

KARCINOM PROSTATE

INCIDENA: najcesca maligna oboljenja muskaraca u SAD
300 000 umrlih u 1999.god.
postmortalno otkriven latentni Ca u vise od 22%

UZRASNA GRUPA:95% muskarci stari 45-89 god.(prosjek 72 god.)

GEOGRAFSKA DISTRIBUCIJA: neravnomjerna rasporedjenost
cesce u Sjevernoj Americi i Evropi;
raritet u Aziji

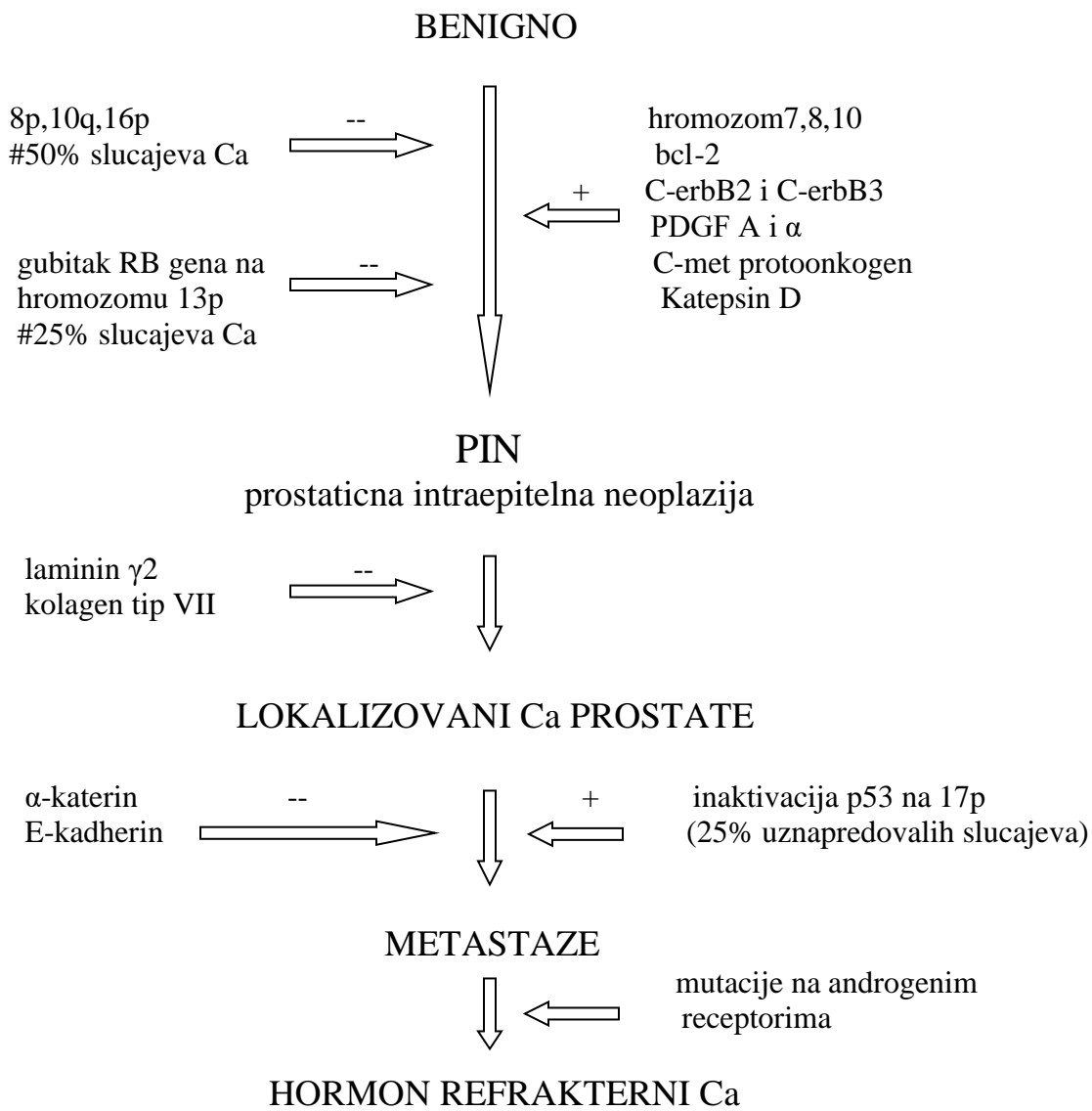
ETIOLOGIJA:

- ❖ Dob -tabela
- ❖ Rizik u starosnoj grupi 50 god. -40% rizik latencije
-9,5% rizik za klinicki aparentne
oblike
-2,9% stopa mortaliteta
- ❖ Rasa -ucestalost veca kod Afrikanaca
- ❖ Porodicna anamneza -5-10% naslijedjuje se autozomno dominantno
- ❖ Dob oboljelih srodnika tabela
- ❖ Ishrana bogata mastima -relativan rizik povecan dva puta
Tabela

GENETIKA KARCINOMA PROSTATE

- gen odgovoran za porodicno naslijedjivanje Ca lociran na hromozomu 1
- skoro otkriveni regioni 8p,10q,13q,16q,17p,18q
- povecana plazma koncentracija insulinu slicnom faktora rasta IGF-1 dovodi vezu sa povecanim rizikom nastanka karcinoma prostate
- smanjena aktivnost p27(inhibitor celijskog ciklusa);visok stupanj po Gleasonovoj klasifikaciji;udaljenost hirurskog reza od tumora(?);zahvatanje sjemenih kesica i prisustvo metastaza u limfaticima

PREDLOZENI GENETICKI MODEL NASTANKA Ca PROSTATE



+ *up regulacija*
- *down regulacija*

ANATOMIJA PROSTATE

Tabela

HISTOLOGIJA PROSTATE

Epitel prostate-tri osnovna tipa celija

- Luminalne, sekretorne celije-najnizi stepen proliferacije
- Bazalne celije-najveci stepen proliferacije
- Neuroendokrine celije-najmanje zastupljene

Patologija:

- 95% adenokarcinomi
- 85% multifokalno
- ostalih 5% ~95% Ca prelaznog epitela
~10% neuroendokrini Ca/sarkomi

Citologija Ca prostate

- hiperhromaticna jedra sa prominentnim nukleolusima
- obilna citoplazma
- odsustvo sloja bazalnih celija

PIN-PROSTATICNA INTRAEPITELNA NEOPLAZIJA

Prekursor karcinomu prostate

Citogenetika PIN-a

- PIN posjeduje citoloske karakteristike prostate
- Razlika je u prisustvu sloja bazalnih celija

Visok stupanj PIN-a

- 80% asocirano sa invazivnim Ca prostate
- ukoliko se nadje u toku biopsije iglom, 30-50% -vjerovatnoca prisustva karcinoma u narednim biopsijama
- *stoga* kod ovih pacijenata neophodno je ponoviti biopsiju kako bi se iskljucilo prisustvo invazivnog karcinoma

DIJAGNOSTIFIKOVANJE KARCINOMA PROSTATE

1. Digito- rektalni pregled

- subjektivna metoda

- 21-53% lažno pozitivni nalazi
- samo 30-40% karcinoma dijagnostifikovano ovom metodom može se asocirati sa bolestima prostate
- 60% lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza ako se koristi kao izolovana metoda

2.PSA-prostaticni specifični antigen

- proizvode ga epitelne ćelije i sekretuju u lumen
- poluzivot 2,2-3,2 dana
- povišen nakon manipulacija u uretri, biopsije prostate, urinarne retencije i prostatitisa
- specifičan za prostatu ali ne i za oboljenja prostate
- benigna hiperplazija prostate (BPH) dovodi do porasta PSA u prosjeku 0,75ng/ml godišnje
- prisutan u 3 forme:
 - slobodan PSA(10-40% ukupnog PSA)
 - vezan za α -antihimotripsin(ACT)(60-90% ukupnog PSA)
 - vezan za α 2-makroglobulin(nije imunoreaktivan)

3.Slobodan PSA

- pozitivan marker u količini 4-10 ng/ml kod pacijenata kod kojih je neophodno ponoviti biopsiju
- slobodan PSA/ukupni PSA=14-18% granicna vrijednost
- odnos PSA free/PSA total=
 - <15% sugerise Ca
 - >25% sugerise BPH
 - 15-25% nepoznato

4.Gustina PSA

- podijeliti PSA sa volumenom prostate
- >0,15 indikacija za biopsiju(rijetko se koristi)

5.Brzina mijenjanja količine PSA

- količina PSA/vrijeme
- povišenje količine PSA za >0,75ng/ml godišnje treba uzeti u obzir

6.Transrektalna ultrasonografija (TRUS)

- 52-91% varijacije u senzitivnosti
- 41-97% specifičnost za karcinome
- 80% poklapanje između benignih i malignih lezija
- većina lezija su hiperehogene

- u >60% slucajeva mogucnost detekcije ekstrakapsularnog sirenja

7. Transrektalna ultrasonografija i biopsija

needle core biopsija

- 33-45% slucajeva podcijenjuje gradus tumora
- 4-32% slucajeva precijenjuje gradus tumora

komplikacije:

1. hematurija(20-25% pacijenata u trajanju 2 dana)
2. infekcija(1-6%)
3. hemospermija(9%)
4. hematohezija(9%)

Vjerovatnoca dijagnostifikovanja karcinoma biopsijom

Digito-rektalni pregled	PSA <4ng/ml	PSA 4-10ng/ml	PSA>10ng/ml
NORMALAN	6-9%	20-23%	Uprosjeku 50%
ABNORMALAN	12-15%	53-56%	-----

8. Kompjuterizovana tomografija CT

- cvorovi precnika >1cm
- 40-50% tacnost identifikovanja metastatskih depozita u cvorovima

9. Magnetna rezonanca MRI

- 69% tacnost procjene stadijuma Ca prostate(lokalizovanog i uznapredovalog)
- bolja u detekciji lokalnog sirenja u odnosu na CT, ali ne i u detekciji metastaza u limfnim cvorovima

10. CT skeleta

- 24% oboljelih od Ca prostate ima metastaze u kostima
- 1% lazno negativni nalazi

indikacije:

1. bol u kostima bez obzira na vrijednosti PSA(43% slucajeva sa pozitivnim nalazom na kostima su asimptomatski)
2. povisenje alkalne fosfataze
3. PSA >10 ng/ml prije intrevencije

4. PSA >2,0 ng/ml prostatektomije

GRADIRANJE Ca PROSTATE

-po Glisonu

- ❖ bazirano na stepenu zljezdane diferencijacije
 - ❖ istice heterogenost tumora
 - ❖ > 50% karcinoma sadrzi > 2 obrasca
 - ❖ predvidja biolosko ponasanje Ca prostate
 - ❖ zasnovano na tipu zljezdane arhitekture 1-5
 - ❖ razlikovanje primarnog i sekundarnog gradusa
- primarni gradus-najcesei zastupljena forma karcinoma
sekundarni gradus-drugi po ucestalosti

-Glisonov skor(2-10)

- ❖ 2-4 -dobro diferentovan
- ❖ 5-6 -srednje diferentovan
- ❖ 7 -sporno,po nekima srednje diferentovan,po drugima slabo
- ❖ 8-10 -slabo diferentovan

TNM KLASIFIKACIJA(1997)

T-Primarni tumor

- | | |
|-----|--|
| TX | -nemogucnost procjene |
| T0 | -nema dokaza prisustva primarnog tumora |
| Tis | -Ca in situ (PIN) |
| T1 | -klinicki inaparentan tumor,nepalpabilan,ne uocava se imaging metodama |
| T1a | -u <5% reseciranog tkiva zbog benignog oboljenja prisutan karcinom |
| T1b | -u >5% reseciranog tkiva zbog benignog obiljenja prisutan karcinom ili je slabo diferentovano |
| T1c | -detektovan biopsijom iglom indikovanom povisenjem PSA (moze zahvatiti jedan ili oba reznja) |
| T2 | -tumor ogranicen na prostatu |
| T2a | -tumor palpabilan(pozitivan nalaz digito-rektalnim pregledom) ili se uocava transrektalnom ultrasonografijom(zahvata samo jedan lobus) |
| T2b | -tumor palpabilan(pozitivan nalaz digito-rektalnim pregledom) ili se uocava TRUS(zahvata oba lobusa) |
| T3 | -tumor se siri van prostaticne kapsula |

T3a - ekstrakapsularno zahvatanje(jednostrano ili obostrano)
T4 -tumor je fiksiran ili direktno se siri u vrat mokracne besike,
spoljni sfinkter,rektum,m.levator ani ili zahvata zid male
karlice(ne ukljucujuci sjemene kesice)

N-Regionalni limfni cvorovi
(obturatorni,unutrasnji ilijacni,spoljasnji ilijacni,presakralni)

NX -nemogucnost procjene
N0 -odsustvo metastaza u regionalnim limfnim cvorovima
N1 -metastaze u regionalnom limfaticima

M-Udaljene metastaze

MX -nemogucnost procjene
M0 -odsustvo udaljenih metastaza
M1a -prisustvo udaljenih metastaza u neregionalnom limfaticima
M1b -metastaze u kostima
M1c -metastaze u ostalim lokalizacijama

WHITEMORE-JEWETT stupnjevanje

A1 ≤ 3 fokusa Ca i $< 5\%$ reseciranog tkiva zbog benignih oboljenja posjeduje
Glisonov gradus ≤ 7
A2 ≥ 3 fokusa Ca i $> 5\%$ reseciranog tkiva zbog benignih oboljenja posjeduje
Glisonov gradus ≥ 7
B1 palpabilan cvor $\leq 1,5$ cm u prostati
B2 palpabilan cvor $\geq 1,5$ cm u prostati
C1 palpabilno ekstravaskularno sirenje
C2 palpabilno zahvatanje sjemenih kesica
D0 klinicki lokalizovana bolest sa negativnim nalazom na kostima,povisenje
nivoa alkalne fosfataze
D1 metastaze u limfaticima male karlice
D2 metastaze u kostima
D3 hormon refrakterni karcinom prostate

*Rizik od progrediranja zavisi od : gradusa
dobi
nivoa serumskog PSA
klinikke slike*

DEFINICIJA SIRENJA VAN PROSTATE

3 kriterijuma

1. Ca u masnom tkivu
2. Ca u perineuralnom prostoru neurovaskularne peteljke
3. Ca u prednjem misicu

Tabela 1,2,3,4,5,6,7

TRETMAN RANOG KARCINOMA PROSTATE

1. Pazljivo praćenje

- Posmatranje, PSA monitoring u pravilnim intervalima
- Tretman zapoceti kad se ispolje simptomi ili nivo PSA pocne rasti

Indikacije: pacijenti stariji od 70 godina
nizak stupanj, klinicki lokalizovan Ca prostate (T1a)
ocekivano prezivljavanje <10 godina

Objasnjenje: -10-25% ovih karcinoma progredira u narednih 10 godina
- rijetko progredira u prvih 5 godina
- 232 pacijenta sa T0-T2NXM0 su praceni u prosjeku 15 godina, sa stopom prezivljavanja 81%

2. Radikalna prostatektomija

- cilj-izlijecenje
- stopa 7-10.god. prezivljavanja 70%

Indikacije: lokalizovani karcinom
ocekivano prezivljavanje >15 god.

Komplikacije: - <1% preoperativni mortalitet (1-4% zavisi od dobi)
-30-100% erektilna disfunkcija
-2-18% inkontinencija
-27,5% blago, stresna inkontinencija
-14-41% pozitivna hirurska margina

3. Terapija zracenjem (DXT)

- alternativa hirurgiji
- efikasna kod pacijenata sa T1 ili T2a
- 15-god. stopa prezivljavanja 53%

pokazatelji neefikasnosti tretmana

- pad PSA(lijecenje je definisano kao postizanje pada ili odrzavanje nivoa PSA <0,5 ng/ml)
- T stadij

-dva tipa radioterapije:

1. ciljano spoljasnje zracenje

komplikacije: -rizik nastanka sekundarnih solidnih maligniteta

- a. 1 u 290
- b. 1 u 125 ako prezivi 5 god.nakon postavljanja Dg
- c. 1 u 70 ako je prezivljavanje >10 god.

-48-59% stopa erektilne disfunkcije

-pacijenti sa prethodnom transuretralnom resekcijom prostate ili hirurskom intervencijom u maloj karlici imaju veci rizik za razvoj ozbiljnih komplikacija

-cistitis(8%),uretralne stenozе(4%),enteritis(3%),proctitis(2%)

2.intersticijalno zracenje

komplikacije: -simptomatologija urinarnog trakta(12%),erektilna disfunkcija(10%)
edemi(3%)

Tabela

TRETMAN UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE

- po definiciji- neizlijecivi
- 50% stopa 10-god. prezivljavanja dobro diferentovanog Ca
- 20-30% stopa 10-god.prezivljavanja srednje ili slabo diferantovanih Ca
- 27% stopa 10-god. prezivljavanja slabo diferentovanih Ca

1.Hirurska intervencija

- 50% pacijenata sa T3 imaju limfne metastaze
- hormonska down-regulacija deprivacijom androgena nakon radikalne prostatektomije u 28% slucajeva ogranicava Tu na prostatu
- cjelokupna stopa pozitivne hirurske margina 43%(52% samo hirurgija)

zakljucak: neoadjuvantna terepija ne utice na dugorocnu stopu recidiviranja kod oboljelih sa T3

2. Radioterapija

- terapija izbora T3
- 15-30% stopa 10-god. preživljavanja
- 25-35% pacijenata sa T2 prisutan nalaz mikroskopskih rezidua
- 40-55% sa T3 razvice mikroskopske lezije nakon radioterapije

Tabela

3. Terapija deprivacijom androgena

- 80% sa diseminovanim karcinomom reaguje na manipulacije hormonima
- medicinska i hirurska kastracija (bilateralna orhidektomija)

Tabela

3a. Terapija LHRH-om

- dovodi do inicijalne stimulacije lucenja FSH i LH –povećanje nivoa serumskog testosterona
- nakon 3-4 sedmice, inhibira lucenje FSH i LH-smanjenja nivoa serumskog testostosterone
- neophodna aplikacija antiandrogena u vrijeme zapocinjavanja terapije LHRH agonistom
- do 90% pacijenata sa netretiranom metastatskom bolesrti odgovara na ovaj tretman
- studije su pokazale perzistentnu supresiju lucenja androgena u toku naredne 2 god.

3b. Maksimalna blokada androgena (MBA)

- razumljivo je da kod 20-25% pacijenata sa recidivima nakon orhidektomije prisutan je visok nivo serumskog dihidrotestosterona
- ukljucuje orhidektomiju sa primjenom LHRH agonista sa antiandrogenima da bi se blokirala periferna akcija androgena

Tabela

Zakljucak: kombinovana terapija pvecava stopu preživljavanja, ali treba obratiti paznju na kvalitet zivota, dodatne troskove i druge nepovoljnosti

3c. Monoterapija antiandrogenima

2 tipa androgena:

- steroidni, sa intrinzičkom hormonskom aktivnoscu
CIPROTERON ACETAT
- nesteroidni, direktno se vezuju za androgenske receptore, nemaju intrinzičku hormonsku aktivnost

FLUTAMID,KAZODEKS

Tabela

- 5- α -reduktaza,ispitivanja u toku

FINASTERID

-rana naspram odložene terapije deprivacije androgena

- rana terapija omogućuje veću stopu preživljavanja,narocito kod manji tumora
- rani tretman također odlaze komplikacije naknadne evolucije Ca prostate
- ostali mogući efekti i nepovoljnosti moraju se objasniti pacijentu
- individualni tretman

Tabela

3d.Intermitentna supresija androgena(ISA)

- uključuje započinjanje antiandrogenske terapije,zatim prekid dok ne dobijemo prethodno klinički definisan odgovor(obično baziran na nivou PSA)
- ciljevi-odložiti progresiju androgen-nezavisne faze
- ipak,intermitentna supresija androgena ne prevenira androgen-nezavisnu fazu

terapijski režim:

- MBA 6 mjeseci dok ne postigne se pad PSA
- Srednja stopa preživljavanja manja ako je nivo PSA > 4ng/ml u tom trenutku
- Razmotriti primjenu ISA ako nivo PSA stagnira <4ng/ml
- Prekid terapije dok nivo PSA ne dostigne pre-terapijske vrijednosti,zatim nastaviti sa tretmanom

Rezultati:

- Prosječno 41-45% je bez terapije nakon prva dva ciklusa
- Prosječno vrijeme progrediranja 128 nedjelja
- Prosječno preživljavanje 52 mjeseca

HORMON REFRAKTERNI KARCINOM

- ❖ Najveći broj pacijenata umire u prvih 12 mjeseci
- ❖ Dilema

OPCIJE:

1. prekid antiandrogene terapije
 - 21% pozitivan odgovor serumskog PSA
 - prosječno trajanje odgovora 5 mjeseci
2. kortikosteroidi

- 50% smanjenje nivoa PSA u 20% pacijenata
- 3. antiestrogenska terapija
 - slab odgovor na TAMOKSIFEN(0-10%)
 - 43% cjelokupan odgovor na DIETILSTILBESTROL
- 4. hemoterapija
 - nijedan agens,niti kombinovana terapija ne utice na prezivljavanje
- 5. buduca usmjeravanja
 - inhibitori angiogeneze,inhibitori faktora rasta,imunoterapija

KOMPLIKACIJE UZNAPREDOVALOG KARCINOMA PROSTATE

- ✚ bolovi u kostima
 - osnovno-voditi racuna o kvalitetu zivota
 - zracenje moze smanjiti intezitet bolova kod 75 % pacijenata u trajanju 6 mjeseci
 - bifosfonati inhibiraju aktivnost osteoklasta
- ✚ kompresija kicmene mozdine
 - uglavnom u torakalnom i lumbalnom dijelu kicmene mozdine
- ✚ opstrukcija mokracne besike
 - kod 2/3 pacijenata na terapiji deprivacije androgena
 - tretirati kateterom ili intermitentnom samostalnom kateterizacijom(ICSC) do 3 mjeseca
- ✚ anemija
 - moze zahtjavati transuretralnu resekciju prostate
 - multifaktorijalno
 - suplementna terapija zeljezom,vitaminima ili eritropoetinom
 - transfuzija krvi

***Prof. dr sci Bogdan S. Pajović, Prim.
urolog, sub.androlog***

