează antiandrogeni nesteroidieni în monoterapie, concentrația de testosteron seric crește. Medicamentele antiandrogenice nesteroidiene sunt: Bicalutamidum, Flutamidum*, Nilutamidum*.
- Bicalutamidum. Se administrează per oral câte 50 mg / zi în regimul de blocare androgenică maximă sau câte 150 mg / zi în caz de monoterapie.
- Flutamidum*. Se administrează câte 250 mg de 3 ori pe zi pe cale orală. Medicamentul este utilizat în modul de blocare androgenică maximă, mai rar în modul de monoterapie [94, 95].
- Nilutamidum*. Se administrează câte 150 mg de 2 ori pe zi timp de 4 săptămâni, apoi în doză de 150 mg / zi. Medicamentul este utilizat în combinație cu castrarea chirurgicală sau chimică.

Caseta 24. Terapie combinată

Blocada androgenică maximă (MAB)

Un studiu randomizat amplu care a inclus 1286 de pacienți cu M1b nu a găsit nicio diferență între castrarea chirurgicală cu sau fără Flutamidum* [96]. Cu toate acestea, rezultatele au variat cu alți antiandrogeni sau metode de castrare, iar revizuirile sistemice au arătat că MAB cu antiandrogeni nesteroidieni oferă un avantaj mic de supraviețuire (<5%) în comparație cu monoterapia (castrarea chirurgicală sau agonistii LHRH) [97, 98] după cinci ani de tratament [99], totuși, acest beneficiu minim la un subgrup mic de pacienți trebuie cântărit față de incidența crescută a efectelor secundare asociate cu utilizarea pe termen lung a antiandrogenilor nesteroidieni.

Caseta 25. Cancerul de prostată rezistent la castrare (CPRC)

Tratamentul antiandrogenic îndelungat duce la dezvoltarea fazei de rezistență la castrare. Criteriile de definire a CPRC sunt prezența unui nivel castrational al testosteronului (sub 20 ng/dl) în combinație cu progresia biochimică (o creștere a PSA cu 50% din valoarea minimă, confirmată de trei măsurători efectuate la cel puțin 7 zile distanță, cu un nivel inițial de PSA > 2 ng/ml) sau prezența progresiei radiologice (aparitia a 2 sau mai multe focare noi pe scintigrafia osoasă sau progresie conform criteriilor RECIST).

Tratamentul simptomatic al CPRC adesea necesită o abordare multidisciplinară cu implicarea medicilor urologi, chimioterapeuți, radioterapeuți, a asistentelor medicale, psihologilor și a asistenților sociali [100]. Atunci când se ia în considerare un tratament sistemic suplimentar, inclusiv tratamentul durerii, constipației, anorexiei, a grețurilor, slăbiciunii și a depresiei, trebuie luate în considerare problemele critice ale îngrijirilor paliative.

Caseta 26. Tratamentul medical

Boala localizată (CPL)

Nu există un consens cu privire la managementul optimal al bolii localizate, de aceea pacienții trebuie informați despre beneficiile și consecințele fiecărei opțiuni posibile.

Tactica tratamentului este determinată de stadiul procesului și grupul de risc.

Administrarea TDA adjuvante mărește supraviețuirea generală a pacienților din grupele de

prognostic intermediar nefavorabil, înalt și foarte înalt după radioterapie. Se recomandă indicarea TDA adjuvante timp de 4-6 luni în grupa de risc intermediar nefavorabil și timp de 1,5-3,0 ani în grupa de risc înalt și foarte înalt. Pentru efectuarea TDA trebuie utilizate metodele medicale de castrare. Pacienților cu contraindicații la agonisți LHRH le poate fi indicată monoterapia cu Bicalutamidum 150 mg zilnic. Este acceptabilă administrarea unei cure scurte (≤ 3 luni) de TDA neoadjuvantă înainte de RT pacienților cu disurie cu scopul reducerii volumului prostatei.

Castrarea chirurgicală în calitate de TDA adjuvantă sau concurentă nu este recomandată.

Factorii de risc de avansare după PR sunt: prezența celulelor tumorale pe marginile de rezecție (R+), concreșterea capsulei prostatei (pT3a) și/sau veziculelor seminale (pT3b), prezența metastazelor în ganglionii limfatici (pN+).

Pacienților operați cu un singur sau mai mulți factori de risc le poate fi recomandată TDA timp de 4-6 luni (inclusiv după RT).

Pacienților cu pN+ li se recomandă TDA cu durata 18 – 36 luni (este posibilă asocierea de RT sau supravegherea în dinamică cu inițierea ulterioară a tratamentului la mărirea PSA peste 0,1 ng/ml).

TDA poate fi considerată ca metodă de sine stătătoare de tratament la pacienții din grupul de risc înalt și foarte înalt cu speranța generală de viață mai mică de 5 ani. Cu acest scop pentru TDA pot fi aplicate castrarea medicală sau chirurgicală sau monoterapia cu Bicalutamidum câte 150 mg zilnic.

Observarea este recomandată pacienților cu risc foarte scăzut, scăzut și intermediar cu speranța generală de viață mai mică de 10 ani și pacienților fără simptome cu risc înalt și foarte înalt cu speranța generală de viață mai mică de 5 ani.

Pacienții cu nivel PSA persistent sau cu recidivă de PSA după tratament chirurgical în volum radical sau RT după program radical trebuie supuși investigației pentru determinarea sursei (creștere continuă a tumorii, recidivă, metastazare); cu acest scop sunt recomandate IRM și biopsie a focarelor suspecte sau PET-CT (III, B).

Drept factor de risc de metastazare și deces la pacienții cu recidivă biochimică după PR servește timpul de dublare al PSA în termen de până la 12 luni și Grade 4-5, iar după RT – timpul până la recidiva PSA și Grade 4-5.

Pacienților cu recidivă biochimică din grupul de risc înalt le este recomandată TDA cu agonisți sau antagonisți LH-RH, dacă aceștea nu sunt candidați pentru tratamente locale (castrarea chirurgicală este o opțiune mai puțin solicitată decât TDA medicală) (II, D).

Cancerul de prostată nonmetastatic primar rezistent la castrare

- Se dezvoltă la pacienții cu CPL cT1-4N0M0, care au administrat TDA și la pacienții, cărora TDA le-a fost efectuată pe motiv de recidivă locală a tumorii după tratament radical.
- Cel mai mare risc de dezvoltare a metastazelor și de deces îl au pacienții cu timpul de dublare al PSA mai mic de 10 luni. Acestor pacienți le este recomandat tratamentul cu antiandrogeni de generația a doua Enzalutamidum* sau Darolutamidum* sau Apalutamidum (în lipsa lor - Bicalutamidum) până la avansarea procesului în combinație cu TDA continuă îndelungată (I, B).
- Pacienții cu timpul de dublare al PSA mai mare de 10 luni vor continua TDA (II, B).

Boala metastatică (CPM)

CPM hormonal sensibil (CPMHS)

În funcție de gradul de răspândire a procesului tumoral pacienții cu CPMHS pot fi divizați în 2 categorii:

- cu grad de răspândire inferior, în lipsa metastazelor viscerale și afectarea minimală a sistemului osos (nu mai mult de 4 focare în oase);
- cu grad de răspândire înalt, în prezența metastazelor viscerale și/sau afectarea multiplă a sistemului osos (mai mult de 4 focare în oase), inclusiv cel puțin un focar în afara oaselor bazinului sau coloanei vertebrale.

Tuturor pacienților cu CPMHS le este recomandată terapia combinată bazată pe TDA (castrare chirurgicală sau agoniști/antagoniști LH-RH) în combinație cu antiandrogeni de generația întâia (Bicalutamidum) sau de preferință de generația a doua (Enzalutamidum*, Darolutamidum*, Apalutamidum) sau inhibitori ai steroidogenezei (Abirateronum acetatum cu Prednisolonum*) sau chimioterapie cu Docetaxelum (I, A). Doar TDA poate fi recomandată pacienților cu contraindicații la tratamentul hormonal combinat (III, A).

În dependență de gradul de răspândire a procesului și tratamentul tumorii primare pacienții cu CPMHS vor fi tratați după cum urmează:

- fără tratamentul tumorii primare cu grad de răspândire inferior vor administra TDA sau TDA cu Bicalutamidum (în lipsa antiandrogenilor de generația a doua) sau Enzalutamidum* sau Apalutamidum.
- fără tratamentul tumorii primare cu grad de răspândire înalt vor administra TDA sau TDA cu Docetaxelum sau Bicalutamidum (în lipsa antiandrogenilor de generația a doua) sau Abirateronum sau Enzalutamidum* sau Apalutamidum.
- cu tumora primară anterior tratată și cu metastaze multiple doar în oase vor administra TDA sau TDA cu Docetaxelum sau Bicalutamidum (în lipsa antiandrogenilor de generația a doua) sau Abirateronum sau Enzalutamidum* sau Apalutamidum sau Docetaxelum cu Darolutamidum*.
- cu tumora primară anterior tratată și cu grad de răspândire înalt vor administra TDA sau TDA cu Docetaxelum sau Bicalutamidum (în lipsa antiandrogenilor de generația a doua) sau Abirateronum sau Enzalutamidum* sau Apalutamidum sau Docetaxelum cu Abirateronum.

Castrarea medicală se efectuează cu agoniști sau antagoniști LH-RH. Din categoria agoniștilor se aplică preparatele Goserelinum, Leuprorelinum*, Triptorelinum, Buserelinum*. Pacienților, cărora li se planifică terapia combinată fără includerea antiandrogenilor de generația a doua, cu scopul prevenirii sindromului de ”erupție” a bolii (aparitia sau sporirea intensității simptoamelor) concomitent cu agoniștii LH-RH li se recomandă terapia de inducție cu antiandrogeni de prima generație (Bicalutamidum) timp de 2-3 săptămâni.

Pacienților cu CPMHS nu li se recomandă monoterapia cu antiandrogeni în calitate de alternativă a terapiei cu agoniști LH-RH (II, B).

TDA trebuie indicată imediat după stabilirea diagnosticului de CPMHS. Administrarea tardivă a TDA este asociată cu înrăutățirea rezultatelor tratamentului (I, A).

O categorie restrânsă de pacienți cu CPMHS și Grade 1-3 în prezența contraindicațiilor la tratament combinat poate beneficia de administrarea intermitentă a agoniștilor/antagoniștilor LH-RH. TDA intermitentă prevede administrarea terapiei de inducție timp de 6-9 luni. În caz de micșorare a PSA sub 4 ng/ml la pacienții cu boală metastatică sau sub 0,5 ng/ml la pacienții cu boala recidivată, terapia se va întrerupe cu monitorizarea ulterioară a PSA fiecare 3 luni. În caz de creștere a nivelului PSA peste 10 ng/ml TDA se va reînchepe.

Cele mai utilizate regimuri combinate contemporane pentru tratamentul CPMHS bazate pe asocierea

castrării medicale cu alte preparate sunt următoarele:

- chimiohormonoterapia combinată cu TDA până la avansare + Docetaxelum 6 cure cu interval de 3 săptămâni pentru pacienții cu grad înalt de răspândire a bolii;
- hormonoterapia combinată cu TDA + Abirateronum (în combinație cu Prednisolonum*) până la avansare pacienților cu boală răspândită și risc înalt (metastaze osoase mai multe de 4, metastaze viscerale, Gleason ≥ 8);
- hormonoterapia combinată cu TDA + antiandrogeni de generația a doua Enzalutamidum*(160 mg zilnic) sau Apalutamidum(240 mg zilnic) continuu îndelungat pacienților cu CPMHS indiferent de gradul de răspândire a bolii;
- chimiohormonoterapia combinată cu TDA + Docetaxelum în asociere cu Abirateronum pacienților cu CPMHS indiferent de gradul de răspândire a bolii;
- chimiohormonoterapia combinată cu TDA + Docetaxelum în asociere cu Darolutamidum* (1200 mg zilnic) pentru pacienții cu CPMHS primar diagnosticată.

TDA în combinație cu antiandrogenii de prima generație (Flutamidum*, Bicalutamidum, Cyproteronum acetate) în condițiile contemporane are recomandări limitate, dar poate fi luată în considerație în funcție de aprovizionarea instituțiilor cu medicamente (de exemplu, lipsa antiandrogenilor de generația a doua).

CPM rezistent la castrare (CPMRC)

Se stabilește atunci, când pe fon de nivel castrațional al testosteronului (mai mic de 20 ng/ml) se constată avansare biochimică (mărirea PSA cu 50% de la cifra minimală confirmată prin 3 măsurări cu interval de cel puțin 7 zile, când PSA inițial este mai mare de 2 ng/ml) sau avansare radiologică (aparitia a două sau mai multe focare de acumulare la scintigrafia osoasă sau avansare conform criteriilor RECIST).

Principiile de bază de tratament a CPMRC sunt:

- toți pacienții vor continua TDA;
- pentru tratament vor fi recomandate preparatele, care pot mări supraviețuirea generală și ameliora calitatea vieții;
- toți pacienții cu metastaze în oase vor administra preparate cu acțiune osteomodificantă.

CPMRC primar

În această situație este indicată chimioterapia cu Docetaxelum + Prednisolonum* sau Abirateronum acetatum + Prednisolonum sau Enzalutamidum* pe fon de TDA continuă (I, A).

Docetaxelum poate fi recomandat pacienților cu CPMRC primar indiferent de durata TDA anterioare și localizarea metastazelor (I, A). Durata tratamentului cu Docetaxelum este de până la 10 cure cu interval de 3 săptămâni în lipsa avansării sau până la toxicitate inacceptabilă. Preparatul Docetaxelum poate fi administrat repetat, dacă avansarea procesului a fost constatată peste 12 luni după administrarea precedentă a acestuia.

Abirateronum și Enzalutamidum* vor fi de preferință recomandați pacienților fără simptome clinice sau cu simptome minimale, care au răspuns îndelungat (mai mult de 12 luni) la TDA (I,A).

CPMRC cu avansare după TDA + Docetaxelum

Pentru acești pacienți opțiunile de tratament ulterior sunt Abirateronum (+ Prednisolonum*), Enzalutamidum*, Cabazitaxelum(+ Prednisolonum) (I, A), clorura de Radium [^{223}Ra]* (I, B) Eficacitatea inhibitorilor transducției semnalelor androgenice este mai înaltă la pacienții cu TDA anterioară cu durata peste 12 luni.

CPMRC cu avansare după TDA + inhibitori ai transducției impulsurilor androgenice

Acestor pacienți le pot fi recomandate Docetaxelum (+ Prednisolonum)*, Cabazitaxelum*(+ Prednisolonum), clorura de Radium [^{223}Ra]*, Olaparibum (I, B).

CPMRC cu prezența mutațiilor germinale și somatice sau instabilitatea microsateleților

La detectarea mutațiilor în genele BRCA2, BRCA1, ATM* poate fi recomandat tratamentul cu inhibitorul PARP Olaparibum (I, B).

În caz de depistare a instabilității înalte a microsateleților (MSI-H) poate fi recomandată imunoterapia cu Pembrolizumabum, care se va administra până la avansarea procesului sau toxicitate inacceptabilă (II, B).

Pacienții cu **CPMRC cu avansare continuă după aplicarea tuturor liniilor** accesibile de tratament standard contemporan, în funcție de aprovizionare a instituției cu medicamente, pot fi considerați pentru administrarea altor linii de hormonoterapie și chimioterapie sistemică (preparatele și combinațiile sunt prezentate în compartimentul ”Protocoale de tratament medical”), cu condiția, că starea generală, maladiile concomitente și parametrii de laborator permit efectuarea acestei terapii.

Tratamentul metastazelor osoase ale CPM

Pentru tratamentul acestor pacienți vor fi considerate:

- administrarea de agenți osteomodificatori – bisfosonați (Acidum zoledronicum, Acidum ibandronicum) și Denosumabum* (I,B);
- RT paliativă o singură fracție (8 Gy) (I, A).

CPM neuroendocrin (din celule mici)

Pentru tratamentul acestor pacienți vor fi recomandate combinațiile de chimioterapie Cisplatinum (Cyclophosphamidum*) + Etoposidum, Carboplatinum + Docetaxelum (Paclitaxelum)* (II, B).

Evaluarea eficienței tratamentului anticanceros

- Metodele de evaluare: subiective, fizicale (vizuală, palpare, percuție), radiologice, endoscopice, sonografice, tomografia computerizată, rezonanța magnetică nucleară, izotopice, biochimice.
- Criteriile de evaluare:
 - Eficacitatea nemijlocită: 1. Criterii recomandate de OMS (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare). 2. Conform sistemului RECIST (Remisiune completă, Remisiune parțială, Stabilizare, Avansare).
 - Rezultatele la distanță (Durata remisiunilor, Supraviețuirea fără semne de boală, Timpul până la avansare, Supraviețuirea medie).

Evaluarea toxicității tratamentului medical

Se va efectua conform recomandărilor OMS (gradele 0-IV). Pentru evaluare se vor efectua următoarele metode de diagnostic: analiza generală a sângelui + trombocite (o dată pe săptămână), analiza biochimică a sângelui ((glicemia, ureea, creatinina, bilirubina, transaminazele, proteina totală, albumina ș.a. în funcție de necesitate) înainte fiecărui ciclu de tratament), analiza generală a urinei (înaintea fiecărui ciclu de tratament), ECG ș.a. în funcție de necesitate.

Contraindicații posibile pentru tratamentul specific:

- Lipsa verificării morfologice a maladii
- Starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- Prezența patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- Lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral

Protocoale de tratament medical

Hormonoterapie:

- Goserelinum 3,6 mg s.c. implant fiecare lună sau 10,8 mg s.c., fiecare 3 luni.
- Leuprorelinum* 7,5 mg s.c. lunar, 22,5 mg s.c. o dată la 3 luni, 45 mg s.c. o dată la 6 luni.
- Triptorelinum 3,75 mg i.m. fiecare lună.
- Degarelixum* 240 mg s.c., apoi 80 mg fiecare lună.
- Buserelinum* 3,75 mg i.m. o fiecare 3 săptămâni.
- Bicalutamidum 50 sau 150 mg per os zilnic îndelungat.
- Cyproteronum 200 mg per os zilnic îndelungat.
- Flutamidum* 750 mg per os zilnic îndelungat.
- Abirateronum 1000mg p.o. + Prednisolonum* 10 mg zilnic îndelungat.
- Enzalutamidum* 160 mg p.o. zilnic îndelungat.
- Apalutamidum 240 mg p.o. zilnic îndelungat.
- Fosfestrolum* 300-1200 mg i.v. zilnic îndelungat.
- Estramustinum* 450 mg i.v. zilnic 3 săptămâni, apoi 2 ori pe săptămână îndelungat; sau 560-1120 mg per os în câteva prize egale zilnic îndelungat.
- Megestrolum* 40-160 mg per os zilnic îndelungat.
- Prednisolonum 10 mg per os în 2 prize îndelungat.

Chimioterapie:

- DP: Docetaxelum 75 mg/m² i.v. 1 zi o dată în 3 săptămâni; Prednisolonum 10 mg p.o. în 2 prize zilnic îndelungat.
- MP: Mitoxantronum* 12 mg/m² i.v. 1 zi; Prednisolonum 10 mg p.o. zilnic îndelungat.
- Cabazitaxelumum* 20-25 mg/m² i.v. o dată în 3 săptămâni; Prednisolonum 10 mg p.o. zilnic îndelungat.
- AP: Doxorubicinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 60 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- CAP: Cyclophosphamidum* 600 mg/m² i.v. 1 zi; Doxorubicinum 50 mg/m² i.v. 1 zi; Cisplatinum 100 mg/m² i.v. 1 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- AC: Doxorubicinum 30 mg/m² i.v. 1, 8 zi; Cyclophosphamidum* 100 mg/m² per os 1-14 zi; fiecare 3-4 săptămâni.
- DE: Docetaxelum 70 mg/m² i.v. 2 zi; Estramustinum* 280 mg per os 1-5 zi, 8-12 zi; fiecare 3 săptămâni.
- DC: Docetaxelum 85 mg/m² i.v. 1 zi; Capecitabinum 2500 mg/ m² per os 1-14 zi; fiecare 4 săptămâni.
- PE: Paclitaxelum 175 mg/m² i.v. 2 zi; Estramustinum* 600 mg/m² per os zilnic; fiecare 3 săptămâni.
- EE: Estramustinum* 15 mg/kg/zi per os în 4 prize 1-21 zi. Etoposidum 50 mg/m² /zi per os în 2 prize 1-21 zi; fiecare 4 săptămâni.
- EV: Estramustinum* 600 mg/m² per os zilnic 1-42 zi; Vinblastinum 4 mg/m² i.v. fiecare săptămână N6; fiecare 8 săptămâni.
- Ketoconazolium 1200 mg per os zilnic îndelungat.

Tratamentul metastazelor osoase și al hipercalcemiei:

- Acidum ibandronicum 6 mg i.v. fiecare 4 săptămâni.
- Acidum zoledronicum 4 mg i.v. fiecare 4 săptămâni.
- Clodronatum* 300 mg i.v. 1-5 zi, ulterior 1600 mg per os zilnic îndelungat.
- Denosumabum* 120 mg s.c. o dată în 4 săptămâni.

* - **medicamente și investigații inaccesibile la moment în Republica Moldova.**

Particularități de administrare ale unor citostatice

Cisplatinum – se va administra i.v. pe fon de hiperhidratare (prehidratare – până la 11 de ser

fiziologic de Natrii chloridum, posthidratare – până la 1l de ser fiziologic de Natrii chloridum) cu aplicarea prealabilă de antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5TDA3) și corticosteroizi.

Docetaxelum – se va administra i.v. în 500 ml de ser fiziologic timp de o oră după premedicare: Dexamethasonum 8mg i.m. cu 13 ore, 7 ore și o oră prealabil, apoi în aceeași doză 2 ori pe zi timp de 3-5 zile; deasemenea prealabil se vor administra antiemetice specifice (inhibitori de receptori 5TDA3).

Paclitaxelum – se va administra i.v. în 500 ml de ser fiziologic timp de 3 ore după premedicare: Dexamethasonum 8 mg i.m. cu 12 ore, 6 ore și o oră prealabil; cu o oră înainte de perfuzie se vor administra Diphenhydraminum 1%-5 ml i.v. și Famotidinum 40 mg p. o.

Capecitabinum – se va administra peroral în 2 prize egale cu 30 min. după alimentare dimineața și seara.

Caseta 27. Tratamentul radioterapic

Criteriile de spitalizare în secții specializate de radioterapie.

- Diagnosticul stabilit morfologic
- Prezența indicațiilor pentru tratament specific antitumoral radiant
- Starea generală, ce permite efectuarea tratamentului specific
- Lipsa patologiilor concomitente pronunțate (decompensate)
- Indicii de laborator – în limitele admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific

Grupe de risc pentru cancerul de prostata

-*Scazut*: T1-T2a si Gleason ≤ 6 si PSA ≤ 10

-*Intermediar*: T2b si/sau Gleason 7 si/sau PSA 10-20

-*Crescut*: T3a sau Gleason 8-10 sau PSA > 20

Pentru stabilirea deciziei terapeutice trebuie luate în considerare, în afara de stadiul TNM si grupa de risc, comorbiditățile, statusul de performanta si expectanța de viață.

Indicații de tratament multimodal in funcție de stadiu si alți factori prognostici:

-*Risc scăzut*: supravegherea activa. Prostatectomia radicala sau radioterapia (externa sau brahiterapia*) este o opțiune pentru grupa de risc scăzut, care nu se încadrează pentru supravegherea activa.

-*Risc intermediar*: prostatectomia radicala sau radioterapia (externa sau brahiterapia*)
Hormonoterapia in monoterapie nu este recomandata ca tratament initial pentru boala non-metastatica.

-*Risc înalt sau local avansat*: radioterapia externa plus hormonoterapia. Prostatectomia radicală si limfadenectomia pelvină este indicata pentru pacientii bine selecționați din grupa de risc crescut.

Dupa prostatectomie radicala, se monitorizeaza nivelul seric PSA, pentru identificarea creșterii biochimice si administrarea radioterapiei de salvare. Radioterapia adjuvanta nu este recomandata de rutina. Radioterapia se administrează devreme la un nivel al PSA-ului < 0.5 ng/ml. Radioterapia de salvare se administrează la nivelul lojei prostatei si a ariilor ganglionare pelvine.

Indicațiile privind radioterapia :

•Radioterapia definitiva

În funcție de grupa de risc conform clasificării NCCN(National Comprehensive Cancer Network) si riscul invaziei ganglionare:

-Risc scăzut: radioterapie externa sau brahiterapie*

-Risc intermediar: radioterapie externa si brahiterapie* sau radioterapie externa

-Risc crescut: radioterapie externa si brahiterapie* sau radioterapie externa

•**Radioterapie postoperatorie**

-Radioterapie adjuvanta:pT3a,pT3b,R1,R2

-Radioterapie postoperatorie precoce: recidiva biochimica postprostatectomie (PSA>0.2 ng/ml)

•**Radioterapie paliativa**

-Metastaze osoase, cerebrale

-Dureri(invazia locala la organele pelvine)

Radioterapia cancerului de prostată se efectuează la acceleratoare liniare cu energii înalte (6-15 MV) sau la aparatele cu sursă Cobalt60 (1,25 MV) în regim de fracționare 3D-CRT, recomandabil IMRT, VMAT* (DȘ-2Gy, DS-66-74Gy) timp de 7-8 săptămâni (ritmul de iradiere- 5 ori pe săptămână) cură neîntreruptă sau în 2 etape.

Prescripții de doza, modalitatea de fracționare a dozei totale

• **Radioterapia definitivă**- prescripția de doza in funcție de grupa de risc:

Risc scăzut:

-Prostata (66-70 Gy) sau brahiterapie*

Risc intermediar:

- Prostata +vezicule seminale(46Gy)

- Prostata (70-74Gy)+vezicule seminale(46Gy)+arii ganglionare pelvine(46Gy)

- Prostata +vezicule seminale(56Gy)-in funcție de riscul de invazie.

Risc crescut:

- Prostata+ vezicule seminale(46Gy)

- Prostata(70-74Gy)+vezicule seminale+arii ganglionare pelvine(46Gy)

•**Radioterapie postoperatorie:**

-Loja prostatei (60-64Gy)

-Boala cu risc ridicat(64Gy)

-In caz de restanta macroscopica se creste doza (68-70Gy)

•**Radioterapie paliativa:**

-Metastaze osoase (8Gy/1 fr,20Gy/5 fr,30Gy/10fr),cerebrale30Gy/10 fracții.

Se va evalua doza primita la organele la risc si respectarea constrângerilor de doza conform recomandărilor QUANTEC.

Planul este normalizat la punctul de referința-Comisia Internaționala pentru unități si Măsurători a Radiațiilor (ICRU).

Tehnica de radioterapie recomandata este cea conformațională IMRT si VMAT*.Tehnicile conformaționale, permit conformarea mai bine a dozei si protecția organelor la risc, limitând toxicitățile, în comparație cu tehnica 3D-CRT.

Totodată cu aceste tehnici se permite si escaladarea dozei la 78-80Gy.Timpul de tratament este mai scurt in comparație cu tehnica 3D.

Realizarea practică a planului de tratament.

1.Examenul clinic și sfaturile practice adresate pacientului. Înainte de planningul propriu-zis, este necesară studierea amănunțită a foii de observație, a examenelor radiologice și un examen clinic, este necesar de explicat pacientului motivația și scopul, modalitatea tratamentului, regulile de conduită ce trebuie respectate în timpul iradierii (îngrijirea tegumentelor iradiate, regim dietetic, urmărirea curbei ponderale, temperaturii, etc.), efectele secundare sau complicații ce pot surveni.

2.Etapele planului de tratament.

a)topometria - simularea – se realizează la simulator; permite direcționarea fascicolului și câmpurilor de tratament cu scop de protejare a structurilor normale de iradiere excesivă

b)tomografia computerizată

c) realizarea clișeului de centraj – prin care este permisă confirmarea alegerii limitelor

d) tatuarea centrului și altor puncte necesare

e) delimitarea câmpului – traseul protecțiilor este adaptat fiecărui bolnav, după datele radiologice și tomografice

f) poziționarea și controlul – poziționarea la aparatul de tratament este efectuată de medic la prima ședință și ulterior o dată pe săptămână

Supravegherea în timpul tratamentului.

Bolnavii aflați în tratament trebuie să fie consultați o dată pe săptămână, luând în considerare următoarele puncte:

- verificarea ca tratamentul să se desfășoare conform planului terapeutic, asigurarea ca toți parametrii tehnici să fie corecți
- în cazul asocierii cu chimioterapia, verificarea ca intervalele de timp să fie respectate
- stabilirea toleranței imediate la tratament și prescrierea tratamentului simptomatic, dacă este necesar
- verificarea curbei ponderale sistematic
- verificarea faptului că nu au apărut modificări în extensia tumorii sau apariția semnelor de diseminare la distanță, ceea ce ar putea determina schimbarea planului de tratament
- controlul săptămânal al hemoleucogramei complete
- legătura cu pacientul, răspunzând la întrebările și explicarea în detaliu.

Contraindicații pentru aplicarea RT

- lipsa confirmării morfologice
- distrucție tumorală cu risc de hemoragie
- starea generală, ce nu permite efectuarea tratamentului specific
- prezența patologieilor concomitente severe (decompensate)
- indicii de laborator – în afara limitelor admisibile suficiente pentru efectuarea tratamentului specific
- lipsa acordului pacientului pentru efectuarea tratamentului specific antitumoral
- cistostoma, Cistita sau rectita în acutizare, litiaza vezicii urinare.
- obstrucția intravezicală pronunțată.
- la pacienții supuși RTU a prostatei radioterapia trebuie să fie amânată pe 4-5 săptămâni pentru a evita strictură de uretră.

C.2.5.7. Evoluția și prognosticul

Caseta 28. Evoluția și prognosticul

- Date despre evoluția CP netratat recent în literatură nu se mai găsesc. În 1990 Nesbit și Barn raportau supraviețuirea la 1 an, la 3 ani și 5 ani la pacienții netratați cu sau fără metastaze la momentul diagnosticului. Supraviețuirea a fost de 54%, 31% și 10% la 1, 3 și 5 ani la pacienții fără metastaze și de 47%, 11% și respectiv 6% la cei cu metastaze.
- Recent evoluția și prognosticul depind în cea mai mare măsură de stadiul în care pacientul este tratat, gradul de diferențiere a tumorii și metoda de tratament.
- **Conform stadiului bolii:**
- Supraviețuirea de 10 ani a pacienților în stadiul I-II, la care a fost făcută prostatectomie atinge cifra de 90-75%.
- Supraviețuirea de 5 ani la stadiul III este de 65-50%.
- Supraviețuirea de 3 ani la stadiul IV este de 60-72%.

C.2.5.8. Supravegherea pacienților

Caseta 29. Principiile generale de supraveghere a pacienților cu CP

Strategia de supraveghere trebuie individualizată în funcție de stadiul bolii, simptomele anterioare, factorii de prognostic și tratamentul administrat.

Scopul supravegherii pacienților cu CP, după diferite forme de tratament:

- de a evalua rezultatele oncologice imediate și pe termen lung;
- de a asigura respectarea tratamentului;
- de a permite inițierea altor metode de tratament atunci când este cazul;
- monitorizarea efectelor secundare;
- monitorizarea complicațiilor tratamentului;

monitorizarea rezultatelor funcționale.

Supravegherea după tratament local

Tratamentul local este definit ca PR sau RT sau orice combinație a acestora, inclusiv terapia neoadjuvantă și adjuvantă.

Procedurile efectuate la vizitele de urmărire variază în funcție de situația clinică. Este obligatorie monitorizarea semnelor de progresie a bolii și a complicațiilor legate de tratament.

PSA

Determinarea nivelului seric al PSA este elementul cel mai important în urma unui tratament local. După PR, nivelul PSA este de așteptat să fie nedetectabil. Este recomandată măsurarea nivelului PSA la fiecare 3 luni timp de 1 an, la fiecare 6 luni pentru anii 2 și 3 și apoi anual. Ulterior PSA poate fi testat 1 dată pe an. O creștere a PSA poate apărea după intervale mai lungi de până la 20 de ani după tratament și depinde de grupul de risc inițial [105].

TR

În absența creșterii valorilor PSA, TR nu este un instrument de încredere în detectarea recidivei locale după PR [106, 107, 108].

TRUS, scintigrafie osoasă, CT, RMN și PET/CT

Tehnicile imagistice nu sunt indicate în urmărirea de rutină a pacienților cu CP localizat atât timp cât PSA nu crește. Imagistica este justificată doar la pacienții pentru care constatările vor afecta deciziile de tratament, fie în cazul recidivei biochimice, fie la pacienții cu simptome (dureri în schelet, hematurie, tulburări progresive de urinare, edem progresiv al membrelor inferioare, acuze progresive din partea colonului, sarcopenie sau pierdere în greutate inexplicabilă [109])

Caseta 30. Managementul recurenței PSA după tratament cu viză curativă.

Creșterea PSA după PR sau radioterapie apare la 27% - 53% dintre pacienți. Creșterea PSA este un predecesor al progresiei metastatice, dar medicii trebuie să informeze pacientul că istoria naturală a recurenței numai PSA poate fi prelungită și că un PSA măsurabil nu neapărat va conduce la o boală metastatică clinic aparentă.

- Velocitatea PSA (PSAV): creștere anuală absolută a PSA seric (ng/mL/an);
- Timpul de dublare a PSA (PSA-DT): care măsoară creșterea exponențială a PSA seric în timp.
- Reguli pentru calculul PSA-DT [111]:
 - necesare cel puțin 3 măsurări ale PSA;
 - perioadă minimă de timp între măsurători - 4 săptămâni;
 - toate valorile PSA incluse ar trebui obținute în cel mult ultimele 12 luni;

- PSA-DT cel mai frecvent este menționat în luni, sau în săptămâni în boală foarte activă.

Pragul care prezice cel mai bine apariția metastazelor ulterioare, după PR este un PSA > 0,4 ng/mL și în creștere [111, 112, 113], iar după radioterapie primară, cu sau fără TDA pe termen scurt, orice creștere a PSA cu > 2 ng/mL mai mare decât valoarea nadirului PSA, indiferent de concentrația serică a nadirului [114].

Deoarece durata medie de apariție a metastazelor în urma recidivei biochimice după PR sau radioterapie este în medie de 7 -8 ani [115, 116], informativitatea tehnicilor imagistice convenționale (scintigrafie osoasă și CT abdominopelvină) la pacienții asimptomatici este joasă [117]. Probabilitatea unei scintigrafii osoase pozitive la un nivel de PSA < 7 ng/mL este de < 5% [118, 119]. Doar 11–14% dintre pacienții cu recidivă biochimică după PR prezintă CT pozitive [118].

Caseta 31. Supravegherea în timpul tratamentului hormonal de primă linie (perioada sensibilă la androgeni)

În tratamentul CP, TDA este utilizată în diverse situații: combinată cu radioterapia pentru boala localizată sau local avansată, ca monoterapie pentru o recidivă după un tratament local sau în prezența bolii metastatice adesea în combinație cu alte tratamente. Toate aceste situații se bazează pe beneficiile suprimării testosteronului fie pe cale medicamentoasă (agoniști sau antagoniști LHRH) fie prin orhiectomie. Inevitabil, boala va deveni rezistentă la castrare, deși TDA se va menține.

Obiectivele supravegherii pacienților ce administrează TDA sunt:

- asigurarea respectării tratamentului;
- monitorizare răspunsului la tratament;
- detectarea precoce a efectelor secundare;
- ghidajul tratamentului în momentul progresării.

Protocol de urmărire: se recomandă evaluare la fiecare 3 până la 6 luni, cu monitorizarea următorilor parametri:

- Obligator: PSA, Testosteron (în caz de castrare chimică)
- Opțional: creatinina, fosfataza alcalină, ALT, AST, analiza generală de sânge, calciu seric, densitatea osoasă.

Supravegherea bărbaților cu CP fără de metastaze:

- **PSA** este un marker cheie pentru urmărirea evoluției CP nonmetastatic hormonal sensibil. Imagistica trebuie luată în considerare atunci când PSA crește > 2 ng/ml sau în cazul apariției simptomelor care sugerează metastaze.
- **Evaluare imagistică.** În general, pacienții asimptomatici cu un nivel stabil de PSA nu necesită imagistică suplimentară, dar trebuie avută grijă la pacienții cu variante agresive atunci când nivelurile PSA pot să nu reflecte progresia tumorii [120]
 - Apariția unei dureri osoase noi este o indicație pentru efectuarea scintigrafiei osoase
 - Când progresia PSA sugerează dezvoltarea CP rezistent la castrare este recomandată efectuarea scintigrafiei osoase și CT toraco-abdomino-pelvin pentru restabilizare.

Supravegherea bărbaților cu CP metastatic sensibil la TDA:

- Pentru pacienții metastatici este de maximă importanță evaluarea și identificarea precoce a semnelor de compresie a măduvei spinării, complicațiilor din partea tractului urinar (bloc infravezical, bloc infrarenal) sau leziuni osoase care prezintă un risc crescut de fractură.
- Intervalele de urmărire a pacienților metastatici pot varia în dependență de acuzele prezentate.

- **PSA.** În cazul TDA ca monoterapie sau TDA + Docetaxelum și o scădere a PSA la < 4 ng/mL în absența semnelor clinice ale bolii sau în cazul ameliorării acestora, testarea PSA poate fi efectuată o dată la 3 - 6 luni [121]. Creșterea PSA apare de obicei cu câteva luni înaintea apariției semnelor clinice ale bolii, aceasta indică necesitatea evaluării nivelului de testosteron, care este obligatorie pentru a defini starea de cancer de prostată rezistent la castrare, precum și a evaluării imagistice de restabilizare.
- **Imagistica ca marker de răspuns în CP metastatic:**
 - Scintigrafia osoasă este investigația de elecție pentru monitorizarea metastazelor osoase.
 - CT nu poate fi utilizată pentru monitorizarea leziunilor osoase sclerotice, deoarece scleroza osoasă poate apărea ca rezultat al tratamentului eficient și reflectă vindecarea osoasă.
 - IRM poate evalua în mod direct măduva osoasă și poate demonstra progresia pe baza criteriilor morfologice sau a modificărilor coeficientului de difuzie, dar aceasta nu este recomandată de a fi utilizată în afara studiilor clinice [122].

C.2.6. Stările de urgență

Caseta 32. Stările de urgență

- **Retenție acută de urină.** Se rezolvă chirurgical prin cateterizarea vezicii urinare sau aplicarea drenajului urinar percutanat.
- **Anuria.** Este cauzată de compresia sau afectarea tumorală a orificiilor ureterale și se rezolvă chirurgical prin aplicarea nefrostomei percutane USG ghidate sau ureterocutaneostomie.
- **Hemoragiile** . Prezenta tamponadei vezicii urinare este indicație pentru instalarea sondei uretrale și încercarea eliberării vezicii urinare de cheagurile sanguine (în caz de eșec - cistotomie). Lavaj continuu al vezicii urinare prin sonda Foley. Tratament hemostatic și de substituție.
În caz de hemoragie prelungită - hemostază endoscopică.

C.2.7. Complicațiile

Caseta 33. Complicațiile CP

- Retenție completă sau incompletă de urină
- Anurie
- Hemoragie (hematurie)
- Fracturi patologice

**D. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA
PREVEDERILOR PROTOCOLULUI**

<p>D.1. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMP</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic de familie • asistent medical/asistentă medicală de familie • asistent medical/asistentă medicală în diagnostic de laborator <hr/> <p>Aparate, utilaj: laborator clinic, capabil să efectueze analiză generală de sânge, analiză generală de urină, creatinină în sânge.</p> <hr/> <p>Medicamente conform Normelor minime de dotare a trusei medicului de familie (Secțiunea 16, Anexă nr.1 „Norme de reglementare a Asistenței Medicale Primare din Republica Moldova” la Ordinul Ministerului Sănătății nr.695 din 13.10.2010)</p> <p>Medicamente și consumabile pentru prescriere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate pentru tratament simptomatic <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice ✓ hemostatice • cateter uretral de tip Foley • mănuși • ace, seringi • dezinfectante
<p>D.2. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMSA</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic urolog • medic chirurg • medic oncolog • medic în laborator • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • asistent medical/asistentă medicală • asistent medical/asistentă medicală în diagnostic de laborator <hr/> <p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • laborator clinic, capabil să determine nivelul seric al PSA, să efectueze analiză generală de sânge, analiză generală de urină, creatinină, uree, glicemie, potasiu, sodiu; calciu (total și ionizat), bilirubină, ALT, AST, amilază, fosfatază alcalină; • cabinet radiologic/USG <hr/> <p>Medicamente și consumabile pentru prescriere:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Preparate pentru tratament simptomatic <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice ✓ hemostatice • cateter uretral de tip Foley • mănuși • ace, seringi • dezinfectante

D.3. Prestatori de servicii medicale la nivel de AMS (secțiile de profil general ale spitalelor raionale, municipale)	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic urolog • medic chirurg • medic oncolog • medic în laborator • medic morfopatolog • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • asistent medical/asistentă medicală • asistent medical/asistentă medicală în diagnostic de laborator
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Set de aparate și utilaj pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale paliative, urgente • În secțiile specializate de urologie: posibilitate de efectuare a intervențiilor transuretrale (cistoscop, rezectoscop) • Tonometru și fonendoscop. • Electrocardiograf (se preferă portabil). • Utilaj pentru evaluare imagistică a pacienților: Ultrasonograf, aparat radiografic, CT, IRM • Laborator clinic pentru determinarea următorilor parametri: analiză generală de sânge, analiză generală de urină, creatinină, uree, glicemie, potasiu, sodiu, calciu (total și ionizat), bilirubină, AST, ALT, amilază, fosfatază alcalină, PSA; Rh și grupul sangvinic, AgHbs, anti-Hbc, Ig total, anti-VHC, reacția MRS, protrombină, fibrinogen. • Laborator bacteriologic: urocultură, hemocultură; însămânțare din alte țesuturi și lichide biologice normale și patologice
	<p>Medicamente și consumabile:</p> <p>Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale paliative, urgente</p> <p>Set pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale urgente</p> <p>Preparate pentru tratament simptomatic</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antibiotice ✓ antiemetice ✓ hemostatice ✓ soluții cristaloide și coloide • cateter uretral de tip Foley • mănuși • ace, seringi • dezinfectante

<p>D.4. IMSP Institutul Oncologic</p>	<p>Personal:</p> <ul style="list-style-type: none"> • medic urolog • medic oncolog • medic radioterapeut • medic chimioterapeut • medic în laborator • medic morfopatolog • medic specialist în radiologie și imagistică medicală • asistent medical/asistentă medicală
	<p>Aparate, utilaj:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Set de aparate și utilaj pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale paliative, urgente • În secțiile specializate de urologie: posibilitate de efectuare a intervențiilor minim invazive (cistoscop, rezectoscop, ureteroscop, laparoscop) • Aparat pentru RT • Tonometru și fonendoscop. • Electrocardiograf (se preferă portabil). • Utilaj pentru evaluare imagistică a pacienților: Ultrasonograf intervențional, aparat radiografic, CT, IRM • Laborator clinic pentru determinarea următorilor parametri: analiză generală de sânge, analiză generală de urină, creatinină, uree, glicemie, potasiu, sodiu, calciu (total și ionizat), bilirubină, AST, ALT, amilază, fosfatază alcalină, PSA; Rh și grupul sangvinic, AgHbs, anti-Hbc, Ig total, anti-VHC, reacția MRS, protrombină, fibrinogen. • Laborator bacteriologic: urocultură, hemocultură; însămânțare din alte țesuturi și lichide biologice normale și patologice • Laborator morfopatologic
	<p>Medicamente:</p> <p>Set medicamentos pentru asistența perioperatorie în efectuarea intervențiilor chirurgicale radicale, paliative, combinate, urgente</p> <p>Preparate pentru tratament simptomatic:</p> <ul style="list-style-type: none"> ✓ analgezice ✓ spasmolitice ✓ antiemetice ✓ antibiotice etc. <p>Preparate pentru Hormonoterapie (antiandrogeni, LHRH agoniști, inhibitori ai steroidogenezei, etc) și Chimioterapie (taxani, etc)</p>

E. INDICATORI DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

No	Scopul protocolului	Măsurarea atingerii scopului	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1.	A spori depistarea precoce a CP.	2.1. Proporția pacienților cu CP depistat în stadii incipiente (stadiile I și II)	Numărul pacienților cu CP depistat în stadii incipiente (stadiile I și II) pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CP depistat în stadiile III și IV pe parcursul ultimului an.
2.	A majora operabilitatea pacienților cu cancer de prostată.	3.1. Proporția pacienților cu CP la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale.	Numărul pacienților cu CP la care s-au efectuat intervenții chirurgicale radicale pe parcursul ultimului an.	Numărul pacienților cu CP la care s-au efectuat intervenții chirurgicale paliative pe parcursul ultimului an.
3.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical al pacienților cu CP.	4.1. Proporția pacienților tratați radical de CP ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacienților tratați radical de CP ce supraviețuiesc cu și fără progresarea maladiei canceroase perioada de 5 ani după tratament.	Numărul pacienților tratați radical de CP ce au decedat din cauza progresării maladiei canceroase în primii 5 ani după tratament.
4.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul paliativ al pacienților cu CP.	5.1. Proporția pacienților tratați paliativ de CP ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacienților tratați paliativ de CP ce supraviețuiesc diferite perioade de timp după tratament.	Numărul pacienților tratați paliativ de CP ce au decedat în diferite perioade de timp după tratament.
5.	A îmbunătăți rezultatele tratamentul radical și paliativ al pacienților cu CP.	4.1. Prevalența /Proporția pacienților ce sunt în viață cu diagnosticul de CP la 100 000 populație.	Numărul pacienților cu diagnosticul de CP ce sunt în viață la sfârșitul anului de studiu.	Numărul populației Republicii Moldova.

Ghidul pentru pacientul cu cancer de prostată**Cancerul de prostată****Cuprins**

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Cancerul prostatei

Diagnosticul CP

Tratamentul CP

Introducere

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul persoanelor cu CP în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova. Aici se explică indicațiile, adresate persoanelor cu CP, dar poate fi util și pentru familiile acestora și pentru cei care doresc să afle mai multe despre această afecțiune.

Ghidul vă va ajuta să înțelegeți mai bine opțiunile de conduită și tratament care trebuie să fie disponibile în Serviciul de Sănătate.

Indicațiile din ghidul pentru pacient acoperă:

- ✓ modul în care medicul trebuie să stabilească dacă o persoană are CP
- ✓ modul în care pacientul poate evita, suspecta CP sau poate favoriza stabilirea precoce a diagnosticului
- ✓ factorii de risc pentru dezvoltarea CP, manifestările clinice ale maladiei
- ✓ variantele de tratament în CP
- ✓ modul în care trebuie să fie supravegheat un pacient cu CP.

Asistența medicală de care trebuie să beneficiați

Tratamentul și asistența medicală de care beneficiați trebuie să fie în deplin volum. Aveți dreptul să fiți informat și să luați decizii împreună cu cadrele medicale care vă tratează. În acest scop, cadrele medicale trebuie să vă ofere informații pe care să le înțelegeți și care să fie relevante pentru starea Dvs. Toate cadrele medicale trebuie să vă trateze cu empatie și să vă explice într-un mod accesibil ce este CP și care este tratamentul cel mai potrivit pentru Dvs.

Definiție

Cancerul de prostată – este definit ca o aglomerare de celule cu morfologie anormală, care cresc rapid și se dezvoltă în zonele periferice a glandei, din acinii prostatei situați posterior sau central, multifocal cu formarea unei sau unor mase, numite tumori.

Cauzele dezvoltării cancerului de prostata pot fi următoarele:

- **Vârsta.** Riscul de apariție a CP crește considerabil după vârsta de 50 de ani. Majoritatea persoanelor diagnosticate cu acest tip de cancer au peste 50 de ani, odată cu înaintarea în vârstă riscul crește exponențial.
- **Istoricul medical familial.** Bărbații care au o rudă de gradul întâi cu CP, au un risc dublu de a dezvolta și ei boala, în timp ce prezența în familie a doi sau trei astfel de pacienți amplifică riscul de 5, respectiv 11 ori mai mult.
- Doar o mică subpopulație de bărbați cu CP au o boală adevărată ereditară. CP ereditar este asociat cu un debut al bolii cu șase - șapte ani mai devreme, dar agresivitatea bolii și evoluția clinică nu diferă de celelalte forme.

- **Mutațiile liniei germinale** în genele de reparare a ADN-ului sunt asociate cu risc crescut de cancer de prostată. În urma unei testări multigene realizate în SUA, a fost identificat că până la 15,6% dintre bărbații cu CP prezintă variante patogene pentru genele testate *BRCA1*, *BRCA2*, *HOXB13*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *MSH6*, *EPCAM*, *ATM*, *CHEK2*, *NBN*, *TP53*; gene pentru cancerul mamar). Persoanele purtătoare de mutații *BRCA1/2* la diagnostic mai frecvent prezintă: ISUP > 4, stadiul T3/T4, afectare ganglionară și metastatică decât cei ce nu prezintă această mutație.
 - **Sindromul metabolic.** Componentele unice ale sindromului metabolic (MetS), hipertensiunea arterială și circumferința taliei > 102 cm au fost asociate cu un risc semnificativ mai mare de CP, dar, în contrast, a avea > 3 componente ale MetS este asociat cu un risc redus.
 - **Obezitatea.** În cadrul studiului REDUCE, obezitatea a fost asociată cu un risc mai mic de CP de grad scăzut în analizele multivariabile și cu un risc crescut de CP de grad înalt. O revizuire sistematică a arătat o asociere între obezitate și creșterea mortalității specifice CP.
- Alcoolul.** Consumul ridicat de alcool, dar și abținerea totală de la alcool au fost asociate cu un risc mai mare de apariție a CP și a mortalității specifice. O meta-analiză arată o relație doză-răspuns al CP.

Cunoașterea cauzelor asociate apariției CP are o mare importanță practică, deoarece acestea pot impune cercetările îndreptate spre diagnosticul precoce al bolii.

Manifestările CP

De regulă, în stadiile incipiente ale CP, nu există simptome, deoarece acesta cel mai frecvent se dezvoltă în părțile periferice ale prostatei. Semnele clinice al CP pot fi împărțite în trei grupuri:

- **simptome de obstrucție infravezicală:** slăbirea jetului urinar, senzația de golire incompletă a vezicii urinare, micții frecvente, micții imperioase, incontinență urinară de efort sau prin „prea plin”
- **simptome asociate cu progresia locală a tumorii:** hemospermie, hematurie, incontinență urinară, disfuncție erectilă, durere în regiunea suprapubiană și perineu
- **simptome asociate metastazelor la distanță:** durere la nivelul oaselor, dureri lombare (bloc infrarenal), edem la nivelul extremităților inferioare (limfostaza), paraplegie (comprimarea măduvei spinării), scădere în greutate, anemie, uremie, cașexie.

Dacă observați unele din aceste manifestări clinice, nu ezitați, adresați-vă medicului.

Tineți minte: Succesul tratamentului CP este în dependentă directă de stadiul în care este stabilit diagnosticul, iar tratamentul în stadiile incipiente oferă șansa de vindecare completă

Diagnosticul de CP este suspectat în baza datelor clinice și paraclinice, dar este confirmat definitiv doar prin biopsie a prostatei.

Pentru a depista precoce CP este suficient de efectuat următoarele investigații: examinarea PSA și tușeul rectal – anual.

După obținerea rezultatelor investigațiilor efectuate medicul trebuie să discute rezultatele cu Dvs. și să vă comunice conduita ulterioară.

Tratamentul

Tratamentul CP depinde de etapa bolii la care acesta este depistat și de statutul somatic al pacientului.

Scopul tratamentului radical în CP constă în vindecarea pacientului prin înlăturarea totală a prostatei în limitele țesuturilor normale.

Metoda principală de tratament radical în CP este cea chirurgicală. Intervenția chirurgicală prostatectomia radicală, care constă în îndepărtarea întregii prostate între uretră și vezica urinară și

ambelor vezicule seminale. Medicul curant Vă va informa despre toate posibilitățile și variantele tratamentului până la începerea lui. După tratament medicul Vă va informa despre termenii și modalitățile de control ulterior, despre recomandările care trebuie să le urmați.

În tratamentul CP se utilizează de asemenea radioterapia în diferite variante și chimioterapia conform diverselor scheme. Aceste metode de tratament uneori sunt însoțite de efecte adverse, care Vă vor fi explicate de medicul curant.

Anexa 2. Recomandări pentru implementare în conduita pacienților cu CP

1. Considerăm necesară implementarea obligatorie la nivelul medicului de familie, medicilor interniști și specialistului oncolog și urolog a testului PSA și tușeului rectal, efectuate anual la persoanele din grupurile de risc.
2. Considerăm necesară centralizarea pacienților pentru tratament în IMSP IO, unde pacienții pot beneficia de tratament contemporan complex: chirurgical, radio- și chimioterapeutic.

**FIȘA STANDARDIZATĂ
pentru auditul medical bazat pe criterii în CP**

DATE GENERALE COLECTATE PENTRU CP			
1	Numărul fișei pacientului		
2	Data nașterii pacientului	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
3	Sexul pacientului	1	Bărbat
		2	Femeie
4	Mediul de reședință	1	Urban
		2	Rural
		9	Nu se cunoaște
INTERNARE			
5	Data debutului simptomelor	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
6	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă
		4	Spital
		9	Nu se cunoaște
7.	Data adresării primare după ajutor medical	ZZ/LL/AAAA sau 9 = nu se cunoaște	
8.	Timpul adresării primare după ajutor medical	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
9.	Data sosirii la spital	ZZ/LL/AAAA	
10.		OO:MM sau 9 = nu se cunoaște	
11.	Departamentul în care s-a făcut internarea	1	Secția urologie
		2	Secția oncologie medicală
		3	Secția oncologie radiologică
		4	Alte
DIAGNOSTIC			
12.	Locul stabilirii diagnosticului	1	AMP
		2	AMU
		3	Secția consultativă-diagnostică
		4	Spital
		5	Instituție medicală privată
13.	Investigații endoscopice cu/fără biopsie	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
14.	Examen histopatologic cu verificarea diagnosticului de CR	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
15.	Investigații imagistice	1	Nu
		2	Da
		9	Nu se cunoaște
TRATAMENTUL			
16.	Tratament chimioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant
		3	Paliativ
17.	Tratament radioterapeutic	1	Neoadjuvant
		2	Adjuvant

		3	Paliativ	
18.	Tratament chirurgical	1	Radical	
		2	Paliativ	
		9	Nu se cunoaște	
PREGĂTIRE PREOPERATORIE				
19.	Pregătirea preoperatorie a fost efectuată în spital	1	Nu	
		2	Da	
20.	Timpul efectuării pregătirii preoperatorii	OO:MM sau 9 = nu se cunoaște		
INTERVENȚIA CHIRURGICALĂ				
21.	Intervenția chirurgicală a fost efectuată	1	Nu	
		2	Da	
22.	Data efectuării intervenției chirurgicale	ZZ/LL/AAAA		
23.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale	OO:MM		
24.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la debutul maladiei	OO:MM		
25.	Timpul efectuării intervenției chirurgicale de la momentul internării	OO:MM		
26.	Operația efectuată în mod	Programat		
		Urgent-amânat		
		Urgent		
27.	Tipul anesteziei	Generală		
EXTERNARE ȘI TRATAMENT				
28.	Data externării	(ZZ/LL/AAAA)		
29.	Data transferului interspitalicesc	(ZZ/LL/AAAA)		
30.	Data decesului	(ZZ/LL/AAAA)		
31.	Deces în spital	1	Nu	
		2	Din cauzele atribuite CR	
		3	Deces survenit ca urmare a patologiilor asociate	
		4	Alte cauze neatribuite CR	
		9	Nu se cunoaște	

BIBLIOGRAFIE

1. American Joint Committee on Cancer 2017. AJCC Cancer Staging Manual, 8th Edition, ISBN 978-3-319-40617-6. DOI 10.1007/978-3-319-40618-3.
2. Epstein, J.I., 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16096414/>
3. Epstein, J.I., 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26492179/>
4. Van Leenders, G., et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2020. 44: e87.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459716/>
5. Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol*, 2012. 30: 143.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116601/>
6. Randazzo, M., et al. A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a populationbased study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26332304/>
7. Castro, E., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31: 1748.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23569316/>
8. Esposito, K., et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: metaanalysis. *J Endocrinol Invest*, 2013. 36: 132. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481613/>
9. Blanc-Lapierre, A., et al. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based casecontrol study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*, 2015. 15: 913.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385727/>
10. Vidal, A.C., et al. Obesity increases the risk for high-grade prostate cancer: results from the REDUCE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2014. 23: 2936.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25261967/>
11. Rivera-Izquierdo, M., et al. Obesity as a Risk Factor for Prostate Cancer Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of 280,199 Patients. *Cancers (Basel)*, 2021. 13: 4269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34439328/>
12. Dickerman, B.A., et al. Alcohol intake, drinking patterns, and prostate cancer risk and mortality: a 30-year prospective cohort study of Finnish twins. *Cancer Causes Control*, 2016. 27: 1049.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27351919/>
13. Zhao, J., et al. Is alcohol consumption a risk factor for prostate cancer? A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2016. 16: 845. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27842506/>
14. Etzioni, R., et al. Limitations of basing screening policies on screening trials: The US Preventive Services Task Force and Prostate Cancer Screening. *Med Care*, 2013. 51: 295.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23269114/>
15. Ilic, D., et al. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013: CD004720.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23440794/>
16. Hayes, J.H., et al. Screening for prostate cancer with the prostate-specific antigen test: a review of current evidence. *JAMA*, 2014. 311: 1143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24643604/>
17. Ilic, D., et al. Prostate cancer screening with prostate-specific antigen (PSA) test: a systematic review and meta-analysis. *Bmj*, 2018. 362: k3519. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30185521/>
18. Hugosson, J., et al. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019. 76: 43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30824296/>
19. Eklund, M., et al. MRI-Targeted or Standard Biopsy in Prostate Cancer Screening. *N Engl J Med*, 2021. 385: 908.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34237810/>
20. Eldred-Evans, D., et al. Population-Based Prostate Cancer Screening With Magnetic Resonance Imaging or Ultrasonography: The IPI-PROSTAGRAPH Study. *JAMA Oncol*, 2021. 7: 395.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33570542/>
21. Van Poppel, H., et al. Early Detection of Prostate Cancer in 2020 and Beyond: Facts and Recommendations for the European Union and the European Commission. *Eur Urol*, 2021. 79: 327.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33384200/>
22. Prebay, Z.J., et al. The prognostic value of digital rectal exam for the existence of advanced pathologic features after prostatectomy. *Prostate*, 2021. 81: 1064.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34297858/>

23. Herrera-Caceres, J.O., et al. Utility of digital rectal examination in a population with prostate cancer treated with active surveillance. *Can Urol Assoc J*, 2020. 14: E453.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223879/>
24. Gosselaar, C., et al. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC), Rotterdam. *Eur Urol*, 2008.54: 581.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423977/>
25. Okotie, O.T., et al. Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology*, 2007. 70: 1117. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18158030/>
26. Carvalhal, G.F., et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. *J Urol*, 1999. 161: 835.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10022696/>
27. Habib, F.K., et al. Differential effect of finasteride on the tissue androgen concentrations in benign prostatic hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 1997. 46: 137.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9135694/>
28. Nordström, T., et al. Repeat Prostate-Specific Antigen Tests Before Prostate Biopsy Decisions. *J Natl Cancer Inst*, 2016. 108: djw165. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27418620/>
29. Semjonow, A., et al. Discordance of assay methods creates pitfalls for the interpretation of prostate-specific antigen values. *Prostate Suppl*, 1996. 7: 3.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8950358/>
30. Falagario, U.G., et al. Avoiding Unnecessary Magnetic Resonance Imaging (MRI) and Biopsies: Negative and Positive Predictive Value of MRI According to Prostate-specific Antigen Density, 4Kscore and Risk Calculators. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 700.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31548130/>
31. Kattan M.W., Zelefsky M.J., Kupelian P.A. et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2000. — Vol. 19. — P. 3352–3359.
32. Partin A.W., Kattan M.W., Subong E.N. P. et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer // *JAMA.* — 1997. — Vol. 227. — P. 1445–1451.
33. Smith J.A., Lange R.A., Janknecht R.A. et al. Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate // *J. Urol.* — 1997. — Vol. 157. — P. 1329–1334.
34. Stephan, C., et al. The influence of prostate volume on the ratio of free to total prostate specific antigen in serum of patients with prostate carcinoma and benign prostate hyperplasia. *Cancer*, 1997. 79: 104.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8988733/>
35. Vedder, M.M., et al. The added value of percentage of free to total prostate-specific antigen, PCA3, and a kallikrein panel to the ERSPC risk calculator for prostate cancer in prescreened men. *Eur Urol*, 2014. 66: 1109.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25168616/>
36. Lamy, P.J., et al. Prognostic Biomarkers Used for Localised Prostate Cancer Management: A Systematic Review. *Eur Urol Focus*, 2018. 4: 790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28753865/>
37. Smeenge, M., et al. Role of transrectal ultrasonography (TRUS) in focal therapy of prostate cancer: report from a Consensus Panel. *BJU Int*, 2012. 110: 942.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22462566/>
38. Lee F., TorpPedersen S. T., Siders D.B. et al. Transrectal ultrasound in the diagnosis and staging of prostate cancer // *Radiology.* — 1989. — Vol. 170. — P. 609–615.
39. Bratan, F., et al. Influence of imaging and histological factors on prostate cancer detection and localisation on multiparametric MRI: a prospective study. *Eur Radiol*, 2013. 23: 2019.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23494494/>
40. Borofsky, S., et al. What Are We Missing? False-Negative Cancers at Multiparametric MR Imaging of the Prostate. *Radiology*, 2018. 286: 186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29053402/>
41. Johnson, D.C., et al. Detection of Individual Prostate Cancer Foci via Multiparametric Magnetic Resonance Imaging. *Eur Urol*, 2019. 75: 712. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30509763/>
42. Hodge K.K., McNeal J. E., Terris M.K., Stamey T.A. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate // *J. Urol.* — 1989. — Vol. 142. — № 1. — P. 71–74; discussion 74–75.
43. Borghesi, M., et al. Complications After Systematic, Random, and Image-guided Prostate Biopsy. *Eur Urol*, 2017. 71: 353. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27543165/>
44. Giannarini, G., et al. Continuing or discontinuing low-dose aspirin before transrectal prostate biopsy: results of a prospective randomized trial. *Urology*, 2007. 70: 501.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17688919/>
45. Paner, G.P., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*, 2018. 73: 560.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693/>

46. Rorvik J., Halvorsen O.J., Servoll E., Haukaas S. Transrectalultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy // Br.J. Urol. — 1994. — Vol. 73. — № 1. — P. 65–69.
47. de Rooij, M., et al. Accuracy of Magnetic Resonance Imaging for Local Staging of Prostate Cancer: A Diagnostic Meta-analysis. Eur Urol, 2016. 70: 233.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26215604/>
48. Harisinghani, M.G., et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. N Engl J Med, 2003. 348: 2491. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12815134/>
49. Hovels, A.M., 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18325358/>
50. M.S.K.C.C. Dynamic Prostate Cancer Nomogram: Coefficients. Access date December 2022.
https://www.mskcc.org/nomograms/prostate/post_op/coefficients
51. Briganti, A., 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.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/>
52. Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. Eur Urol, 2017. 72: 632.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062/>
53. von Eyben, F.E., et al. Meta-analysis of (11)C-choline and (18)F-choline PET/CT for management of patients with prostate cancer. Nucl Med Commun, 2014. 35: 221.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24240194/>
54. Van den Bergh, L., et al. Final analysis of a prospective trial on functional imaging for nodal staging in patients with prostate cancer at high risk for lymph node involvement. Urol Oncol, 2015. 33: 109 e23.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25655681/>
55. Schiavina, R., et al. Preoperative Staging With (11)C-Choline PET/CT Is Adequately Accurate in Patients With Very High-Risk Prostate Cancer. Clin Genitourin Cancer, 2018. 16: 305.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29859737/>
56. Perera, 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, 2020. 77: 403.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30773328/>
57. Shen, G., 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: 1503.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841276/>
58. Abuzallouf, S., et al. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. J Urol, 2004. 171: 2122. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15126770/>
59. Briganti, A., et al. When to perform bone scan in patients with newly diagnosed prostate cancer: external validation of the currently available guidelines and proposal of a novel risk stratification tool. Eur Urol, 2010. 57: 551.
60. Ilic, D., et al. Lycopene for the prevention and treatment of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer: a systematic review. Maturitas, 2012. 72: 269.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22633187/>
61. Nouri-Majd, S., et al. Association Between Red and Processed Meat Consumption and Risk of Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Nutr, 2022. 9: 801722.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35198587/>
62. Hofman, M.S., et al. Prostate-specific membrane antigen PET-CT in patients with high-risk prostate cancer before curative-intent surgery or radiotherapy (proPSMA): a prospective, randomised, multicentre study. Lancet, 2020. 395: 1208. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32209449/>
63. Cornford, P., et al. Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography Scans Before Curative Treatment: Ready for Prime Time? Eur Urol, 2020. 78: e125.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32624287/>
64. Klotz, L. Overdiagnosis in urologic cancer : For World Journal of Urology Symposium on active surveillance in prostate and renal cancer. World J Urol, 2022. 40: 1.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33492425/>
65. Johansson, J.E., et al. Natural history of localised prostatic cancer. A population-based study in 223 untreated patients. Lancet, 1989. 1: 799. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2564901/>
66. Bill-Axelson, A., et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med, 2005. 352: 1977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15888698/>
67. Adolfsson, J., et al. The 20-Yr outcome in patients with well- or moderately differentiated clinically localized prostate cancer diagnosed in the pre-PSA era: the prognostic value of tumour ploidy and comorbidity. Eur Urol, 2007. 52: 1028. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17467883/>

68. Jonsson, E., et al. Adenocarcinoma of the prostate in Iceland: a population-based study of stage, Gleason grade, treatment and long-term survival in males diagnosed between 1983 and 1987. *Scand J Urol Nephrol*, 2006. 40: 265. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16916765/>
69. Lu-Yao, G.L., et al. Outcomes of localized prostate cancer following conservative management. *JAMA*, 2009. 302: 1202. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19755699/>
70. Hayes, J.H., et al. Observation versus initial treatment for men with localized, low-risk prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *Ann Intern Med*, 2013. 158: 853. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23778902/>
71. Bruinsma, S.M., 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: 312. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28290462/>
72. Veldscholte J., RisStalpers C., Kuiper G. et al. A mutation in the ligand binding domain of the androgen receptor of human LNCaP cells affects steroid binding characteristics and response to antiandrogens // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1990. — Vol. 173. — P. 534–540.
73. Kirby R.S., Christman T.J., Brawer M.K. Treatment of localized prostate cancer: radical prostatectomy and radiation therapy. In: *Prostate Cancer* (2nd ed.). — Mosby, London, 2001. — P. 115–138.
74. Ball, M.W., et al. Pathological analysis of the prostatic anterior fat pad at radical prostatectomy: insights from a prospective series. *BJU Int*, 2017. 119: 444. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27611825/>
75. Haglind, E., et al. Urinary Incontinence and Erectile Dysfunction After Robotic Versus Open Radical Prostatectomy: A Prospective, Controlled, Nonrandomised Trial. *Eur Urol*, 2015. 68: 216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25770484/>
76. Mukkala, A.N., et al. A systematic review and meta-analysis of unplanned hospital visits and re-admissions following radical prostatectomy for prostate cancer. *Can Urol Assoc J*, 2021. 15: E531. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33750517/>
77. http://uroweb.org/fileadmin/guidelines/Guidelines_2014_5_June_2014.pdf
78. Liu, W., et al. Neoadjuvant hormone therapy for patients with high-risk prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Asian J Androl*, 2021. 23: 429. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33586699/>
79. Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol*, 2008. 53: 118. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17709171/>
80. Fossati, N., 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: 84. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28126351/>
81. Briganti, A., 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. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22078338/>
82. Gandaglia, G., et al. Development and Internal Validation of a Novel Model to Identify the Candidates for Extended Pelvic Lymph Node Dissection in Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 72: 632. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28412062/>
83. Cimino, S., et al. Comparison between Briganti, Partin and MSKCC tools in predicting positive lymph nodes in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Scand J Urol*, 2017. 51: 345. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28644701/>
84. Abdollah, F., et al. Indications for pelvic nodal treatment in prostate cancer should change. Validation of the Roach formula in a large extended nodal dissection series. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83: 624. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22099031/>
85. Dell'Oglio, P., et al. External validation of the European association of urology recommendations for pelvic lymph node dissection in patients treated with robot-assisted radical prostatectomy. *J Endourol*, 2014. 28: 416. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24188052/>
86. Hinev, A.I., et al. Validation of nomograms predicting lymph node involvement in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection. *Urol Int*, 2014. 92: 300. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480972/>
87. Oefelein, M.G., et al. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000. 56: 1021. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11113751/>
88. Desmond, A.D., et al. Subcapsular orchiectomy under local anaesthesia. Technique, results and implications. *Br J Urol*, 1988. 61: 143. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3349279/>
89. Debruyne F. Hormonal therapy of prostate cancer // *Semin. Urol. Oncol.* — 2002. — Vol. 3. — Suppl. 1. — P. 4–9.

90. Garnick M.B. Leuprolide versus diethylstilbestrol for previously untreated stage D2 prostate cancer: results of a prospectively randomized trial //Urology. - 1986. - Vol. 27. - P. 21-28.
91. Kuhn J.M., Billebaud T., Navratil H. et al. Prevention of the transient adverse effects of a gonadotropin releasing hormone analogue (buserelin) in metastatic prostatic carcinoma by administration of an antiandrogen (nilutamide) // N.Eng. J. Med. -1989. - Vol. 321. P. 413–418.
92. Farrugia, D., et al. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. BJU Int, 2000. 85: 1069. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10848697/>
93. Hedlund, P.O., et al. Parenteral estrogen versus combined androgen deprivation in the treatment of metastatic prostatic cancer: part 2. Final evaluation of the Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG) Study No. 5. Scand J Urol Nephrol, 2008. 42: 220. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18432528/>
94. BocconGibod L., Fournier G., Bottet P. et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma // Eur. Urol. — 1997. — Vol. 32. — P. 391–395; discussion 395–396.
95. Chang A., Yeap B., Davis T. et al. Doubleblind randomized study of primary hormonal treatment of stage D2 prostate carcinoma: flutamide versus diethylstilbestrol // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 2250–2257
96. Eisenberger M.A. et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. N Engl J Med 1998;339:1036.
97. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000;355:1491.
98. Schmitt B. et al. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001526.
99. Akaza H. et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. Cancer 2009;115:3437.
100. Stopeck A.T. et al. Safety of long-term Denosumab therapy: results from the open label extension phase of two phase 3 studies in patients with metastatic breast and prostate cancer. Support Care Cancer 2016;24:447.
101. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf
102. <http://www.esmo.org/Guidelines/Genitourinary-Cancers/Cancers-of-the-Prostate>
103. Poortmans P, Bosis A, Vandeputte K et al. Guidelines for target volume definition in post-operative radiotherapy for prostate cancer, on behalf of the EORTC Radiation Oncology Group. Radiother Oncol. 2007 Aug;84(2):121-7
104. Salembier C, Villeirs G, De Bari B et al. ESTRO ACROP consensus guideline on CT- and MRI-based target volume delineation for primary radiation therapy of localized prostate cancer. Radiother Oncol. 2018 Apr;127(1):49-61
105. Würnschimmel, C., et al. Radical prostatectomy for localized prostate cancer: 20-year oncological outcomes from a German high-volume center. Urol Oncol, 2021. 39: 830.e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34092484/>
106. Doneux, A., et al. The utility of digital rectal examination after radical radiotherapy for prostate cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2005. 17: 172. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15901001/>
107. Chaplin, B.J., et al. Digital rectal examination is no longer necessary in the routine follow-up of men with undetectable prostate specific antigen after radical prostatectomy: the implications for followup. Eur Urol, 2005. 48: 906. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16126322/>
108. Warren, K.S., et al. Is routine digital rectal examination required for the followup of prostate cancer? J Urol, 2007. 178: 115. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17499293/>
109. Loblaw, A., et al. Follow-up Care for Survivors of Prostate Cancer - Clinical Management: a Program in Evidence-Based Care Systematic Review and Clinical Practice Guideline. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2017. 29: 711. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28928084/>
110. Arlen, P.M., et al. Prostate Specific Antigen Working Group guidelines on prostate specific antigen doubling time. J Urol, 2008. 179: 2181. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18423743/>
111. Amling, C.L., et al. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? J Urol, 2001. 165: 1146. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11257657/>
112. Toussi, A., et al. Standardizing the Definition of Biochemical Recurrence after Radical Prostatectomy-What Prostate Specific Antigen Cut Point Best Predicts a Durable Increase and Subsequent Systemic Progression? J Urol, 2016. 195: 1754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26721226/>
113. Stephenson, A.J., et al. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. J Clin Oncol, 2006. 24: 3973. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16921049/>
114. Roach, M., 3rd, 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.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16798415/>

115. Pound, C.R., et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA*, 1999. 281: 1591. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10235151/>

116. Zagars, G.K., et al. Kinetics of serum prostate-specific antigen after external beam radiation for clinically localized prostate cancer. *Radiother Oncol*, 1997. 44: 213.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9380819/>

117. Rouviere, O., et al. Imaging of prostate cancer local recurrences: why and how? *Eur Radiol*, 2010. 20: 1254.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19921202/>

118. Beresford, M.J., et al. A systematic review of the role of imaging before salvage radiotherapy for post-prostatectomy biochemical recurrence. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2010. 22: 46.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19948393/>

119. Gomez, P., et al. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU Int*, 2004. 94: 299.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15291855/>

120. Miller, P.D., et al. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol*, 1992. 70: 295.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1384920/>

121. Harshman, L.C., et al. Seven-Month Prostate-Specific Antigen Is Prognostic in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer Treated With Androgen Deprivation With or Without Docetaxel. *J Clin Oncol*, 2018. 36: 376.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29261442/>

122. Trabulsi, E.J., et al. Optimum Imaging Strategies for Advanced Prostate Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*, 2020. 38: 1963.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31940221/>

123. C. Parker, E. Castro, K. Fizazi et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Available online 25 June 2020.

124. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer Version 2.2023 — July 17, 2023.

125. Iu. Bulat *Tratamentul medical al tumorilor maligne*. Chișinău, ”Sirius”, 2018, 252 pagini.

126. Носов Д.А., Волкова М.И., Гладков О.А., Карабина Е.В., Крылов В.В., Матвеев В.Б. и соавт. Практические рекомендации по лечению рака предстательной железы. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2022 (том 12). 607–626.

127. Cooperberg MR, Zheng Y, Faino AV, et al. Tailoring intensity of active surveillance for low-risk prostate cancer based on individualized prediction of risk stability. *JAMA Oncol* 2020;6:e203187.

128. Cooley LF, Emeka AA, Meyers TJ, et al. Factors associated with time to conversion from active surveillance to treatment for prostate cancer in a multi-institutional cohort. *J Urol* 2021;206:1147-1156.

129. Bokhorst LP, Valdagni R, Rannikko A, et al. A decade of active surveillance in the PRIAS Study: An update and evaluation of the criteria used to recommend a switch to active treatment. *Eur Urol* 2016;70:954-960.

130. 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;74:432-441.

131. Denham JW, Joseph D, Lamb DS, et al. Short-term androgen suppression and radiotherapy versus intermediate-term androgen suppression and radiotherapy, with or without zoledronic acid, in men with locally advanced prostate cancer (TROG 03.04 RADAR): 10-year results from a randomised, phase 3, factorial trial. *Lancet Oncol* 2019;20:267-28

132. Kolinsky M, de Bono JS. The ongoing challenges of targeting the androgen receptor. *Eur Urol* 2016;69:841-843.

133. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016;2:500-507.

134. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multicentre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:727-737.

135. Package Insert. ZYTIGA® (Abirateronum acetate) tablets. Horsham, PA: Janssen Biotech, Inc.; 2018.

136. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abirateronum plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-360.

137. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abirateronum acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.

138. Chi KN, Protheroe A, Rodriguez-Antolin A, et al. Patient-reported outcomes following Abirateronum acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naive prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:194-206.

139. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, et al. Apalutamidum for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.
140. Chi KN, Chowdhury S, Bjartell A, et al. Apalutamidum in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol* 2021;39:2294-2303.
141. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamidum with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:121-131.
142. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamidum or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974-2986.
143. Botrel TE, Clark O, dos Reis RB, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation for locally advanced, recurrent or metastatic prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol* 2014;14:9.
144. 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* 2015:1-10.
145. Hussain M, Tangen C, Higano C, et al. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase III clinical trials: the devil is in the details. *J Clin Oncol* 2015;34:280-285.
146. Package Insert. XTANDI® (enzalutamidum) capsules, for oral use. Northbrook, IL: Astellas Pharma US, Inc.; 2018.
147. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf D, et al. Enzalutamidum in men with chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: extended analysis of the phase 3 PREVAIL study. *Eur Urol* 2017;71:151-154.
148. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamidum in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-2474.
149. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamidum and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2197-2206.
150. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamidum and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2020.
151. Package Insert. NUBEQA (darolutamidum) tablets, for oral use. Whippany, NJ: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc.; 2019.
152. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, et al. Nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer and survival with darolutamidum. *N Engl J Med* 2020;383:1040-1049.
153. Denmeade SR, Wang H, Agarwal N, et al. TRANSFORMER: A Randomized Phase II Study Comparing Bipolar Androgen Therapy Versus Enzalutamidum in Asymptomatic Men With Castration-Resistant Metastatic Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2021;39:1371-1382.
154. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: Long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-1087.
155. Fizazi K, Kramer G, Eymard JC, et al. Quality of life in patients with metastatic prostate cancer following treatment with Cabazitaxelum versus Abirateronum or enzalutamidum (CARD): an analysis of a randomised, multicentre, open-label, phase 4 study. *Lancet Oncol* 2020.
156. Antonarakis ES, Piulats JM, Gross-Goupil M, et al. Pembrolizumab for treatment-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: Multicohort, open-label phase II KEYNOTE-199 study. *J Clin Oncol* 2020;38:395-405.
157. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, et al. Olaparib combined with Abirateronum in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19:975-986.
158. Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, et al. Platinum-based chemotherapy in metastatic prostate cancer with DNA repair gene alterations. *JCO Precis Oncol* 2020;4:355-366.
159. Schmid S, Omlin A, Higano C, et al. Activity of Platinum-Based Chemotherapy in Patients With Advanced Prostate Cancer With and Without DNA Repair Gene Aberrations. *JAMA Netw Open* 2020;3:e2021692.
160. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21:162-174.
161. de Bono J, Mateo J, Fizazi K, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2091-2102.
162. Prescribing Information for Denosumabum injection, for subcutaneous use. Thousand Oaks, CA: Amgen Inc.; 2021.
163. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, et al. Optimal sequencing of enzalutamidum and Abirateronum acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1730-1739.