

CANCERUL PROSTATEI

- ***Cancerul prostatei reprezinta una din cele mai frecvente neoplazii in tarile cu standard economic ridicat, riscul crescand progresiv cu varsta***
- ***Constituie a 4-a cauza de deces prin cancer***
- ***Actualmente a devansat cancerul pulmonar in Marea Britanie, S.U.A***

- ***Epidemiologie***
- ***>30000 cazuri noi/an si incidenta este in crestere***
- ***Riscul este de***
- ***1 din 14 barbati***
- ***Rar la barbatii sub 50 ani***
- ***85% din barbati sunt diagnosticati la 65 ani sau mai mult***

Anatomic

Prostata este o glanda a sistemului de reproducere masculin localizata intre vezica urinara si rect, si care inconjoara uretra

Fiziologic-

produce fluidul seminal.

- *Hiperplazia benigna de prostata*
- *Odata cu varsta, prostata poate creste in volum, blocand uretra sau vezica, ceea ce determina dificultate la urinat sau poate interfera cu functia sexuala*
- *Hiperplazia benigna de prostata poate fi corectata chirurgical*

EVOLUTIA NATURALA A CANCERULUI PROSTATEI

- ***Cele mai multe cancere se dezvoltă în zona periferică a glandei, în apropierea capsulei, boala fiind, în general, multifocală***

- **Invazia loco-regionala**

afecteaza uretra, trigonul si orificiile ureterale, veziculele seminale si mai rar rectul (datorita rezistentei fasciei Denonvilliers)

Dupa depasirea capsulei prostatei, procesul neoplazic progresa si se poate extinde la

- - **veziculele seminale**
- - **colul vezical**
- - **muschii ridicatori**

Pe cale sistematica procesul poate evolua:

-limfatic-invadand ganglionii:

- ***iliac extern***
- ***hipogastric***
- ***obturator***
- ***presacrat***

Pe cale sistematica procesul poate evolua:

- Hematogen cu metastazare

- ☐ ***osoasa***
- ☐ ***hepatica***
- ☐ ***pulmonara***

Factori de risc:

- varsta inaintata

- antecedente heredo-colaterale

(riscul creste de 2 ori la persoanele cu rude de gradul I cu carcinoma de prostata)

- A fost demonstrata o crestere de 2 pana la 5 ori a riscului, la barbatii cu antecedente familiale, fata de cei fara antecedente familiale.***
- Studiile de genetica sugereaza ca exista un locus al cancerului prostatic ereditar situat pe cromozomul 1q 24-25.***

Factori de risc:

- localizare geografica

(incidenta redusa in Asia, crescuta in Scandinavia si S.U.A.)

- rasa (in S.U.A. - incidenta la negri>albi>asiatici)

- alimentatia (consum crescut de grasimi animale)

***- activitatea sexuala excesiva si cu parteneri multiple creste
riscul de cancer prostatic***

***- infectii specifice si nespecifice: prostatita incorect tratata,
infectii virale (herpes si papiloma)***

Factori protectori:

vitamina E

vitamina D

Cancerul de prostata are o evolutie clinica lenta si fara manifestari imediate si sesizabile.

De aceea este foarte important, ca de la 50 de ani, barbatii sa mearga o data pe an la medic, pentru un tuseu rectal!

Initial exista o perioada asimptomatica indelungata in care diagnosticul se poate stabili ocazional in timpul unui tuseu rectal de rutina.

Se evidentiaza un nodul tumoral dur, localizat intr-un lob sau o zona mai putin densa fata de restul glandei, impunind efectuarea unei biopsii.

Diagnostic

Boala poate fi, uneori, asimptomatica, chiar in forma local avansata.

Simptomatologia posibila:

- jet urinar slab sau intrerupt***
- polakiurie***
- disurie sau senzatie de arsura la urinat***
- dureri hipogastrice***

Coexistenta unui carcinom de prostata cu un adenom face diagnosticul dificil, mai ales in cazul unui adenom cunoscut, dar agravarea fenomenelor obstructive genereaza suspiciunea aparitiei unui cancer de prostata.

Simptomatologie

- hematurie sau hemospermie
(sange in lichidul seminal)***
- durere persistenta lombara, in sold sau
pelvina***
- ejaculare dureroasa***
- erectii dureroase (priapism)***
- manifestari legate***

Durerea perineala poate fi prezenta in invazia uretrei, sau poate fi localizata hipogastric in forme cu extensie locala.

Initial, aceasta poate fi moderata, sub forma de jena perineala, care creste in intensitate, pe masura ce procesul tumoral se extinde dincolo de capsula.

Elementele esentiale pentru diagnosticul cancerului prostatei sunt:

- tuseul rectal pozitiv***
- valori crescute ale antigenului specific prostatic (PSA)***
- ecografia transrectala – utilizata pentru diagnosticul precoce (utila si in cursul procedurii de biopsiere)***
- simptomatologia de tract urinar inferior***
- examenul histopatologic rezultat in urma biopsiei prostatice***

PSA

PSA este o glicoproteina secretata de celulele epiteliale prostatice, fiind specifica tesutului prostatic.

Ea nu este specifica exclusiv pentru cancerul de prostata, nivele crescute aparind si in adenomul de prostata sau prostatitele acute bacteriene.

Biopsia transrectala

- presupune indepartarea de tesut prostatic prin introducerea acului, prin peretele rectal, in prostata, procedura uzuala, ghidata prin ultrasonografie transrectala

Microscopic

marea majoritate a cancerelor prostatice o reprezinta adenocarcinoamele cu punct de plecare acinii glandulari.

Pentru stabilirea gradului de diferentiere histologica se foloseste pe scara larga sistemul Gleason care ia in considerare: atipiile celulare, anomalile nucleare, raportul nucleu/citoplasma, etc.

Scorul Gleason cu limitele intre 2-10 este un sistem gradual de apreciere microscopica a agresivitatii procesului ce se coreleaza cu extensia tumorală.

- un scor Gleason scazut arata ca tesutul neoplazic are un aspect asemanator cu tesutul normal prostatic, tumora fiind localizata

- scor Gleason inalt corespunde unui aspect foarte diferit al tesutului neoplazic prostatic comparativ cu tesutul normal si se coreleaza cu un proces extins

***Anumiti factori influenteaza prognosticul si
optiunile terapeutice:***

- stadiul bolii***
- varsta pacientului si statusul sau biologic***
- scorul Gleason***
- nivelul PSA***

Stadializare

Dupa diagnosticarea bolii este necesara stabilirea extensiei reale a bolii neoplazice.

Acest proces este necesar pentru stabilirea indicatiei terapeutice si implica o serie de investigatii paraclinice:

- scintigrafia osoasa - investigatie necesara pentru aprecierea sistemului osos, acesta fiind sediul principal al metastazelor cancerului prostatei

- Rezonanta magnetica nucleara (RMN)

realizeaza imagini in detaliu ale sectiunilor realizate

- Tomografia computerizata (TC) – ce prezinta o serie de imagini ale sectiunilor realizate

Pentru detalii se poate folosi o substanta de contrast administrata i.v. sau p.o.

Invazia ganglionilor pelvini poate fi stabilita prin biopsie ganglionara laparoscopica sau prin chirurgie deschisa (limfadenectomie pelvina).

Stadializarea cancerului se bazeaza pe rezultatele explorarilor, inclusiv biopsia tumorii primare.

Stadiul I – tumora este limitata numai la prostata.

Ea nu poate fi decelat in cursul examinarii digitale rectale si nu este vizibila imagistic.

De obicei este decelata intamplator cu ocazia unei interventii chirurgicale efectuate pentru o alta patologie, cum ar fi hiperplazia benigna prostatica.

Scorul Gleason este scazut.

Stadiul III – procesul s-a extins in afara limitelor prostatei, la tesuturile de vecinatate - cum ar fi veziculele seminale.

Stadiul IV

- cancerul a metastazat in ganglionii limfatici din apropiere sau s-a extins in alte organe: vezica urinara, rect, sau la distanta de prostata: oase, ficat sau plaman.

Metastazarea osoasa este cea mai frecventa.

Scorul Gleason este crescut.

Stadiul I Tis-1a NO MO G1

Stadiul II T1a NO MO G2-4

T1b-c NO MO orice G

T2 NO MO orice G

Stadiul III T3 NO MO orice G

Stadiul IV T4 NO MO orice G

oriceT N1 MO orice G

orice T orice N M1 orice G

Prognostic

Factorii de prognostic sunt:

- varsta***
- stadiul bolii, scorul Gleason***
- valoarea PSA si a fosfatazei acide serice***

PRINCIPII DE TRATAMENT

Tratamentul cancerului prostatei include mai multe metode, unele tratamente standard

- ☐ ***chirurgie***
- ☐ ***radioterapie***
- ☐ ***hormonoterapie***
- ☐ ***chimioterapie***
- ☐ ***altele testate in trialuri clinice***

Expectativa

(Urmarire fara tratament) - reprezinta o monitorizare atenta a pacientului, fara a se administra nici un tratament pana la aparitia simptomatologiei.

Asa se procedeaza, de obicei, la pacientii varstnici cu alte probleme medicale preexistente, avand un stadiu incipient al afectiunii oncologice.

Chirurgia

Pacientii cu un status de performanta bun beneficiaza de obicei de chirurgie ca tratament standard pentru cancerul prostatei.

Sunt utilizate urmatoarele tipuri de interventii chirurgicale:

- indeparteaza prostate, tesuturile din jur si veziculele seminale***

Exista 2 tipuri de prostatectomie radicala:

- prostatectomia retropubiana - procedura chirurgicala care indeparteaza prostata si in acelasi timp si ganglionii limfatici de vecinatate, printr-o incizie in peretele abdominal.***

- prostatectomia perineala - o procedura chirurgicala de indepartare a prostatei printr-o incizie la nivelul perineului. Ganglionii limfatici pot fi indepartati, insa, printr-o incizie separata la nivel abdominal.

Limfadenectomia pelvina - procedura chirurgicala de indepartare a ganglionilor pelvini.

Daca la examenul histopatologic se constata invazia ganglionara, nu se va practica prostatectomia, fiind recomandate alte tratamente.

Impotenta (35-60%), incontinenta urinara(>30%) sau rectala (10-20%) reprezinta complicatiile chirurgiei.

In unele situatii, operatorul poate utiliza o tehnica cunoscuta ca “interventie de salvare” a nervilor care controleaza erectia.

Pacientii cu tumori mari sau foarte apropiate de acesti nervi nu pot beneficia de acest tip de chirurgie.

Rezectia transuretrala a prostate (TURP):

- procedura chirurgicala de indepartare a tesutului prostatic care blocheaza uretra utilizand un rezectoscop introdus in uretra***
- aceasta metoda se poate indica la pacientii care nu pot beneficia de prostatectomie radicala datorita varstei sau patologiei asociate***

Radioterapia:

se utilizeaza doua tipuri de iradiere:

***- Radioterapia externa - utilizata pentru
tratamentul formelor localizate de cancer
prostatic (T1, T2 si chiar T3)***

***Se utilizeaza o tehnica de iradiere pe 4 campuri
care protejeaza tesuturile normale.***

***Controlul local al tumorii este obtinut in 80-90%
din cazuri.***

***In ceea ce priveste supravietuirea la 5-10 ani,
rezultatele sunt comparabile cu prostatectomia
radicala.***

Radioterapia externa conformationala

- ***creaza o prezentare tridimensionala a structurilor tinta, permitand o structurare tinta a unui volum destinat unor doze de iradiere mai mari comparativ cu radioterapia clasica (DT pana la 80 Gy).***

Brahiterapia interstitiala (iradierea interna) – utilizeaza un izotop radioactive (palladium,iridium,iod) plasat direct sau in vecinatatea imediata a procesului tumoral (ace,cateter,etc.)

- ***indicatia: pacientii cu tumori T1-T2, PSA<10ng/ml, scor Gleason<6.***

- boost dupa radioterapia externa - implante de iridiu pe cale perineala*
- terapie unica prin implante de Pa103 sau I 125 in prostata cu doza locala crescuta*

Radioterapia paleativa

- indicata in metastazele osoase in scop antialgic*
- in fenomenele de compresiune sau in fracturile patologice*

Doza este 20-30Gy/volum tinta

Efectele secundare ale radioterapiei:

- imediate: cistite, enterite, rectite***
- tardive: impotenta, incontinenta urinara, motilitate intestinala crescuta, stricturi uretrale***

HORMONOTERAPIA

Cancerul prostate, fiind hormono-dependent, hormonoterapia reprezinta tratamentul de electie in toate stadiile de boala.

Hormonoterapia utilizata in tratamentul cancerului prostatei poate include:

Analogii de hormoni gonadotropici hipofizari - regleaza eliberarea hormonului luteinizant (LH), prevenind producerea testiculara de testosteron:

- Leuprolid acetat (Lucrin 7,5mg s.c. lunar)***
- Goserelin acetat (Zoladex 3,6mg s.c. lunar)***
- Triptorelin (Diphereline 3,75 mg i.m. lunar)***
- Buserelin***

Antiandrogenii

- **pot bloca actiunea androgenilor prin blocarea receptorului pentru testosteron, impiedicand patrunderea dihidrotestosteronului in nucleul celulei neoplazice prostatice**
- **nesteroidieni - fara actiune gonadica, actionand mai mult periferic decat testicular sau la nivel de suprarenala**
 - **Flutamid (250 mg x 3/zi) – eficacitate identica cu a dietilstilbestrolului (DES)**
 - **Nilutamid (Anandron – 50 mg x 3/zi)**
- **sterodieni - cu actiune predominant antiandrogenica:**
 - Ciproteron acetat (Androcur)**
 - Bicalutamid (Casodex)**
 - Megestrol acetat (Megace)**

- Medicatie care intervine in procesul de steroidogeneza, prevenind sinteza de androgeni la nivelul suprarenalei:

- Ketoconazol (Nizoral) 200mgx3/zi p.o.+cortizon 20mg/zi

- Aminoglutetimid 250mgx2/zi +cortizon 20mg/zi

ORHIDECTOMIA

Procedura chirurgicala de indepartare a unuia/ambelor testicule, sursa principala de hormoni masculini, in vederea scaderii productiei hormonale

Blocajul androgenic total:

la pacientii tratati cu analogi LH-RH sau prin castrare chirurgicala, asocierea unui antiandrogen (ciproteron acetat sau Flutamid) - determina raspuns la cca.35-40% din cazuri.

Este indicat ca terapie de linia a II-a la pacientii cu status de performanta bun.

Efectele secundare ale terapiei hormonale:

- ***impotenta***
- ***retentie hidrosalina***
- ***bufeuri***
- ***fragilitate osoasa - osteoporoza***
- ***efecte cardio-vasculare***
- ***ginecomastie***

CHIMIOTERAPIA

- ***Este tratamentul sistemic care utilizeaza medicatia citostatica, al carei efect este stoparea cresterii celulelor neoplazice, fie prin distrugerea lor, fie prin blocarea multiplicarii acestora.***

Docetaxel + Prednison 10 mg/zi

-Linia a II-a - Cabazitaxel

Strategia terapeutica in cancerul prostatei

Stadiul I

- Expectativa (urmarire fara tratament)***
- Prostatectomie radicala, de obicei cu limfadenectomie pelvina cu/fara radioterapie postchirurgicala***
- Radioterapie externa***
- Brahiterapie***
- in trial clinic - ultrasunete de mare intensitate***

Stadiul II

- tratamentul poate include:

- Prostatectomie radicala, de obicei cu limfadenectomie pelvina, cu/fara radioterapie postoperatorie

- Radioterapie externa cu/fara hormonoterapie

- brahiterapie

- in trial clinic - ultrasunete + criochirurgie

- in trial clinic - hormonoterapie urmata de prostatectomie radicala

Stadiul III

- Radioterapie externa cu /fara hormonoterapie***
- Hormonoterapie***
- Prostatectomie radicala, de obicei cu limfadenectomie pelvina, cu/fara radioterapie postoperatorie***
- Radioterapie, hormonoterapie/rezectie transuretrala ca terapie paliativa pentru rezolvarea simptomatologiei***

Stadiul IV

- ***Hormonoterapia***
 - ***linia I-a de tratament hormonal: privarea androgenica - orhidectomie/analogi LH-RH***
 - ***linia a II-a - antiandrogenii (ciproteron acetat, flutamid, bicalutamid)***
 - ***linia a III-a - Abiraterone, Enzalutamide***
- ***Tratamentul bolii hormonorezistente:***
 - ***chimioterapie - Docetaxel, Cabazitaxel***
 - ***corticosteroizi***
 - ***vaccinoterapie - Sipuleucel***
 - ***imunoterapie - Ipilimumab***

Stadiul IV

- ***Radioterapie externa cu/fara hormonoterapie***
- ***Radioterapie sau rezectie transuretrala paleativa***
- ***Acid zoledronic - in metastazele osoase***
- ***Tratamentul durerii***

Urmărirea post-terapeutică:

- după tratamentul loco-regional cu intenție curativă:

- evaluarea valorii PSA***

- ex.clinic (tuseu rectal) la 3, 6 și 12 luni de la terminarea tratamentului, ulterior la 6 luni până la 3 ani, apoi anual***

- după tratamentul hormonal:

- determinarea valorii PSA***

- ex.clinic (tuseu rectal)***