

Cancerul prostatei

- 1. Epidemiologie**
- 2. Istorie naturală**
- 3. Clasificare TNM si histopatologica**
- 4. Simptomatologie si diagnostic**
- 5. Indicație terapeutică si principalele asocieri de chimioterapie**

1. Epidemiologie

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. Se estimeaza ca in 2017 au fost 26700 decese datorate cancerului de prostata, 8% din decesele cauzate de cancer la barbati.

>30000 cazuri noi/an si incidenta este in crestere;

Riscul este de 1 din 14 barbati.

Rar la barbati sub 50 ani. 85% din barbati sunt diagnosticati la 65 ani sau mai mult.

Factorii de risc pentru CP sunt:

- Vârsta înaintată
- Istoricul familial (riscul crește de 2 ori la persoanele cu rude de gradul I cu CP)
- Rasa (în S.U.A., incidența la negri > albi > asiatici)
- Localizare geografică (incidență redusă în Asia, crescută în Scandinavia și S.U.A)
- Alimentația (consumul crescut de grăsimi animale) – posibil, dar nu definitiv

Factori protectori: vitamina E, vitamina D.

2. Istorie naturala

Cele mai multe cancere se dezvoltă in zona periferica a glandei, in apropierea capsulei, boala fiind , in general, multifocala.

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 progreseaza si se poate extinde la: veziculele seminale, colul vezical, muschii ridicatori.

Pe cale sistemica procesul poate evolua:

- Limfatic, invadand ganglionii: iliac extern, hipogastric, obturator, presacrat;
- hematogen cu metastazare osoasa, hepatica, pulmonara.

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

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.

3. Clasificare TNM si histopatologica

Adenocarcinoamele reprezintă marea majoritate (95%) a neoplasmelor prostatice. 70% din adenocarcinoamele prostatice apar în zona periferică, 20% în cea tranzițională și 10% în zona centrală. Alte tipuri celulare rare de CP includ: adenocarcinoame ductale (în majoritatea ductelor, se proiectează în uretră), carcinoame tranziționale (în interiorul ductelor, cu extensie minimă la acini), sarcoame și carcinoame cu celule mici.

Table 1.
TNM Staging System For Prostate Cancer
Primary Tumor (T)

Clinical	
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Clinically inapparent tumor neither palpable nor visible by imaging
T1a	Tumor incidental histologic finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumor incidental histologic finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumor identified by needle biopsy (e.g., because of elevated PSA)
T2	Tumor confined within prostate*
T2a	Tumor involves one-half of one lobe or less
T2b	Tumor involves more than one-half of one lobe but not both lobes
T2c	Tumor involves both lobes
T3	Tumor extends through the prostatic capsule**
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumor invades the seminal vesicle(s)
T4	Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: bladder, levator muscles, and/or pelvic wall.

*Note: Tumor found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or reliably visible by imaging, is classified as T1c.

**Note: Invasion into the prostatic apex or into (but not beyond) the prostatic capsule is not classified as T3, but as T2.

Used with the permission of the American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois. The original and primary source for this information is the AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010), published by Springer Science+Business Media, LLC (SBM). (For complete information and data supporting the staging tables, visit www.springer.com.) Any citation or quotation of this material must be credited to the AJCC as its primary source. The inclusion of this information herein does not authorize any reuse or further distribution without the expressed, written permission of Springer SBM, on behalf of the AJCC.

Pathologic(pT)*

pT2	Organ confined
pT2a	Unilateral, involving one-half of one side or less
pT2b	Unilateral, involving more than one-half of one side but not both sides
pT2c	Bilateral disease
pT3	Extraprostatic extension
pT3a	Extraprostatic extension or microscopic invasion of the bladder neck**
pT3b	Seminal vesicle invasion
pT4	Invasion of bladder, rectum

*Note: There is no pathologic T1 classification.

**Note: Positive surgical margin should be indicated by an R1 descriptor (residual microscopic disease).

Regional Lymph Nodes (N)

Clinical	
NX	Regional lymph nodes were not assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph node(s)

Pathologic

PNX	Regional nodes not sampled
pN0	No positive regional nodes
pN1	Metastases in regional nodes(s)

Distant Metastasis (M)*

M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s) with or without bone disease

*Note: When more than one site of metastasis is present, the most advanced category is used. pM1c is most advanced.

ANATOMIC STAGE/PROGNOSTIC GROUPS *

Group	T	N	M	PSA	Gleason
I	T1a-c	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <10	Gleason ≤6
	T1-2a	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA <20	Gleason 7
	T1a-c	N0	M0	PSA ≥10 <20	Gleason ≤6
	T2a	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA <20	Gleason ≤7
	T2b	N0	M0	PSA X	Gleason X
IIB	T2c	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA ≥20	Any Gleason
	T1-2	N0	M0	Any PSA	Gleason ≥8
III	T3a-b	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
IV	T4	N0	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	N1	M0	Any PSA	Any Gleason
	Any T	Any N	M1	Any PSA	Any Gleason

*Note: When either PSA or Gleason is not available, grouping should be determined by T stage and/or either PSA or Gleason as available.

Histopathologic Type

This classification applies to adenocarcinomas and squamous carcinomas, but not to sarcoma or transitional cell carcinoma of the prostate. Adjectives used to describe variants of prostate adenocarcinomas include mucinous, signet ring cell, ductal, adenosquamous and neuroendocrine small cell carcinoma. Transitional cell (urothelial) carcinoma of the prostate is classified as a urethral tumor. There should be histologic confirmation of the disease.

Histopathologic Grade (G)

Gleason score is recommended because as the grading system of choice, it takes into account the inherent morphologic heterogeneity of prostate cancer, and several studies have clearly established its prognostic value. A primary and a secondary pattern (the range of each is 1–5) are assigned and then summed to yield a total score. Scores of 2–10 are thus theoretically possible. The vast majority of newly diagnosed needle biopsy detected prostate cancers are graded Gleason score 6 or above. (If a single pattern of disease is seen, it should be reported as both grades. For example, if a single focus of Gleason pattern 3 disease is seen, it is reported as Gleason score 3 + 3 = 6.) In a radical prostatectomy, if a tertiary pattern is present, it is commented upon but not reflected in the Gleason score. It is recommended that radical prostatectomy specimens should be processed in an organized fashion where a determination can be made of a dominant nodule or separate tumor nodules. If a dominant nodule/s is present, the Gleason score of this nodule should be separately mentioned as this nodule is often the focus with highest grade and/or stage of disease.

Gleason X**Gleason ≤6****Gleason 7****Gleason 8-10****Gleason score cannot be processed**

Well differentiated (slight anaplasia)

Moderately differentiated (moderate anaplasia)

Poorly differentiated/undifferentiated (marked anaplasia)

4. Simptomatologie + Diagnostic.

Boala poate fi, uneori, asimptomatică, chiar în formă local avansată.

Simptomatologia posibilă :

- jet urinar slab sau întrerupt
- polakiurie
- disurie, sau senzație de arsură la urinat
- dureri hipogastrice
- hematurie sau hemospermie (sange în lichidul seminal)
- durere persistentă lombară, în sold sau pelvină
- ejaculare dureroasă

Durerea perineală poate fi prezentă în invazia uretrei, sau poate fi localizată hipogastric în formele cu extensie locală.

Inițial, aceasta poate fi moderată, sub formă de jena perineală, care crește în intensitate, pe măsura ce procesul tumoral se extinde dincolo de capsulă.

Elementele esențiale pentru diagnosticul cancerului prostatei sunt:

- tuseul rectal pozitiv
- valori crescute ale antigenului specific prostatic (PSA)
- ecografia transrectală –utilizată pentru diagnosticul precoce (utilă și în cursul procedurii de biopsie)

- simptomatologia de tract urinar inferior
- examenul histopatologic rezultat in urma biopsiei prostatice

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.

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 ultrasonografia 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, anomaliile 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; un 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

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

CT/RMN abdomen si pelvis.

5. Indicație terapeutică și principalele asocieri de CHT/HT

T1-T2 – prezintă mai multe opțiuni de abordare:

- Gleason ≤6, PSA < 10ng/ml -> Supraveghere activă (PSA la 6 luni, tuseu rectal anual, repetarea biopsiei prostatice anual);
- RT externă sau brahiterapie (procedura care implică implantarea acestor "seminte" radioactive, de mărimea unui bob de orez în tumora din prostată);
- Prostatectomie radicală ± limfadenectomie loco-regională;

Dacă PSA nu s-a normalizat după RT sau intervenție chirurgicală, sau este în creștere: terapie de deprivare androgenică – castrare chirurgicală (orhidectomie) sau medicamentoasă (analog LH-RH) ± antiandrogen (Bicalutamida).

Pacient orhidectomizat Bicalutamida 150mg/zi.

Pacient neorhidectomizat Bicalutamida 50mg/zi + analog LH-RH.

T3

RT externă sau brahiterapie (procedura care implică implantarea acestor "seminte" radioactive, de mărimea unui bob de orez în tumora din prostată) + ADT 2-3 ani.

Prostatectomie radicală + limfadenectomie loco-regională ± RT + ADT 2-3 ani.

T4

TURP pentru dezobstrucție în caz de simptomatologie de tract urinar inferior.

Este de preferat RT externă + brahiterapie (prostatectomie radicală doar la un număr mic de pacienți este posibilă) + ADT.

M1 de novo - ADT (agonist LH-RH + bicalutamida) + bifosfonati (ac zoledronic, denosumab) în caz de metastaze osoase.

M1 CRPC – după terapie cu Bicalutamida:

Abiraterona (inhibă CYP17 hidroxilază – este necesară sinteza hormonilor androgeni la nivel tumoral) 1000mg/zi doză unică + Prednison 10mg/zi + agonist LH-RH.

Docetaxel – 80-100mg/m²/zi la 21 zile + Prednison 10mg/zi PO zilnic.

Enzalutamida.

Cabazitaxel + prednison.