

VODIČI ZA KARCINOM PROSTATE

A. Heidenreich, M. Bolla, S. Joniau, M.D. Mason,
V. Matveev, N. Mottet, H-P. Schmid, T.H. van der Kwast,
T. Wiegel, F. Zattoni

Uvod

Karcinom prostate je trenutno drugi najčešći uzrok mortaliteta od karcinoma kod muškaraca. U razvijenim zemljama karcinom prostate čini 15% karcinoma muškaraca dok je u zemljama u razvoju taj broj niži (4%). U okviru Evrope takođe postoje velike regionalne razlike u stopi incidencije karcinoma prostate.

Postoje tri dobro poznata faktora rizika za nastanak karcinoma prostate: starenje, etnička pripadnost i genetska predispozicija. Klinički podaci ukazuju da egzogeni faktori rizika kao što su dijeta, seksualno ponašanje, konzumiranje alkohola, izloženost ultravioletnim zracima, profesionalna izloženost takođe igraju značajnu ulogu u nastanku karcinoma prostate.

Uvođenje efektivnog testa iz krvi, PSA, je rezultovalo dijagnozom karcinoma prostate u ranoj fazi koja omogućava primenu potencijalno kurativnih terapijskih opcija. Ipak, ukoliko se ova laboratorijska procedura neadekvatno koristi kod starijih muškaraca sa kraćim očekivanim trajanjem života, postoji mogućnost „over-diagnosis i over-treatmenta“. Stoga, isti klinički stadijum

karcinoma prostate može da zahteva različiti terapijski pristup zavisno od očekivanih godina života za svakog pacijenta.

Stejdžing sistem

U 7 izdanju UICC 2009 korišćena je sledeća TNM klasifikacija:

Tabela 1: TNM kalsifikacija karcinoma prostate

T – Primarni tumor

- Tx – primarni tumor se ne može odrediti
- T0 – nije utvrđeno postojanje primarnog tumora
- T1 – tumor bez kliničkih manifestacija, nepalpabilan niti vidljiv imidžing tehnikama
 - T1a – incidentno otkriven tumor u manje od 5% resekovanog tkiva
 - T1b – incidentno otkriven tumor u više od 5% resekovanog tkiva
 - TT1c – otkriven biopsijom zbog >PSA
- T2 – intraprostatični karcinom (unutar kapsule)
 - T2a – do polovine jednog lobusa
 - T2b – više od polovine jednog lobusa
 - T2c – u oba lobusa
- T3 – karcinom sa lokalnom ekstraprostatičnom ekstenzijom
 - T3a – unilateralna ili bilateralna ekstrakapsularna ekstenzija
 - T3b – invazija semenih kesica

T4 – tumor je fiksiran ili zahvata okolne strukture pored semenih vezikula: spoljašnji sfinkter, rektum, m. levator ani i/ili zid karlice

N – regionalne limfne žlezde

- Nx – regionalne limfne žlezde se ne mogu odrediti
- No – bez zahvatanja regionalnih limfnih žlezda
- N1 – metastaze u regionalnim limfnim žlezdama

M – Udaljene metastaze

- Mx – udaljene metastaze se ne mogu odrediti
- Mo – bez udaljenih metastaza
- M1 – postoje udaljene metastaze
- M1 – prisustvo udaljenih metastaza
- M1a – ekstraregionalne žlezde
- M1b – metastaze u kostima
- M1c – drugi organi

OBJAŠNJENJE JE PRESKOČENO??????????

Glison skoring sistem

Glison skoring sistem je najčešće korišćen sistem za gradiranje karcinoma prostate.

Dijagnoza i stejdžing

Odluka o provođenju dijagnostičkih ili stejdžing procedura donosi se u odnosu na terapijske opcije za datog pacijenta a zavisi od starosti pacijenta i komorbiditeta. Procedure koje ne utiču na odluku o tretmanu se obično ne provode.

Slede preporuke o optimalnom načinu opisa pato-histološkog izveštaja.

Patohistološki izveštaj kod biopsije prostate:

1. Histološki tip karcinoma
2. Histološki gradus (globalni ili najviši)
 - Primarni gradus
 - Sekundarni (najviši) gradus
3. Frakcija tumorom zahvaćenih isečaka
 - Broj isečaka zahvaćenih malignim procesom
 - Ukupan broj isečaka
4. Kvantifikacija tumora
 - Procenat zahvaćenosti tumorkim tkivom ili ukupna dužina kancera u mm
5. Raširenost tumora
 - Identifikacija perineuralne invazije
 - Identifikacija proširenosti bolesti van prostate
 - Identifikacija invazije semene vezikule

Patohistološki izveštaj o uzorcima nakon radikalne prostatektomije:

1. Uzorci nakon radikalne prostatektomije
 - Preporučuje se konvencionalna, kvadrantna sekcija ili sekcija u celini
 - Cela površina uzorka nakon radikalne prostatektomije treba da bude obojena pre isecanja kako bi se procenile hirurške margine
 - Apeks prostate treba da bude posebno ispitan korišćenjem „Cone“ metoda sa sagitalnom ili radijalnom sekcijom
2. Histološki tip
3. Histološki gradus
 - Primarni (predominantni gradus)
 - Sekundarni gradus
 - Tercijarni gradus (ako prelazi više od 5% PCA volumena)
 - Ukupni Glison skor
 - Približni procenat Glison gradusa 4 ili 5
4. Tumorska kvantifikacija (opcionarno)
 - Procenat obuhvaćenosti prostatičnog tkiva
 - Veličina dominantnog nodusa tumora (ako postoji), maksimalne dimenzije u mm
5. Patološki stadijum (pTNM)
 - Prisustvo ekstraprostatične ektenzije (fokalne ili ekstenzivne), navesti lokacije
 - Prisustvo invazije semenih vezikula
 - Prisustvo metastaza u limfnim čvorovima, broj dobijenih limfnih čvorova i pozitivnih limfnih čvorova

6. Hirurške margine

- Prisustvo karcinoma na margini
- Ako je prisutno označiti mesto/mesta ekstra i intra prostatične invazije

7. Drugo

- Ako postoji prisustvo angioinvazije
- Lokacija (mesto, zona) dominantnog tumora (opcionarno)
- Perineuralna invazija (opcionarno)
- Ako je prisutna navesti ekstra ili intra prostatičnu invaziju

Sledi skraćeni oblik preporuka za dijagnozu i stejdžing karcinoma prostate (Tabela 2).

Tabela 2: Vodiči za dijagnozu i stejdžing PCa		
	Dijagnoza Pca	GR
1.	Abnormalan nalaz DRE kao i povišena vrednost serumskog PSA mogu ukazati na PCa. Egzaktna vrednost PSA koja bi se smatrala normalnom još uvek nije definisana, međutim vrednosti < 2–3 ng/ml se primenjuju kod mlađih muškaraca	C
2.	Dijagnoza PCa zavisi od histološke (ili citološke) verifikacije	B
	Biopsija i dalji stejdžing su indikovani jedino ukoliko utiču na dalji tretman pacijenata	C

3.	Transrektalnim ultrazvukom (TRUS) vođena sistemska biopsija je preporučen metod u većini slučajeva suspektnog Pca. Minimum 10 bočno usmerenih uzoraka se preporučuje, sa više uzoraka iz prostate većeg volumena	B
	Biopsija tranzicione zone se ne preporučuje u prvom setu biopsija, s obzirom na malu stopu detekcije	C
	Ponovna biopsija je opravdana u slučajevima kada perzistiraju indikacije za PCa (abnormalni DRE, elevirane vrednosti PSA ili ukoliko je inicijalni histopatološki nalaz ukazivao na malignitet)	B
	Preporuke za dalje ponavljanje biopsija (tri i više) ne postoje, odluka mora da se donese za svakog pacijenta individualno	C
4.	Transrektalne peri-prostatične injekcije sa lokalnim anestetikom se mogu preporučiti pacijentima kojima je potrebno uraditi biopsiju prostate	A
Stejdžing PCa		
1.	Lokalni stejdžing (T-stejdžing) PCa se zasniva na DRE i MRI. Dalje informacije se dobijaju na osnovu broja pozitivnih uzoraka biopsije prostate, gradusa tumora i vrednosti PSA. Uprkos visoke specifičnosti u evaluaciji ekstrakapsularne ekstenzije (ECE) i zahvatanja semenih vezikula (SVI), TRUS je ograničen slabom kontrastnom rezolucijom, što rezultira niskom senzitivnošću	C

	što dovodi do „understage“ PCa. U poređenju sa DRE, TRUS i CT-om magnetna rezonanca (MRI) pokazuje visoku preciznost u detekciji T2, ECE i SVI (T3) kao i T4. Ipak, tačnost MRI, po literaturnim podacima, iznosi 50–92%. Dinamska kontrastna MRI (DCE-MRI) može biti od pomoći u dvosmislenim slučajevima.	
2.	Status limfnih žlezda (N) je jedino značajan kada se planira kurabilni tretman. Pacijenti sa T2 stadijumom ili nižim, PSA < 20 ng/ml i Gleason score ≤ 6 imaju manju od 10% verovatnoću od metastaza u limfnim žlezdam	B
	S obzirom na preoperativna imidžing ograničenja u detekciji malih metastaza (<5mm), disekcija pelvičnih limfnih žlezda (PLND) ostaje jedina pouzdana stejdžing metoda.	
	Histopatološka verifikacija metastaza u limfnim žlezdama predstavlja jedinu metodu koja ima visoku senzitivnost kada je u pitanju stejdžing limfnih žlezda u PCa.	C
3	Metastaze u kostima se najbolje dokazuju scintigrafijom skeleta. Scintigrafija kostiju ne mora biti indikovana u asimptomatskih pacijenata sa PSA<20 ng/ml sa srednje ili dobro diferentovanim tumorom	B
	U komplikovanim slučajevima, ¹¹ C-choline, ¹⁸ F-flouride PET-CT ili MR celog tela mogu biti od koristi.	C

Terapija karcinoma prostate

Pregled terapijskih opcija za pacijente sa karcinomom prostate je podeljen na osnovu stejdžinga i dijagnoze (Tabela 3). Obzirom na nedostatak randomizovanih kontrolisanih studija o karcinomu prostate ne može se favorizovati ni jedna terapijska opcija. Bez obzira na to na osnovu sadašnjih literalurnih saznanja napravljene su preporuke koje su prezentovane u tabeli 3.

Tabela 3: Vodiči za lečenje PCa

Stadijum	Lečenje	Komentar	GR
T1a	„Watchful waiting“	Standardna terapija za GS≤6 i 7 adenokarcinoma i < od 10 godina očekivanog života	B
	„Active surveillance“	U pacijenata sa > od 10 godina očekivanog života, ponovni stejdžing TRUS i biopsija se preporučuju	B
	Radikalna prostatektomija	Za mlađe pacijente sa dužim očekivanim vremenom života, posebno za GS≥7 adenokarcinom	B
	Radioterapija	Za mlađe pacijente sa dužim očekivanim vremenom života, sa slabo diferentovanim tumorom.	B

	Hormonska terapija	Nije opcija	A
	Kombinovana terapija	Nije opcija	C
T1b-T2b	„Active surveillance“	Terapijska opcija za pacijentesa cT1c-cT2a, PSA<10 ng/ml, GS≤ 6, ≤ 2 pozitivne biopsije, ≤ 50% zahvaćenost tumorom u svakoj biopsiji	B
		Pacijenti sa < od 10 godina očekivanog života	
		Pacijenti sa > od 10 godina očekivanog života, kada su obavješteni o nedostatku podataka o vremenu preživljavanja preko 10 godina	
		Pacijenti koji ne prihvataju lečenje	
T1a-T2c	Radikalna prostatektomija	Standardna procedura za pacijente sa očekivanim godinama života > od 10, koji su prihvatili lečenje i komplikacije	A
	Radioterapija	Za pacijente sa očekivanim godinama života > od 10, koji su prihvatili lečenje i komplikacije	B

		Pacijenti sa kontraindikacijama za hirurško lečenje	B
		Pacijenti koji nisu u kondiciji sa 5–10 godina očekivanog života i slabo diferentovanim karcinomom (kombinovana terapija se preporučuje)	B
	Brahiterapija	Niske doze brahiterapije se preporučuju za pacijente sa niskorizičnim PCa, volumenom prostate ≤ 50 ml i IPSS ≤ 12	B
	Hormonska terapija	Simptomatski pacijenti, kojima je potrebna palijacija simptoma, koji nisu u kondiciji za kurabilni tretman	C
		Anti andogeni se ne preporučuju	A
	Kombinovana terapija	Kod pacijenata sa visokim rizikom neoadjuvantna hormonska terapija i konkomitantna hormonska terapija + radioterapija povećavaju ukupno preživljavanje	A

T3-T4	„Watchful waiting“	Kod asimptomatskih pacijenata sa T3, dobro ili srednje diferentovanim tumorom, < od 10 godina očekivanog života, koji nisu u kondiciji za drugo lečenje	C
	Radikalna prostatektomija	Opcija za pacijente sa T3a, PSA < 20 ng/ml, GS ≤ 8, očekivana dužina života > od 10 godina	C
		Pacijenti moraju biti obavješteni da je radikalna prostatektomija udružena sa povećanim rizikom kada su u pitanju pozitivne hirurške margine, loš PH nalaz, pozitivne lgl, tako da adjuvantna i terapija spašavanja (salvage) kao što su radioterapija i androgena deprivacija mogu biti indikovane	
	Radioterapija	T3 sa 5–10 godina očekivanog trajanja života. Eskalacija doze od >74Gy daje benefit. Kombinacija sa hormonskom terapijom se preporučuje	A

	Hormonska terapija	Simptomatski pacijenti T3-T4, PSA > 25–50ng/ml. PSA „doubling time“ (DT) < 1 god.	A
	Kombinovana terapija	Kombinacija konkomitantne i adjuvantne hormonske terapije (3 godine) sa zračenjem poboljšava ukupno preživljavanje	A
		NHT (neoadjuvantan hormonski tretman) + radikalna prostatektomija: bez indikacija	B
N+, Mo	„Watchful waiting“	Asimptomatski pacijenti (PSA < 20–50 ng/ml), PSA DT > 12 meseci. Zateva ozbiljno praćenje	B
	Radikalna prostatektomija	Opcija za pacijente sa očekivanom dužinom života > od 10 godina, kao deo multimodalnog terapijskog pristupa	B
	Radioterapija	Opcija za pacijente sa očekivanom dužinom života > od 10 godina u kombinaciji sa adjuvantnom androgenom deprivacijom obavezno 3 god.	C

	Hormonska terapija	Standardna adjuvantna terapija nakon radioterapije ili radikalne prostatektomije kod pacijenata sa više od 1 pozitivne limfne žlezde. Primenjuje se kao monoterapija samo u pacijenata koji nisu u kondiciji za bilo koji drugi tretman	A
	Kombinovana terapija	Bez standardnih preporuka	B
M+	„Watchful waiting“	Bez standardnih preporuka	B
	Radikalna prostatektomija	Bez standardnih preporuka	C
	Radioterapija	Bez preporuka za kurabilni tretman. Opcija u tretmanu lokalnih simptoma, zajedno sa androgenom deprivacijom	C
	Hormonska terapija	Obavezna u simptomatskih pacijenata	A

Praćenje pacijenata sa karcinomom prostate

Određivanje nivoa PSA, istorije bolesti i digito-rektalnog pregleda procenjuje se praćenje pacijenata sa karcinomom prostate. Rutinske imaging procedure za stabilne pacijente nisu preporučljive i trebalo bi da se izvode samo u posebnim situacijama.

Tabela 4: Vodiči za praćenje pacijenata nakon tretmana sa kurabilnom namenom	
	GR
U asimptomatskih pacijenta, istorija bolesti, vrednosti PSA, DRE se preporučuju za rutinsko praćenje. Treba da se sprovede na 3, 6 i 12 meseci nakon tretmana, nakon toga svakih 6 meseci tokom 3 godine, nakon toga na godišnjem nivou.	B
Nakon RP, vrednosti PSA >0.2 ng/ml mogu ukazati na reziduum ili ponovno javljanje bolesti.	B
Nakon zračne terapije, povećanje PSA >2 ng/ml iznad „nadir (najniže)“ PSA, predstavlja najpouzdaniji znak perzistiranja ili ponovnog javljanja bolesti.	B
I palpabilni nodus i povećanje PSA mogu biti znaci lokalnog recidiva bolesti	B
Detekcija lokalnog recidiva TRUS ili biopsijom se samo preporučuju u slučajevima kada bi to uticalo na plan lečenja. U većini slučajeva TRUS i biopsija nisu neophodni pre druge linije terapije.	B

Metastaze se mogu detektovati CT/MRI karlice ili scintigrafijom kostiju. U asimptomatskih pacijenata ova snimanja se mogu zanemariti ukoliko je PSA < 20 ng/ml.	C
Rutinska scintigrafija kostiju i druge imidžing metode se ne preporučuju u asimptomatskih pacijenata. Ukoliko pacijent ima bol u kostima, scintigrafija skeleta se razmatra nezavisno vrednosti PSA	B

Tabela 5: Vodiči za praćenje pacijenata nakon hormonske terapije	
	GR
Treba učiniti prvo evaluaciju pacijenata nakon 3 i 6 meseci od inicijalnog tretmana. Minimum treba uraditi: DRE, serumski PSA, serumski testosteron, pažljiva evaluacija simptoma sa ciljem da se utvrdi odgovor na terapiju i neželjena dejstva.	B
Pacijenti kod kojih se sprovodi intermitentna androgena deprivacija, tokom terapijske pauze treba proveravati vrednosti PSA i testosterona u intervalima od 3 meseca	C
Praćenje treba da bude individualno za svakog pacijenta, s obzirom na simptome, prognostičke faktore i na sprovedenu terapiju.	C
U pacijenata sa M0 stadijumom bolesti i dobrim odgovorom na terapiju, kontrola treba da se sprovodi svakih 6 meseci (istorija, DRE, PSA).	C

U pacijenata sa M1 stadijumom bolesti i dobrim odgovorom na terapiju, kontrola treba da se sprovodi svakih 3– 6 meseci (istorija, DRE, PSA, serumski Hgb, kreatinin i alkalna fosfataza).	C
Pacijenti (posebno sa M1b) treba da se posavetuju o kliničkim znacima koji ukazuju na kompresiju kičmene moždine	A
U slučaju progresije bolesti i ukoliko pacijent ne odgovori na tretman, praćenje treba individualizovati.	C
Rutinski imidžing kod stabilnih pacijenata se ne preporučuje	B

Tretman i relaps nakon kurativne terapije

Neophodno je utvrditi razliku između verovatnoće javljanja isključivo lokalnog recidiva i udaljenog recidiva (+/- lokalni). Inicijalna patologija, vreme proteklo od primarne terapije do porasta PSA, brzina porasta PSA mogu doprineti razlikovanju lokalnog od udaljenog recidiva. Slabo diferentovani tumor, brz PSA relaps i kratko vreme do dupliranja PSA vrednosti (doubling time) su znaci koji govore u prilog udaljenog recidiva. Terapija se izvodi na osnovu pretpostavke mesta recidiva, pacijentovog opšteg stanja i iskustva terapeuta. Imidžing studije imaju ograničenu moć samo kod pacijenata sa ranim PSA relapsom.

Tabela 6: Vodiči za sekundarnu liniju terapije nakon kurativnog tretmana		GR
Mogući lokalni recidiv nakon radikalne prostatektomije	Ovi pacijenti mogu biti kandidati za „salvage“ radioterapiju. Minimum 64–66Gy pre porasta PSA iznad 0.5 ng/ml. Ostalim pacijentima je najbolja opcija aktivno praćenje sa mogućom hormonskom terapijom kasnije	B
Mogući lokalni recidiv nakon radioterapije	Selektovani pacijenti mogu biti kandidati za „salvage“ radikalnu prostatektomiju i moraju biti upoznati sa svim komplikacijama (inkontinencija, erektilna disfunkcija). „Salvage“ prostatektomija je moguća samo u iskusnim centrima.	C
	Krioablacija prostate predstavlja još jednu opciju kod pacijenata koji nisu pogodni za hirurško lečenje	
	Ostalim pacijentima je najbolja opcija aktivno praćenje sa mogućom hormonskom terapijom kasnije	

Moguće udaljene metastaze	Postoje dokazi koji ukazuju da rana hormonska terapija može biti od koristi i da odlaže vreme progresije udaljenih metastaza i postiže bolje preživljavanje za razliku od odložene. Lokalna terapija se ne preporučuje izuzev u palijativne svrhe	B
---------------------------	---	---

Tretman relapsa nakon hormonske terapije

Refraktorni karcinom prostate nakon kastracije (CRPCa) je obično onesposobljavajuća bolest, koja se često javlja kod starijih muškarca. Multidisciplinarni pristup zahteva uključivanje onkologa, radiologa, urologa, medicinske sestre, psihologa i socijalnog radnika. U većini slučajeva odluka da li lečiti pacijenta ili ne je stvar konzilijarne odluke za svakog pacijenta individualno.

Tabela 7: Vodiči za sekundarnu hormonsku terapiju u pacijenata sa HRPca		GR
Anti androgenu terapiju treba obustaviti ukoliko se dokaže porast PSA		B
Još uvek se ne mogu dati preporuke jer nema podataka iz randomizovanih kliničkih trajala. Međutim, Abirateron i MDV3100 mogu odgovoriti na ovo pitanje kada rezultati prospektivne randomizovane studije III faze budu gotovi		C

Komentar: Eventualni efekat prestanka davanja flutamida ili bicalutamida („anti-androgen withdrawal effect“) može se očekivati za 4–6 nedelja.

Tabela 8: Vodiči za citotoksičnu terapiju u pacijenata sa CRPCa	
	GR
Pacijenti sa CRPCa moraju biti tretirani multidisciplinarnim pristupom	
Kada je u pitanju ne-metastatski CRPC, citotoksična terapija se treba primeniti samo u kliničkim studijama	B
Treba dokumentovati porast PSA, u pacijenata kod kojih je došlo samo do porasta PSA, u dva uzastopna merenja	B
Pre tretmana, vrednosti serumskog testosterona treba da budu < 32 ng/dl	B
Pre tretmana, vrednosti serumskog PSA treba da budu > 2 ng/ml, kako bi se korektno interpretirala terapijska efikasnost	B
Svakog pacijenta treba upoznati sa benefitom i mogućim neželjenim efektima lečenja	C
U pacijenata sa metastatskim CRPCa koji su kandidati za citotoksičnu terapiju, Docetaxel 75 mg/m ² svake 3 nedelje predstavlja lek izbora, signifikantno produžava preživljavanje	A

Kod pacijenata sa simptomatskim metastazama kostiju i CRPCa, bilo docetaxel ili mitoxantrone sa prednisonom ili hidrokortizonom predstavlja terapijsku opciju. Ukoliko ne postoje kontraindikacije, docetaxel se preporučuje s obzirom na signifikantnu prednost u smanjenju bolova.	A
Kod pacijenata sa relapsom nakon docetaxela, na osnovu rezultata randomizovane studije III faze preporučuje se cabazitaxel i abirateron su druga terapijska linija	A
Druga linija terapije može biti docetaxel kod pacijenata koji su prethodno dobro reagovali, terapija je individualna. Kod pacijenata koji ne mogu da uzimaju cabazitaxel ili abirateron preporučuje se ponovna upotreba docetaxela	A

Tabela 9: Vodiči za palijativni tretman pacijenata sa CRPCa	
	GR
Pacijenti sa simptomatskim i ekstenzivnim koštanim metastazama nemaju benefit od medikamentozne terapije	A
Terapija ovih pacijenata mora da bude usmerena u smislu poboljšanja kvaliteta života i smanjenja bola	A
Efikasna medikamentozna terapija je ona sa najboljim uspehom i malim brojem neželjenih efekata	A

Bifosfonati (npr. Zoledronična kiselina) bi trebali da se primenjuju kod pacijenata sa koštanim metastazama u smislu prevencije koštanih komplikacija. Benefit tretmana treba uskladiti sa toksičnošću i takođe treba izbeći nekrozu vilice	A
Palijativni tretmani kao što su radionukleidna terapija, eksterna „beam“ radioterapija, adekvatno korišćenje analgetika treba primenjivati u ranom lečenju bolnih koštanih metastaza.	B
Spinalna hirurgija ili dekompresivna radioterapija su hitne hirurške metode koje treba primeniti kod kritičnih pacijenata sa neurološkim simptomima.	A

Sažetak

Karcinom prostate je kompleksna bolest kod koje je pre tretmana i praćenja neophodno sagledati sve aspekte stanje pacijenta.