

Ghid

pentru cancerul de prostată

Publicat în Monitorul Oficial, Partea I nr. 608bis din 03/09/2009, Actul a intrat în vigoare la data de 03 septembrie 2009

RESPONSABIL: Prof. Dr. Ioanel Sinescu, Președinte Comisia de Urologie a Ministerului Sănătății

Acest ghid reprezintă varianta concisă a Ghidului 2009 (ISBN 978-90-79754-09-0) editat de Asociația Europeană de Urologie (EAU) pentru cancerul de prostată.

Grupul de Coordonare a elaborării ghidurilor a fost format din Consiliul Director al Asociației Române de Urologie (ARU): Președinte: prof. dr. I. Sinescu, Vicepreședinți: dr. Paul Geavlete, dr. G. Bumbu, dr. I. Ioiart, Secretar General: dr. Radu. Constantiniu, Trezorer: dr. Valeriu Ambert, Membri: Dr. R. Boja, Dr. V. Bucuraș, Dr. I. Coman, Dr. N. Dobromir, Dr. G. Gluck, Dr. N. Grigore, Dr. M Hârza, Dr. M. Manu, Dr. F. Miclea, Dr. D. Mischianu, Dr. G. Mitroi, Dr. C. Novac, Dr. I. Scârneciu, Dr. I. Secișan, Dr. C. Surcel

1. INTRODUCERE

Cancerul de prostată este considerat în prezent una dintre principalele probleme de sănătate care afectează populația masculină. Boala este responsabilă de 9% din decesele prin cancer la bărbați.

Odată cu înaintarea în vârstă a bărbaților se observă o creștere atât a incidenței cât și a mortalității prin cancer de prostată. Factorii de risc în apariția bolii sunt considerați vârsta (incidența este direct proporțională cu vârsta), ereditatea, (incidența crește cu 3-11 ori la cei cu AHC de CaP) și factori externi (rasă, dietă bogată în grăsimi animale, expunere la metale grele etc.)

Introducerea unui test sangvin eficient, antigenul prostatic specific (PSA), a făcut posibilă diagnosticarea unui număr din ce în ce mai mare de pacienți aflați într-un stadiu precoce de boală, în care pacienții pot beneficia de un tratament cu potențial curativ. De asemenea este acceptat astăzi și faptul că, la același stadiu, CaP poate beneficia de diferite strategii terapeutice, în funcție de speranța de viață a pacientului. Acestea și multe alte probleme referitoare la maladie sunt subiectul prezentului ghid.

2. STADIALIZARE

Se folosește sistemul de stadializare - TNM (UICC 2002):

T - tumora primară TX - tumora primară nu poate fi evaluată. T0 - fără evidențe de tumoră primară. T1 - tumoră clinic inaparentă, nepalpabilă sau identificabilă prin tehnici imagistice. T1a - tumoră identificată histologic în mai puțin de 5% din țesutul obținut prin rezecție transuretrală. T1b - tumoră identificată histologic în mai mult de 5% din țesutul obținut prin rezecție transuretrală. T1c - tumoră identificată prin puncție biopsie prostatică (de exemplu din cauza unui nivel ridicat de PSA). T2 - tumora localizată la nivelul prostatei ¹ T2a - tumora afectează mai puțin de 1 dintr-un lob. T2b - tumora afectează mai mult de 1 dintr-un lob, dar nu ambii lobi. T2c - tumora afectează ambii lobi. T3 - tumoră cu extensie extracapsulară ² T3a - extensie extracapsulară (uni- sau bilaterală). T3b - tumora invadează veziculele seminale. T4 - tumora este fixată sau invadează structurile învecinate altele decât veziculele seminale: colul vezical, sfincterul extern, rectul, mușchiul ridicător anal și/sau peretele pelvin.
N - limfoganglioni regionali ³ Nx - limfoganglionii regionali nu pot fi evaluați. N0 - fără metastaze în limfoganglionii regionali. N1 - cu metastaze în limfoganglionii regionali.
M - metastaze la distanță ⁴ Mx - metastazele la distanță nu pot fi evaluate. M0 - fără metastaze la distanță. M1 - metastaze la distanță. M1a - limfoganglioni non-regionali. M1b - oase. M1c - alte localizări cu/fără afectare osoasă.

¹ - Tumora identificată în unul sau ambii lobi prin puncție biopsie, dar nepalpabilă sau identificabilă prin tehnici imagistice se clasifică T1c.

² - Invazia în apexul prostatei sau în capsula prostatei (dar nu dincolo de ea) nu se clasifică T3, ci T2.

³ - Limfoganglionii regionali sunt ganglionii pelvini adevărați, care sunt în esență ganglionii pelvini situați sub bifurcația arterelor iliace comune. Lateralitatea nu afectează clasificarea limfoganglionară N.

⁴ - Când există mai mult de un sediu cu metastază, se folosește categoria cea mai avansată.

Sistemul de grading Gleason

Cel mai comun sistem de grading pentru adenocarcinomul prostatei este reprezentat de sistemul Gleason.

Acest sistem descrie "pattern"-uri de creștere tumorală (gradat de la 1 - 5). Gradul 1 se referă la cel mai puțin agresiv pattern de creștere (bine diferențiat) și gradul 5 la cel mai agresiv pattern (slab diferențiat). Cele mai comune pattern-uri sunt adunate obținând scorul Gleason (2-10). Cel mai extins "pattern" de creștere trebuie menționat primul (ex. Gleason 3+4=7). Pentru a fi luat în considerare, "pattern-ul" (gradul) trebuie să ocupe mai mult de 5% din specimenul de biopsie. Pentru a putea evalua scorul Gleason este necesar material de biopsie (puncția biopsie sau specimenul operator), preparatele citologice neputând fi folosite.

Diagnostic și stadializare

Alegerea procedurilor suplimentare pentru diagnostic sau de stadializare este ghidată în funcție de opțiunea de tratament necesară pacientului, luând în considerare vârsta și comorbiditățile. Procedurile care nu vor afecta decizia terapeutică pot fi de obicei evitate.

3. GHIDURILE DE DIAGNOSTIC ȘI STADIALIZARE

1. Tușeul rectal anormal sau creșterea nivelului PSA pot indica existența cancerului de prostată. Limita maximă a normalului PSA-ului nu a fost încă determinată dar valori < 2,5-3 ng/ml sunt cel mai des folosite pentru pacienții tineri (recomandare de gradul C).

2. Diagnosticul cancerului de prostată depinde de confirmarea histopatologică (sau citologică) (recomandare de gradul B). Biopsia și alte investigații de stadializare ulterioare sunt indicate doar dacă afectează tratamentul pacientului (recomandare de gradul C).

3. Puncția biopsie prostatică transrectală ecoghidată este metoda diagnostică recomandată în majoritatea cazurilor în care se suspicionează cancerul de prostată. Se recomandă minimum 6-10 puncții biopsii sistematice direcționate lateral, pentru prostate mici sau medii și mai multe biopsii (11-35) în prostatele mari (recomandare de gradul B).

- Biopsierea zonei tranzitionale nu se recomandă în primul set de biopsii datorită unei rate de detecție scăzută, incidența CaP fiind < 2% (recomandare de gradul C).

- Repetarea setului de biopsii este necesară în cazurile cu o indicație persistentă de biopsie prostatică (tușeul rectal anormal, nivel PSA ridicat sau elemente histopatologice sugestive de malignitate la primul set de biopsii cum ar fi HPIN (neoplazie intraepitelială prostatică de înalt grad) și ASAP (atrofie specifică acinară prostatică)). Procedând astfel, rata de detectare a CaP crește cu 10-35% (recomandare de gradul B).

- Recomandări generale pentru mai multe (trei sau patru) seturi de biopsie nu pot fi făcute; decizia se va lua numai pe baza particularităților pacientului (recomandare de gradul C).

4. Injectarea transrectală periprostatică cu un anesteziec local poate oferi analgezie eficientă pacienților la care urmează să se efectueze puncție biopsie prostatică (recomandare de gradul A).

5. Stadiul local (T) al cancerului de prostată se poate aprecia pe baza modificărilor găsite la tușeul rectal ± RMN.

Informații suplimentare pot fi oferite de numărul și locurile puncțiilor prostatice pozitive, gradul tumoral și nivelul PSA-ului seric (recomandare gradul C).

6. Statusul limfoganglionilor (N) este important doar dacă se planifică un tratament cu intenție curativă. Pacienții cu stadiul ≤ T2, PSA < 20 ng/ml și un scor Gleason ≤ 6 au o probabilitate mai mică de 10% să prezinte metastaze ganglionare, evaluarea limfoganglionară putând fi omisă. Stadializarea limfoganglionară cea mai precisă este oferită de limfadenectomia operatorie clasică sau laparoscopică (recomandare de gradul B).

7. Metastazele osoase (M) pot fi cel mai bine evaluate prin scintigrafie osoasă. Aceasta poate să nu fie indicată la pacienții asimptomatici dacă nivelul de PSA este ≤ 20 ng/ml, în prezența tumorilor bine și moderat diferențiate. Ea este întotdeauna indicată la bolnavii simptomatici (dureri osoase) indiferent de valoarea PSA-ului (recomandare de gradul B).

4. TRATAMENTUL CANCERULUI DE PROSTATĂ

Acest rezumat este o prezentare a opțiunilor terapeutice la pacienții cu cancer de prostată. Este imposibil de stabilit, de obicei, dacă o terapie este superioară alteia datorită lipsei studiilor randomizate în acest domeniu. Oricum, bazându-ne pe datele din literatură, pot fi făcute unele recomandări.

Ghidurile pentru tratamentul primar al cancerului de prostată

Stadiu	Tratament	Comentarii
T1a	Watchful waiting	Tratamentul standard pentru tumorile bine și moderat diferențiate și cu speranță de viață sub 10 ani. La pacienții cu o speranță de viață > 10 ani este recomandată restadializarea cu ecografie transrectală (TRUS) și biopsie.
	Prostatectomia radicală	Opțiune la pacienții tineri cu o speranță de viață bună, în special în cazul tumorilor slab diferențiate (recomandare de gradul B).
	Radioterapia	Opțiune la pacienții tineri cu o speranță de viață bună, în

		special în cazul tumorilor slab diferențiate. Risc de complicații mai mare după TURP, în special pentru iradierea interstițială (recomandare de gradul B).
	Hormonal	Nu este o opțiune (recomandare de gradul A).
	Tratament combinat	Nu este o opțiune (recomandare de gradul C)
T1b-T2b	Watchful waiting	La pacienții asimptomatici cu tumori bine și moderat diferențiate și cu speranță de viață sub 10 ani. În cazul pacienților care nu acceptă complicațiile tratamentului (recomandare de gradul B).
	Prostatectomia radicală	Tratamentul standard pentru pacienții cu o speranță de viață peste 10 ani, care acceptă complicațiile tratamentului (recomandare de gradul A)
	Radioterapia	Pacienții cu o speranță de viață peste 10 ani, care acceptă complicațiile tratamentului. Pacienții cu contraindicație chirurgicală. Pacienți cu speranță de viață de 5-10 ani și tumori slab diferențiate (tratamentul combinat este recomandat; vezi mai jos) (recomandare de gradul B).
	Hormonal	Pacienți simptomatici care necesită tratamentul paleativ al simptomelor și care nu au indicație pentru tratament curativ.
	Tratament combinat	Terapie neoadjuvantă (NHT) + prostatectomie radicală: fără beneficiu dovedit (recomandare de grad A). Terapie adjuvantă (NHT) + radioterapie: control local mai bun. Fără beneficiu dovedit în supraviețuire (recomandare de gradul B). Tratament hormonal (2-3 ani) + radioterapie: mai bun decât radioterapia pentru tumori slab diferențiate (recomandare de gradul A).
T3-T4	Watchful waiting	Opțiune terapeutică la pacienții asimptomatici în stadiul T3, cu tumori bine sau moderat diferențiate și speranță de viață sub 10 ani (recomandare de gradul C).
	Prostatectomia radicală	Opțiune terapeutică la pacienți selectați, în stadiul T3a cu speranță de viață peste 10 ani (recomandare de gradul C).
	Radioterapia	Opțiune terapeutică la pacienții în stadiul T3 cu speranță de viață peste 5-10 ani. Creșterea dozei peste 70 Gy pare să aducă beneficii. Dacă acesta nu este disponibilă, poate fi recomandată combinația cu tratamentul hormonal (recomandare de gradul A).
	Hormonal	Pacienți simptomatici, cu boala extensivă T3-T4 și PSA cu valori mari (> 25 ng/ml). Mai bun decât watchful waiting (recomandare de gradul A).
	Tratament combinat	Asocierea radioterapie + tratament hormonal pare superioară radioterapiei (recomandare de gradul A). Terapia neoadjuvantă (NHT) + prostatectomie radicală: fără beneficiu dovedit (recomandare de gradul B).
N+, M0	Watchful waiting	Pacienți asimptomatici. Opțiunea pacientului. Poate avea o influență negativă asupra supraviețuirii (recomandare de gradul C).
	Prostatectomia radicală	Nu este o opțiune standard (recomandare de gradul C).
	Radioterapia	Nu este o opțiune standard (recomandare de gradul C).
	Hormonal	Terapia standard (recomandare de gradul A).
	Tratament combinat	Nu este opțiune standard. Depinde de opțiunea pacientului (recomandare de gradul B).
M+	Watchful waiting	Nu este opțiune standard. Poate determina reducerea supraviețuirii și mai multe complicații decât cu terapie

		hormonală imediată (recomandare de gradul B).
	Prostatectomia radicală	Nu este o opțiune (recomandare de gradul C).
	Radioterapia	Nu este o opțiune (recomandare de gradul C).
	Hormonal	Terapia standard. Pacienții simptomatici nu trebuie să fie lipsiți de tratament (recomandare de gradul A).
	Tratament	Nu este o opțiune (recomandare de gradul C). combinat

Hormonal = toate formele de terapie hormonală;

Tratament combinat = tratament hormonal administrat înainte și/sau după prostatectomia radicală sau radioterapie;

N. H.T. = terapie neoadjuvantă;

T. R.U.S. = ecografie transrectală;

T. U.R.P. = rezecția transuretrală a prostatei.

5. URMĂRIREA PACIENȚILOR CU CANCER DE PROSTATĂ

Determinarea PSA-ului seric, împreună cu anamneza și tușeul rectal, reprezintă baza urmăririi pacienților cu cancer de prostată. Procedurile imagistice de rutină la pacienții stabili nu sunt recomandate și trebuie folosite doar în situații specifice.

5.1. Ghidurile de urmărire după tratamentul cu intenție curativă:

1. La pacienții asimptomatici, istoricul bolii și măsurarea nivelului PSA seric împreună cu tușeul rectal sunt testele recomandate pentru urmărirea de rutină. Acestea trebuie făcute la 3, 6 și 12 luni după tratament, apoi la fiecare 6 luni până la 3 ani și ulterior anual (recomandare de gradul B).

2. După prostatectomia radicală, un nivel PSA seric > 0,4 ng/ml poate fi asociat cu boala reziduală sau recurentă (recomandare de gradul B).

3. După radioterapie, PSA-ul în creștere, mai degrabă decât o valoare prag specifică ("nadir"), este cel mai de încredere semn de boală persistentă sau recurentă (recomandare de gradul B).

4. Atât un nodul palpabil cât și un nivel ascendent al PSA-ului seric pot fi semnele unei recurențe locale a bolii (recomandare de gradul B).

5. Detectarea recurenței locale prin ecografie transrectală și biopsie este recomandată doar dacă ele pot modifica planul de tratament. În majoritatea cazurilor, ecografia transrectală și biopsia nu sunt necesare înainte de terapia de linie a doua ("second-line") (recomandare de gradul B).

6. Metastazele pot fi detectate prin CT/RMN pelvin sau scintigrafie osoasă. În cazul pacienților asimptomatici, se poate renunța la aceste examinări dacă nivelul PSA seric este < 30 ng/ml, dar datele asupra acestui subiect sunt sărace (recomandare de gradul C).

7. Scintigrafiile osoase de rutină și alte studii imagistice nu sunt recomandate la pacienții asimptomatici. Dacă un pacient prezintă durere osoasă, scintigrafia osoasă trebuie efectuată indiferent de nivelul PSA seric (recomandare de gradul B).

5.2. Ghidurile de urmărire după tratamentul hormonal:

1. Pacienții trebuie evaluați la 3 și 6 luni după inițierea tratamentului. Testele trebuie să includă cel puțin măsurarea nivelului PSA seric, tușeul rectal și evaluarea amănunțită a simptomelor, cu scopul de a stabili răspunsul la tratament și efectele secundare ale tratamentului administrat (recomandare de gradul B).

2. Urmărirea trebuie individualizată fiecărui pacient, în funcție de simptome, factorii de prognostic și tratamentul administrat (recomandare de gradul C).

3. La pacienții în stadiul M0 de boală cu un răspuns bun la tratament, urmărirea este stabilită a se face la fiecare 6 luni și aceasta trebuie să includă cel puțin istoricul bolii, tușeul rectal și măsurarea nivelului PSA seric (recomandare de gradul C).

4. La pacienții aflați în stadiul M1 de boală cu răspuns bun la tratament, urmărirea se face la fiecare 3-6 luni. O minimă urmărire trebuie să includă istoricul bolii, tușeul rectal și determinarea PSA, deseori asociată cu determinarea hemoglobinei, creatininei serice și a fosfatazei alcaline (recomandare de gradul C).

5. Când apare progresia bolii sau pacientul nu răspunde la tratamentul administrat, urmărirea trebuie să fie individualizată (recomandare de gradul C).

6. La pacienții stabili nu se recomandă urmărirea imagistică de rutină (recomandare de gradul B).

6. TRATAMENTUL RECĂDERII DUPĂ TRATAMENTUL CURATIV

Se face un efort mare pentru a diferenția recidiva locală de recidiva la distanță (+/- locală). Stadiul local, intervalul de timp după terapia primară la care apare recăderea PSA ("PSA-relapse") și rapiditatea creșterii PSA (timpul de dublare = PSA D.T.) pot ajuta la diferențierea între recidiva locală și cea la distanță. Tumorile slab diferențiate, recăderea precoce a PSA ("early PSA-relapse") și un PSA în creștere sunt semne de recidivă la distanță. Tratamentul poate fi ghidat după locul presupus al recidivei, starea generală a pacientului și preferința acestuia. Studiile imagistice au o valoare limitată la pacienții cu recădere precoce a PSA (early PSA-relapse).

6.1. Ghidurile de terapie second-line după tratamentul curativ.

Recomandări:

Presupusă recidivă locală după prostatectomia radicală:	Pacienții la care se presupune doar recidivă locală pot fi candidați pentru radioterapie de salvare. Aceasta trebuie să fie administrată cu cel puțin 64 Gy și, de preferat, înainte ca PSA-ul să fie > 1,5 ng/ml. Altor pacienți li se oferă mai bine o perioadă de "watchful waiting" (monitorizare activă) cu posibil tratament hormonal ulterior (recomandare de gradul B).
Presupusă recidivă locală după radioterapie:	Pacienți selectați pot fi candidați pentru prostatectomie radicală de salvare (sau alt tratament curativ) dar ei trebuie informați despre riscul mai mare de complicații postoperatorii. Altor pacienți li se oferă mai bine o perioadă de "watchful waiting" (monitorizare activă) cu posibil tratament hormonal instituit mai târziu (recomandare de gradul C).
Presupusă recidivă la distanță +/- locală:	Există unele dovezi că terapia hormonală precoce poate fi benefică în întârzierea progresiei și posibil să aibă un beneficiu în supraviețuire în comparație cu terapia întârziată. Rezultatele nu sunt certe. Terapia locală nu este recomandată cu excepția tratamentelor paleative: TURP etc. (recomandare de gradul B).

6.2. Tratamentul recăderii după tratamentul hormonal

Mulți dintre acești pacienți sunt afectați de boala lor, fapt pentru care menținerea sau îmbunătățirea calității vieții trebuie să fie principalul obiectiv. În majoritatea cazurilor decizia de a trata sau de a nu trata, se bazează pe decizia pacientului, ceea ce limitează rolul ghidurilor.

6.3. Ghidurile de tratament hormonal secundar:

1. Se recomandă stoparea terapiei antiandrogenice odată ce progresia PSA este documentată.

2. Patru până la șase săptămâni după întreruperea flutamidei sau bicalutamidei, pot apărea efectele retragerii antiantrogenului.

3. Nu poate fi făcută o recomandare clară cu privire la cel mai eficient tratament hormonal de linia a doua din moment ce datele din studiile randomizate sunt sărace (recomandare de gradul C).

6.4. Ghidurile de terapie cu agenți citotoxici în cancerul de prostată hormonorefractar:

1. Doar la pacienții cu creșterea PSA. Trebuie să existe două creșteri consecutive ale nivelului seric al PSA peste valoarea de referință precedentă = valoarea minimă atinsă ("nadir") (recomandare de gradul B).

2. Înainte de tratament, nivelul PSA seric trebuie să fie > 5 ng/ml pentru a asigura o interpretare corectă a eficienței terapeutice (recomandare de gradul B).

3. Beneficiile potențiale ale terapiei cu agenți citotoxici și efectele adverse așteptate trebuie să fie discutate individual cu fiecare pacient (recomandare de gradul C).

4. La pacienții cu cancer de prostată hormono-refractar metastatic și care sunt candidați pentru terapie cu agenți citotoxici, docetaxelul în doză de 75 mg/m² o dată la fiecare 3 săptămâni, a arătat un beneficiu semnificativ în supraviețuire (recomandare de gradul A).

5. La pacienții cu metastaze osoase simptomatice datorate cancerului de prostată hormono-refractar, docetaxelul sau mitoxantrona + prednison sau hidrocortizon sunt opțiuni terapeutice viabile (recomandare de gradul A).

6.5. Recomandările de tratament paleativ în cancerul de prostată hormono-refractar

1. Bisfosfonații pot fi administrați pacienților cu metastaze osoase scheletice (a fost studiat mai ales acidul zoledronic) pentru a preveni complicațiile osoase (recomandare de gradul A).

2. Tratamentele paleative cum sunt substanțele radioactive (radionuclizi), radioterapia externă în focar și folosirea corectă a analgezicelor pot fi luate în considerare de timpuriu în tratamentul metastazelor osoase dureroase (recomandare de gradul B).

7. REZUMAT

Cancerul de prostată este o maladie complexă în care multe aspecte atât ale bolii cât și ale pacientului trebuie luate în considerare înainte ca recomandările din protocolul de diagnostic, tratament, urmărire etc. să fie puse în aplicare.