

Cancerul de prostata

Generalitati

Cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer noncutanat la bărbați. Deși cancerul de prostată poate fi un cancer în creștere lentă, mii de oameni mor de boală în fiecare an. Aceasta este a doua cauză de deces prin cancer la barbati. Variația marcată a incidenței cancerului de prostată în rândul populațiilor din diferite părți ale lumii sugerează implicarea factorilor genetici. Există și predispoziție familială. Factorii de mediu, în special dieta, sunt de asemenea importanți.

În prezent, majoritatea cancerelor de prostată sunt identificate la pacienții care sunt asimptomatici. Diagnosticul în astfel de cazuri se bazează pe anomalii al antigenului specific prostatic (PSA) sau la examinarea rectală digitală(DRE). Screeningul pentru cancerul de prostată este un subiect controversat, în mare parte din cauza rezultatelor conflictuale din studiile prospective, randomizate. Educația cu privire la riscuri și beneficii este importantă pentru a ajuta oamenii să ia decizii informate cu privire la screening și, în cazul celor diagnosticați cu cancer de prostată, diferitele opțiuni de tratament.

Anatomie

Prostata se află sub vezica urinară și cuprinde uretra prostatică. Este înconjurată de o capsulă și este separată de rect, printr-un strat fascial denumit aponevroza Denonvilliers.

Artera vezicală inferioară, derivată din artera iliacă internă, furnizează sânge la baza vezicii urinare și a prostatei. Ramurile capsulare ale arterei vezicale inferioare ajută la identificarea plexului pelvin rezultat din rădăcinile nervoase S2-4 și T10-12. Legătura neurovasculară se află pe ambele părți ale prostatei pe rect. Este derivată din plexul pelvin și este importantă pentru funcția erectilă.

Fiziopatologie

Cancerul de prostată se dezvoltă atunci când rata de diviziune celulară și de moarte celulară nu mai sunt egale, ducând la creșterea tumorală necontrolată. După evenimentul inițial de transformare, mutații suplimentare la nivelul multor gene, incluzând genele pentru proteina p53 și retinoblastom, pot duce la progresia tumorii și la metastazare. Cele mai multe tipuri de cancer de prostată (95%) sunt adenocarcinoame.

Aproximativ 4% din cazurile de cancer de prostată au morfologie cu celule tranziționale și se crede că apar din mucoasa urotelială a uretrei prostatice. Cele câteva cazuri care au morfologie neuroendocrină se crede că apar din

celulele stem neuroendocrine prezente în mod normal în prostată sau din diferențiere aberantă în timpul transformării celulelor.

Carcinoamele cu celule scuamoase constituie mai puțin de 1% din toate carcinoamele de prostată. În multe cazuri, carcinoamele de prostată cu diferențiere scuamoasă apar după radioterapie sau tratament hormonal. Cancerul de prostata apare în zona periferică în 70%, în zona centrală în 15-20%, iar în zona de tranziție în 10-15%. Majoritatea cancerelor de prostată sunt multifocale, cu implicarea sincronă a mai multor zone ale prostatei, care se pot datora tumorilor clonale și nonclonale.

Distribuția și metastazarea locală

Când aceste tipuri de cancer sunt invazive la nivel local, tumorile zonei de tranziție se extind la gâtul vezicii urinare, în timp ce tumorile zonei periferice se extind la canalele ejaculatorii și la veziculele seminale. Penetrarea prin capsula prostatică și de-a lungul spațiilor perineurale sau vasculare are loc relativ târziu. Mecanismul metastazelor la distanță este slab înțeleasă. Cancerul diseminează mai devreme la os, adesea fără limfadenopatie semnificativă. În prezent 2 teorii predominante au fost propuse pentru diseminare: teoria mecanică și teoria “semința și sol”.

Teoria mecanică atribuie metastazarea prin diseminarea directă prin spațiile limfatice și venoase în coloana lombară inferioară. Avocații teoriei “semința și sol” cred însă că trebuie să existe factori tisulari care să permită o creștere preferențială în anumite țesuturi, cum ar fi oasele. Plămânii, ficatul și metastazele suprarenale au fost, de asemenea, documentate. Factorii de creștere specifici tisulari și matricele extracelulare sunt exemple posibile. Timpul de dublare în boala în stadiu incipient este variabil. În majoritatea cazurilor, timpul de dublare este mai mare de 4 ani. Doar un procent mic de cancere de prostată se dublează în mai puțin de 2 ani. Timpul de dublare tinde să se accelereze pe măsura creșterii tumorii și devine mai agresivă. Tumorile mai mari au de obicei un grad Gleason mai mare și un timp de dublare mai rapid.

Istoricul natural al bolii localizate clinic variază, cu tumori de grad inferior având un curs mai indolent, iar unele leziuni de grad înalt progresând la boala metastatică cu o rapiditate relativă. Având în vedere progresia tipic lentă a bolii localizate, mai multe studii au examinat strategia de supraveghere activă în grupurile selectate de pacienți.

Epidemiologie

Cancerul de prostata reprezintă 32% din toate cancerele și determină 13% din toate decesele prin cancer.

La nivel internațional, incidența cancerului de prostată variază foarte mult, cele mai mari rate fiind în America de Nord, Australia și Europa de Nord și Centrală, iar cele mai scăzute rate fiind în sud-estul și sud-centrul Asiei și în nordul Africii. În Europa incidența standardizată pe grupe de vârstă este estimată în anul 2020 la 52/100.000 iar mortalitatea standardizată pe grupe de vârstă în anul 2020 este estimată la 5,4/100.000.

În Statele Unite, cancerul de prostată este cel mai frecvent cancer noncutanat la bărbați. Se estimează ca unul din șase bărbați albi și unul din cinci bărbați afro-americani vor fi diagnosticați cu cancer de prostată în decursul vieții lor, cu probabilitatea de a crește odată cu vârsta. Societatea Americană de Cancer estimează că 191.930 de cazuri noi de cancer de prostată vor fi diagnosticate în 2020, ceea ce reprezintă 21% din cauzele de cancer și vor deceda prin cancer 33.330 de persoane care reprezintă 10,4% din totalul deceselor prin cancer. Cancerul de prostată este rar diagnosticat la bărbații cu vârsta sub 40 de ani și este mai puțin frecvent la bărbații cu vârsta sub 50 de ani.

Între 1989 și 1992, rata incidenței cancerului de prostată a crescut dramatic în Statele Unite, probabil din cauza unor diagnostice anterioare la bărbații asimptomatici, ca urmare a utilizării crescute a testelor PSA serice. În plus, incidența bolii limitată la organ la diagnostic a crescut datorită testelor PSA și examinării rectale digitale standard. Din 1992, ratele de incidență au scăzut semnificativ, scăzând de la aproape 250 la 100 000 de populație în 1992 la mai puțin de 150 la 100 000 de populație în 2011.

Rata prevalenței cancerului de prostată rămâne semnificativ mai mare la bărbații afro-americani decât la bărbații albi, în timp ce prevalența la bărbații hispanici este similară cu cea a bărbaților albi.

Prevalența la bărbații de origine asiatică este mai scăzută decât la albi. Deși rata mortalității continuă să scadă în rândul bărbaților albi și afro-americani, ratele de mortalitate la bărbații afro-americani rămân de două ori mai mari decât în orice alt grup rasial.

Bărbații hispanici și bărbații afro-americani prezintă o boală mai avansată. Studiile au constatat că bărbații tineri afro-americani au niveluri de testosteron care sunt cu 15% mai mari decât la bărbații tineri albi. Mai mult, dovezile arată că 5-alfa reductaza poate fi mai activă la afro-americani decât la albi, ceea ce înseamnă că diferențele hormonale pot juca un rol. Cu toate acestea, contribuția independentă a rasei este dificil de izolat de efectele accesului la îngrijiri medicale, venit, educație și statusul de asigurare.

În România incidența standardizată cu vârsta (ASR) estimată pentru cancerul prostatei în anul 2020 a fost de 62,8/100.000 populație, reprezentând 8,1% din toate cancerurile. Mortalitatea (ASR) estimată prin cancerul prostatei pentru anul

2020 a fost de 11,1/100.000 populație, reprezentând 4,5% din toate decesele prin cancer.

Etiologie-Factori de Risc

Rasa

Barbatii afroamericani au cea mai mare incidenta a cancerului de prostata. In plus in SUA rata decesului prin cancer de prostata este de 2 ori mai mare la afroamericani comparativ cu barbatii albi. Riscul pe viata de a face cancer de prostata este 9,8% la barbatii negrii si 8% la barbatii albi. Incidenta cancerului de prostata este de 1,8 mai mare la barbatii negrii comparativ cu barbatii albi. Variația marcată a incidentei cancerului de prostată în rândul populațiilor din diferite părți ale lumii sugerează implicarea factorilor genetici. De exemplu, riscul de apariție al cancerului de prostată este deosebit de ridicat în rândul populației cu origine în Africa sub-sahariană, în timp ce riscul tinde să fie scăzut în multe populații asiatice. Riscul crescut la asiaticii care au migrat în Statele Unite sugerează importanța factorilor de mediu, în special dieta. Există și o predispoziție familială.

Cancerul de prostată este găsit, de asemenea, în timpul autopsiilor efectuate la bărbați decedați din alte cauze. Rata acestui cancer latent sau constatat la autopsie este mult mai mare decât cea a cancerului clinic. De fapt, poate fi în jur de 80% la vârsta de 80 de ani. Interesant, prevalența formei latente sau de autopsie a bolii este similară la nivel mondial. Împreună cu studiile privind migrația, acest lucru sugerează că factorii de mediu joacă un rol de promovare semnificativ în dezvoltarea unui cancer clinic dintr-un precursor latent.

Varsta. Sansa de a face cancer de prostata creste rapid dupa 50 de ani. Mai mult de 60% din cancerurile de prostata sunt diagnosticate la barbatii cu varsta de peste 65 ani.

Genetică – Istoric familial

Un tata sau frate cu cancer de prostata dubleaza riscul pacientului de a face cancer de prostata. Riscul este mai mare pentru barbatii cu cateva rude apropiate afectate de cancer prostatic, in special daca rudele erau tinere cind au fost depistate cu cancer. Un individ care are doua rude de gradul I cu cancer de prostata, are o crestere de 9 ori mai mare in riscul pe viata de a face cancer prostatic.

Studiile efectuate la diferite populații au identificat câteva variante în regiunea 8q24 de pe cromozomul 8, care sunt asociate cu risc crescut de apariție a cancerului de prostată. Modificări genice pe cromozomul 1, cromozomul 17 și cromozomul X au fost găsite la unii pacienți cu antecedente familiale de cancer de prostată. Gena HPC1 (cancerul de prostată ereditar 1) și gena PCAP (predispozant pentru cancerul prostatic) se află pe cromozomul 1, în timp ce gena cancerului uman de prostată se află pe cromozomul X.

Studiile genetice sugerează că o predispoziție familială puternică poate fi responsabilă pentru aproximativ 5-10% din cazurile de cancer de prostată. Barbatii cu antecedente familiale de cancer de prostata au un risc mai mare de a dezvolta cancer de prostata si de asemenea, este probabil sa apara cu 6-7 ani mai devreme. Mai multe rapoarte au sugerat un risc familial comun (moștenit sau de mediu) pentru cancerul de prostată și de sân. Mutațiile BRCA-2 cresc riscul pentru cancerul de prostată, care este mai agresiv și se dezvoltă la o vârstă mai mică.

Un studiu a constatat că mutațiile germline în gena HOXB13 pot fi un factor de risc pentru cancerul de prostată. HOXB13 este o genă a factorului de transcripție homeobox care este importantă în dezvoltarea prostatei. Varianta G84E a acestei gene, desi este rară, este semnificativ mai frecventă la bărbații cu cancer de prostată familial cu debut precoce decât la cei cu cancer de prostată non-familial cu debut tardiv.

S-a constatat că bărbații cu sindrom Lynch au un risc crescut de două ori mai mare de cancer de prostată în comparație cu populația generală. Vârsta medie la diagnostic a fost de 65 de ani. Riscul cumulativ al cancerului de prostată la bărbații cu sindrom Lynch a fost de 6,3% la vârsta de 60 de ani și 30% la vârsta de 80 de ani, față de riscul populației de 2,6 % și 17,8% respectiv.

Dieta

Dieta poate juca un rol in dezvoltarea cancerului de prostata. Studiile epidemiologice au sugerat o varietate de factori alimentari care pot fi asociați cu boala, în special a aportului de grăsimi și a obezității.

O dieta bogata in grasimi poate juca un rol in aparitia cancerului de prostata. Studiile au demonstrat factori de risc ai dietei diferiti pentru incidenta si pentru progresia cancerului de prostata. Rasa afro-americana, istoric familial pozitiv, consum scazut de rosii, consum crescut de acid alfa-linoleic se asociaza cu o incidenta crescuta de cancer de prostata. Greutatea, indexul de masa musculara, activitatea fizica scazuta, fumatul, consum scazut de suc de rosii, aport crescut crescut de calciu si acid alfa linoleic, rasa afro-americana si istoric familial pozitiv s-a asociat cu faze avansate de cancer de prostata.

Hormoni

Cauzele hormonale ale cancerului de prostată au fost, de asemenea, postulate. Ablatia androgenica cauzează o regresie a cancerului de prostată. În plus, ca dovadă indirectă a cauzelor hormonale, eunucii nu dezvoltă adenocarcinom prostatic.

Un studiu amplu care a comparat pacienții cu cancer de prostată cu martori nu au constatat diferențe semnificative în nivelurile de testosteron, dihidrotestosteron, prolactină, hormon de stimulare a foliculului sau estronă.

Cu toate acestea, nivelul ridicat de hormoni luteinizanți și raportul crescut testosteron/dihidrotestosteron au fost asociați cu un risc ușor crescut.

Leziunile premaligne

Modificările recunoscute încep cu proliferarea celulelor din glande, numite PIN (neoplazie intraepitelială prostatică), adesea găsite adiacent zonelor de atrofie inflamatorie proliferativă. PIN este definită prin prezenta celulelor epiteliale citologic atipice sau displazice din cadrul acinilor cu aspect arhitectural benign și este subdivizată în PIN cu grad scăzut și PIN cu grad înalt. Numai PIN de grad înalt este considerat un precursor pentru unele carcinoame invazive. Pentru că PIN de grad înalt se dezvoltă în mod preferențial în zona periferică a prostatei, din care provin cele mai multe tipuri de cancer, ea (PIN) precede dezvoltarea cancerului cu 10 ani sau mai mult și prostata cu zone extinse de PIN cu grad înalt tinde să aibă tumori multifocale. Prin pierderea ulterioară a stratului bazocelular înconjurător al glandelor prostatice și dezvoltarea morfologiei celulare anaplastice cu pleomorfism nuclear și nucleoli proeminenți, tumora invadează membrana bazală, se extinde la nivel local și începe să metastazeze. Nu toate leziunile progresează la cancer de prostată invaziv pe perioada duratei de viață a gazdei.

Focare mici de acini atipici care expun unele, dar nu toate caracteristicile diagnostice de adenocarcinom sunt denumite *proliferări mici acinare atipice (ASAP)*, un predictor semnificativ al cancerului invaziv la biopsiile ulterioare ale prostatei.

Termenul PIN devine din ce în ce mai puțin utilizat în favoarea *proliferării acinare mici atipice (ASAP)*, care este proliferarea de acini mici, de obicei, cu caracteristici care sugerează, dar nu sunt diagnostice de cancer. Există un continuum de la epiteliul prostatic normal până la carcinomul invaziv. Leziunile precursorilor până la carcinom pot include neoplazia intraepitelială prostatică (PIN) și proliferarea acinară mică atipică (ASAP).

Studiile clinice au sugerat că PIN-ul precede un carcinom cu cel puțin 10 ani. Acest concept este mai puțin acceptat în era modernă. PIN-ul ca precursor al cancerului a fost înlocuit de proliferări acinare mici atipice (ASAP). Identificarea ASAP în probele de biopsie de prostată justifică în continuare căutarea unui carcinom invaziv concomitent, 30% având cancer identificat pe speciunile de biopsie ulterioare. Repetarea biopsiilor este recomandată în astfel de cazuri în decurs de 1-2 luni.

Prevenția

Deși cauzele cancerului de prostată nu sunt complet înțelese, cercetătorii au găsit câțiva factori care cresc riscul de apariție al bolii. Unii factori de risc precum vârsta, rasa și istoricul familial nu pot fi controlați, dar alții precum

dieta saraca in acizi grasi saturati si carne rosie, dieta bogata in fructe si legume si cereale integrale poate reduce riscul pentru aparitia acestui tip de cancer la barbati.

Rolul dietei si exercitiilor fizice în prevenirea cancerului de prostata. Este rezonabil să se recomande o dieta saraca in grasimi, exercitii fizice regulate si mentinerea unui BMI normal cu un efect modest în reducerea riscului de a dezvolta cancer de prostata. Mai multe dovezi sugerează că ar putea exista unele beneficii pentru astfel de modificari ale stilului de viata dupa ce diagnosticul de cancer de prostată este stabilit.

Finasteride, un inhibitor competitiv al 5 α -reductază (5 α RI) tip II, care blocheaza conversia testosteronului în dihidrotestosteron (DHT) în interiorul celulelor prostatice, este un medicament sigur si eficient, care reduce dimensiunea prostatei si ameliorează simptomatologia vezicala la barbatii cu hiperplazia benigna de prostata (BPH). Prin urmare, era logic de a testa ipoteza ca finasteride, sau un alt 5 α RI, ar putea preveni cancerul de prostata. Finasteride a redus cu 25% riscul de detectare a cancerului de prostată prin biopsie.

Toxicitatea a fost scăzuta, dar au fost mai multe cancere de grad inalt (scor Gleason ≥ 7) in grupul tratat cu finasteride.

Un studiu similar a fost efectuat cu dutasterida, o moleculă care blochează nu numai D1, ci și receptorii D2 din prostată. Cercetatorii au descoperit o reducere a riscului relativ de 22,8 % in dezvoltarea cancerului de prostata, dar studiul nu a respins pe deplin ingrijorarea ca la pacientii tratati ar apare cancere mai agresive.

Revizuirea FDA a fost de acord că, desi 5 α RI au redus riscul cancerului de prostata, efectul a fost observat doar in cazurile de cancer cu grad scazut (scorul Gleason ≤ 6) si a existat o crestere mica dar semnificativa (0,5%) a riscului de cancer cu grad inalt (Gleason scor 8-10). FDA a concluzionat că compromisul pentru utilizarea 5 α RI la bărbați sănătoși, asimptomatici ar fi aparitia unui cancer de grad înalt suplimentar pentru fiecare trei sau patru tipuri de cancer cu grad scazut (cu potential clinic incert) prevenite si nu a recomandat aprobarea acestui medicament pentru chemopreventia cancerului de prostata. Posibil din acest motiv, când conceptul de chemopreventie a cancerului de prostată prin 5-alfa reductaza a fost adus în fața FDA în 2010, FDA nu a aprobat medicamentele pentru această indicație. La 9 iunie 2011, FDA a anunțat revizuirea informațiilor de prescriere pentru inhibitorii 5-alfa reductazei pentru a include un avertisment referitor la o incidență crescută a cancerului de prostată de grad înalt la bărbații care au luat dutasteridă sau finasteridă comparativ cu placebo.

Modele de predicție

Au fost dezvoltate modele care combină stadiul clinic (determinat de constatările DRE), scorul Gleason și nivelul PSA, în încercarea de a anticipa mai bine ce bărbați au cancer limitat la organ, spre deosebire de cei care pot avea extensie locală. În plus, aceste modele pot fi utilizate pentru a prezice timpul până la recidiva biochimică și timpul până la dezvoltarea bolii metastatice clinice la pacienții cu nivel PSA în creștere.

Tabelele Partin, actualizate de experții de la Johns Hopkins în ianuarie 2013, reprezintă o altă nomogramă pentru estimarea diseminării și prognosticului cancerului de prostată. Tabelele actualizate arată că anumite categorii de bărbați care anterior nu erau considerați a avea un prognostic bun (de exemplu cei cu scor Gleason 8) de fapt, pot fi vindecați cu o intervenție chirurgicală. **(Tabele Partin-<http://urology.jhu.edu>).**

Evaluarea riscului pentru cancerul de prostată (CAPRA) se calculează pornind de la nivelul PSA, scorul Gleason, procentul esantioanelor de biopsie pozitive pentru cancer, stadiul clinic al tumorii și vârsta pacientului la diagnosticare. Scorul CAPRA s-a dovedit a fi corect pentru prezicerea metastazelor, a mortalității specifice cancerului și a mortalității de toate cauzele. (<https://urology.ucsf.edu/research/cancer/prostate-cancer-risk-assessment-and-the-ucsf-capra-score>).

Din rezultatele studiului de prevenire a cancerului de prostată (Prostate Cancer Prevention Trial Risk Calculator [PCPT]), a fost creat un calculator de risc online. Informațiile necesare includ vârsta, scorul PSA, etnia, istoricul familial, constatările DRE pozitive sau negative și rezultatele bioptice anterioare pozitive sau negative. După ce aceste valori sunt introduse, calculatorul prezice șansele pentru cancer de prostata, cancer de prostată de grad scăzut și de grad înalt. Intenția este de a ajuta la luarea deciziilor privind tratamentul. **(Calculator de risc online-<http://myprostatecancerrisk.com>).**

Anatomie patologica

Nouazeci și cinci la sută (95%) din cazurile de cancer de prostata sunt *adenocarcinoame*. La aproximativ 4% dintre bărbații cu cancer de prostată, neoplasmul are o morfologie *cu celule tranziționale* și se crede că provine din mucoasa urotelială a uretrei prostatice.

În cazuri rare, tumora are o morfologie *neuroendocrină*; în astfel de cazuri se crede că neoplasmul a apărut din celulele stem neuroendocrine care sunt prezente în mod normal în prostată sau din diferențierea aberantă în timpul transformării celulelor.

Șaptezeci la sută (70%) din cancerele de prostată apar în zona periferică, 15-20% apar în zona centrală și 10-15% apar în zona de tranziție.

Deși schimbarea arhitecturii glandulare reprezentată de scorul Gleason este în prezent cel mai utilizat parametru histologic, aceasta nu este singura schimbare

histologică care poate fi observată în cazurile de cancer de prostată. Într-adevăr, se pot observa schimbări notabile în morfologia celulară și nucleară, ploidia ADN, diferențierea neuroendocrină și vascularitatea și pot avea semnificație prognostică.

Există un continuum de la epiteliul prostatic normal până la carcinomul invaziv. Leziunile precursorilor până la carcinom pot include neoplazia intraepitelială prostatică (PIN) și proliferarea acinară atipică (ASAP).

Arhitectura glandei rămâne normală, însă straturile epiteliale devin multistratificate și aglomerate. La nivel celular, nucleul devine mare, iar nucleoli sunt vizibili. Termenul PIN devine din ce în ce mai puțin utilizat în favoarea proliferării acinare atipice (ASAP), care este proliferarea de acini mici, de obicei, cu caracteristici care sugerează, dar nu sunt diagnostice de cancer. Studiile clinice au sugerat că PIN-ul precede un carcinom cu cel puțin 10 ani. Acest concept este mai puțin acceptat în era modernă. PIN-ul ca precursor al cancerului a fost înlocuit de ASAP. Identificarea ASAP în probele de biopsie de prostată justifică în continuare căutarea unui carcinom invaziv concomitent, 30% având cancer identificat pe speciunile de biopsie ulterioare. Repetarea biopsiilor este recomandată în astfel de cazuri în decurs de 1-2 luni.

Caracteristici adverse de laborator/patologice după prostatectomia radicală includ: margini pozitive, invazia veziculei seminale, extensia extracapsulară, ganglioni pelvini pozitivi sau PSA crescut.

Tipuri histologice

1. *Adenocarcinomul acinar* reprezintă 95% din toate tumorile prostatei. El derivă din celulele acinare ale prostatei. Carcinoamele tind să fie multifocale și prezintă un tipar glandular heterogen de creștere malignă. Adenocarcinomul de prostată este gradat histologic conform sistemului Gleason, acordându-se punctele de la 1 la 5 pentru 2 tipuri histologice predominante din cancerul de prostată. Cele 2 punctaje sunt adunate și determină scorul Gleason notat de 2 la 10.

Scorul Gleason:

- 2-6 reprezintă un adenocarcinom bine diferentiat,
- 7 un adenocarcinom moderat diferentiat,
- 8-10 un adenocarcinom slab diferentiat.

2. *Adenocarcinom mucinos* 1% are comportament agresiv, diseminează frecvent la os și este rezistent la terapia hormonală.

3. *Carcinomul endometrioid*. Acesta este mai agresiv decât adenocarcinomul simplu. Se asociază cu metastaze și are un prognostic prost.

4. *Carcinomul cu celule în inel cu pecete* are un prognostic prost.

5. *Comedocarcinomul* aminteste adenocarcinomul slab diferentiat si are un prognostic prost.
6. *Carcinomul adenochistic*
7. *Carcinomul cu celule scuamoase* 0,5-1% este mult mai agresiv decât adenocarcinomul. Markerii serici, fosfataza acida si PSA (antigenul specific de prostata) sunt normali.
8. *Carcinomul primar cu celule tranzitionale* ale prostatei. Nu raspunde la terapie hormonala, dar raspunde la chimioterapie
9. *Sarcoamele* 0,1% cu cele doua tipuri rbdomiosarcomul si leiomiosarcomul.
10. *Limfom malign*
11. *Metastaze în prostata de la alte cancere sunt rare*: leucemia acuta limfoblastica, extensia de la un cancer rectal sau vezical.

Gradarea(scorul) Gleason

Sistemul de clasificare Gleason este utilizat pentru a ajuta la determinarea prognosticului în cancerul de prostată. Se bazează pe evaluarea histologică a probelor de biopsie tumorală.

Gradul Gleason se bazează pe gradul în care epiteliul are o structură normală glandulară. Gradul progresează de la mai puțin malign la mai malign. Un grad Gleason 1 indică un model aproape normal, iar gradul 5 indică absența oricărui model glandular. Această schemă de trăsături caracteristice histologice depinde în mare măsură de calitățile și experiența patologului și este supusă unui anumit grad de variație individuală.

Modelul predominant și cel de-al doilea model cel mai des întâlnit, sunt clasificate de la 1 la 5. Suma acestor două clase este denumită scorul Gleason. Punctajul bazat pe cele două modele cele mai comune este o încercare de a influența heterogenitatea considerabilă în cazurile de cancer de prostată. În plus, s-a constatat că această metodă de notare este superioară pentru prezicerea rezultatelor bolii, comparativ cu utilizarea doar a claselor individuale.

Pentru adenocarcinoame, gradul de diferentiere are o semnificatie prognostica si anatomopatologii judeca speciemenle de biopsie, utilizând sistemul de gradare Gleason, care evaluează detaliile arhitecturale ale glandelor maligne sub microscop cu magnificare scazuta spre medie. Cinci modele distincte de crestere de la bine diferentiat la slab diferentiat au fost initial descrise de Gleason folosind o scală de la 1 la 5. Tumorile cu modelul(patern) 1 au fost considerate cele mai diferentiate, cu formare glandulara discreta, în timp ce modelul 5 de leziuni a fost cel mai nediferentiat cu celule dezorganizate, libere si disparitia completă a arhitecturii glandulare.

Cancerul de prostata are tendinta de a fi heterogen, cu două sau trei modele (paternuri) ce pot sa apara într-o prostată. Deci, scorul final Gleason este suma gradelor paternului (model) primar (zona cea mai mare) si paternului secundar (model), variind de la 2 (1 + 1) la 10 (5 + 5).

În speci­me­nele de biopsie, mode­le 1 si 2 aproape niciodată nu sunt recunoscute, asa incat cancer­ele Gleason 3 + 3 = 6 sunt cele mai incipente tumori bine dife­ren­ti­ate, rapor­tate în pre­zent de anatomo­pa­to­logi. În cazul în care sunt vazute trei mode­le Gleason într-o sin­gu­ră biopsie, abor­darea acceptată este de a desemna cea mai mare zona ca paternul primar si gradul cel mai înalt ca patern secundar pentru a ajunge la scorul Gleason. Deci, o biopsie, cu o suprafață mare de patern 3, o suprafață mai mică de patern 4, si o suprafață si mai mica de patern 5 va fi desemnată ca Gleason 3 + 5 = 8.

În seriile de biopsii actuale, 25% – 50% din tumori sunt low grade (Gleason 3 + 3 = 6 sau mai puțin), 40%– 70% sunt de grad intermediar (Gleason 3 + 4 sau 4 + 3 = 7) si 5%–10% sunt de grad înalt (Gleason 8 – 10).

Sistemul de gradare Gleason este, de asemenea, folosit pentru a aloca grading Gleason speci­me­nelor după prostatectomie radicală (RP), cu unele modificări. Atunci când pato­logul inspectează toate zonele de cancer la nivelul prostatei, nu este neobisnuit să se identifice mai mult de două mode­le Gleason. Sistemul original a ignorat paternurile care au reprezentat < 5% din cancer, dar prezenta unei cantități mici de tumora de grad înalt a fost ulterior dovedita a agrava prognosticul. Recomandarea actuală este de a raporta si un patern terțiar (adică 3 + 4 = 7, cu patern terțiar 5).

Evaluările scorurilor Gleason s-au schimbat considerabil în ultimii ani. S-a observat rareori scorul 2-5, în timp ce Gleason 7 este raportat mai des.

Semnificația scorului Gleason este după cum urmează:

Un scor Gleason 2-6 indică o tumoră de grad scăzut sau bine diferențiată

Un scor Gleason 7 indică o tumoră de grad mediu sau moderat diferențiată

Un scor Gleason 8-10 indică o tumoră de grad înalt sau slab diferențiată

Definiția pe grupe de grade Gleason

Un nou sistem de clasificare a cancerului de prostată a fost dezvoltat în cadrul Conferinței de consens a Societății Internaționale de Patologie Urologică (ISUP) din 2014. Au fost aduse mai multe modificări la alocarea tiparului Gleason pe baza patologiei.

Noul sistem atribuie grupuri de note de la 1 la 5, derivate din scorul Gleason.

Grupa de grad 1: scorul Gleason ≤ 6 (risc scăzut)

Numai glande individuale discret bine formate

Grupa de grad 2: scor Gleason 3 + 4 = 7(intermediar favorabil)

Predomină glande bine formate cu componenta mai mica a glandelor/slab formate/fuzionate/cribriform

Grupa de grad 3: scorul Gleason 4 + 3 = 7(intermediar nefavorabil)

Predomina glande prost formate /fuzionate/cribriform cu o componenta mai mica a glandelor bine formate

Grupa de grad 4: scor Gleason 4 + 4 = 8; 3 + 5 = 8; 5 + 3(risc crescut)

Numai glande prost formate/fuzionate/cribriforme sau

Predomină glande bine formate si o componenta mai mica fara glande sau

Predomina lipsa glandelor si o componenta mai mică de glande bine formate

Grupa de grad 5: scorul Gleason 9-10(risc foarte crescut)

Lipseste formarea glandelor (sau cu necroză), cu sau fără glande slab formate/fuzionate/cribriform

Semne si simptome**Istoric**

În prezent, majoritatea cancerelor de prostată sunt identificate la pacienții care sunt asimptomatici. Diagnosticul în astfel de cazuri se bazează pe anomalii antigenului specific prostatic (PSA) sau pe constatările privind examenul digital rectal(tuseu rectal). În plus, cancerul de prostată poate fi o constatare patologică incidentală atunci când țesutul este îndepărtat în timpul rezecției transuretrale pentru a trata simptomele obstructive din hiperplazia benignă de prostată.

Simptomele bolii locale

În epoca pre-PSA, pacienții cu cancer de prostată prezentau frecvent simptome care includeau acuze urinare sau retenție urinară, dureri lombare și hematurie. În prezent, cu screeningul PSA, cele mai multe tipuri de cancer de prostată sunt diagnosticate într-o etapă asimptomatică. Atunci când apar simptome, pot fi cauzate și de alte boli în afara cancerului de prostată. De exemplu, polakiurie(urinarea frecventă), mictiune imperioasă și scăderea fluxului de urină sunt adesea secundare hiperplaziei benigne de prostată.

Simptomele bolii avansate

Cancerul avansat de prostată rezulta din orice combinație de diseminare locală limfatică, hematogenă sau contiguă. Evenimentele scheletale sunt deosebit de frecvente, deoarece cancerul de prostată are o predilecție puternică pentru metastazare la nivelul osului.

Manifestările cancerului de prostată metastatic și avansat pot include următoarele:

-Pierderea în greutate și pierderea apetitului

-Anemie

-Durerea osoasă, cu sau fără fractură patologică

-Deficitele neurologice prin compresia măduvei spinării

-Durerile extremitatii inferioare și edeme datorate obstrucției venoase și limfatice prin metastaze ganglionare.

Simptomele uremice pot apărea din cauza obstrucției ureterale cauzate de creșterea locală prostatică sau de adenopatia retroperitoneală secundară metastazei ganglionare.

Examinare fizică

Examinarea fizică nu poate distinge în mod fiabil boala benignă de prostata de cancerul de prostata. În consecință, este necesară o biopsie pentru a stabili un diagnostic. Din păcate, se produc adesea rezultate false-negative, astfel încât biopsiile multiple ar putea fi necesare.

În cazul în care se suspectează cancer, determinarea dacă boala este localizată sau extinsă în afara capsulei este importantă pentru planificarea tratamentului. Dispariția santului lateral sau implicarea veziculei seminale indică adesea boala avansată la nivel local.

Constatările la pacienții cu boală avansată pot include următoarele:

– *casexia canceroasă*

– *sensibilitatea osoasă*

– *limfedem al extremitatii inferioare sau tromboză venoasă profundă*

– *adenopatie*

– *vezica supradestinsă din cauza obstrucției cailor de evacuare a urinei*

Trebuie efectuată o examinare neurologică, incluzând *determinarea tonusului sfincterului anal extern*, pentru a ajuta la detectarea compresiei posibile a măduvei spinării. Constatările, cum ar fi parestezii sau epuizarea, sunt totuși neobișnuite.

Majoritatea cancerelor incipiente nu determină niciun simptom, dar unele semne incipiente pot fi urinarea frecventă, în special noaptea, sânge în urină, dificultate la începerea urinării sau inabilitatea de a urina și urinare slabă sau dureroasă. Ulterior apar semne de boală avansată: polakiurie cu nicturie, tenesme vezicale, jet urinar slab, hematurie terminală. Rar adenopatii inghinale cu edeme bilaterale ale membrelor, dureri osoase datorită metastazelor.

Examen digital rectal(tuseu rectal)-DRE

DRE este dependent de examinator, iar examinările în serie în timp sunt cele mai bune. Un nodul prostatic este suspect pentru malignitate și justifică

evaluarea. În plus, constatările, cum ar fi asimetria, diferența în textura și consistența scăzută, sunt indicii importante și ar trebui să fie luați în considerare împreună cu nivelul PSA. Modificarea consistenței prostatei în timp sugerează, de asemenea, necesitatea unei biopsii.

Chisturile sau litiiza nu pot fi diferențiate cu precizie de cancer numai pe baza constatărilor DRE. Prin urmare, se menține un indice ridicat de suspiciune pentru tulburările noncanceroase dacă rezultatele DRE sunt anormale.

În cazul detectării cancerului, descoperirile DRE formează baza stadiului clinic al tumorii primare (adică stadiul tumorii [T] în sistemul de stadializare TNM). În practica actuală, majoritatea pacienților diagnosticați cu cancer de prostată au rezultate normale ale DRE, dar au rezultate anormale ale PSA.

Sindroame paraneoplazice:

1. Fibrinoliza sistemică
2. Anomalii neuromusculare

Markeri tumorali

1. PSA (antigenul specific de prostată) are valori normale < 4 ng/ml.

Valori ale PSA > 10 ng/ml sunt suspecte de cancer al prostatei. Dificultatea de interpretare apare la valori ale PSA între 4 și 10 ng/ml ce pot apărea în afecțiuni benigne. Valorile serice ale PSA nu sunt modificate de tuseul rectal așa că analiza PSA poate fi efectuată înainte și după tuseul rectal.

Aproximativ 25% din pacienții cu cancer al prostatei dovedit biopsic au niveluri normale ale PSA. La valori ale PSA între 4-10 ng/ml dacă se asociază cu ultrasonografia transrectală și biopsia prostatică, se detectează cancerul prostatic la 20% din pacienți, iar la niveluri ale PSA mai mari de 10 ng/ml la 60% din pacienți.

PSA poate fi utilizată în monitorizarea răspunsului terapeutic. Creșterea PSA poate precede recidiva. După tratamentul chirurgical o scădere marcată a nivelului PSA confirmă înlăturarea cancerului. Nivelul PSA se corelează cu volumul tumoral.

La niveluri ale PSA < 10 ng/ml tumorile sunt limitate la capsula prostatică. La valori ale PSA ≥ 50 ng/ml apare invazia veziculelor seminale și limfadenopatia pelvină.

Valori ale PSA $>$ de 100 ng/ml se asociază cu boala diseminată.

2. Fosfatasa acidă este o glicoproteină care este crescută în 60%-80% din pacienții cu boala diseminată (metastaze ganglionare sau viscerale).

10% din pacienții cu cancer prostatic metastatic au niveluri normale ale fosfatazei acide. Există creșteri ale fosfatazei acide după tuseul rectal așa încât

recoltarea ei se face înaintea tuseului rectal sau la 1-2 săptămâni după efectuarea acesteia.

Screening

Evaluarea DRE și PSA sunt cele două componente utilizate în screening-ul pentru cancerul de prostată. *Ecografia transrectală (TRUS)* a fost asociată cu o rată ridicată de rezultate fals pozitive, făcând-o inadecvată ca instrument de screening, deși are un rol stabilit în direcționarea biopsiilor prostatice.

Screening-ul pentru cancerul de prostată este un subiect controversat.

Screening-ul oferă posibilitatea de a găsi forme de cancer într-un stadiu mai curabil. Cu toate acestea, având în vedere istoria variabilă a cancerului de prostată – unele cazuri progresând agresiv, dar multe fiind indolente și având puțină amenințare de morbiditate sau mortalitate semnificativă – și absența unei metode reproductibile de identificare a pacienților la care boala va progresa rapid în absența tratamentului, screening-ul inevitabil duce la un anumit grad de supra-tratament.

Mulți medici au susținut că intervenția timpurie pentru cancerul de prostată nu oferă un avantaj măsurabil de supraviețuire. Trialul intervenție prostatică versus observație (PIVOT) care a randomizat bărbații cu cancer de prostată localizat la o supraveghere vigilentă sau prostatectomie radicală, nu a găsit nici o diferență semnificativă nici în mortalitate generală și nici în mortalitatea prin cancerul de prostată între cele două grupuri după o urmărire de cel puțin 12 ani. Cu toate acestea, este necesară o monitorizare mai lungă pentru a trage concluzii definitive.

Examinarea digitală rectală (DRE) și măsurarea antigenului specific prostatei (PSA) sunt cele două componente necesare pentru un program modern de screening.

Indicațiile pentru screening sunt controversate. Avocații screeningului consideră că depistarea precoce este crucială pentru găsirea unei boli limitate la organ și pentru reducerea probabilității mortalității. Atunci când simptomele se dezvoltă sau când rezultatele DRE devin pozitive, cele mai multe cazuri au avansat deja dincolo de boala limitată la organ. Cei care nu promovează screening-ul sunt îngrijorati că screening-ul va detecta cancere care nu sunt semnificative din punct de vedere biologic (adică la pacienții care vor muri cu cancer de prostată mai degrabă decât de la acesta) și supun pacienții riscurilor de intervenție inutilă.

Bărbați cu PSA > 1 ng/ml la 40 de ani sau > 2 ng/ml la 60 de ani sunt expuse unui risc crescut de cancer de prostată metastatic sau de deces din cauza cancerului de prostată.

Recomandari ESMO 2020:

Screening-ul populației bazat pe PSA la bărbați pentru cancer de prostată reduce mortalitatea prin cancer de prostată pe seama diagnosticului excesiv și al tratamentului excesiv și nu este recomandat .

Testarea precoce a PSA (PSA initial, urmată de urmarirea adaptata la risc) pot fi oferite bărbaților > 50 de ani, bărbaților > 45 ani cu antecedente familiale de cancer de prostată, afro-americieni > 45 de ani și purtători BRCA1/2 > 40 de ani. Testarea cancerului de prostată la bărbații asimptomatici nu trebuie făcut la bărbații cu speranță de viață < 10 ani.

Societatea Americana de Cancer (ACS) recomanda ca barbatii asimptomatici cu o speranta de viata de cel puțin 10 ani sa ia o decizie informata dupa primirea informatiilor cu privire la incertitudinile, riscurile si beneficiile screening-ului evaluarii PSA. Vârsta recomandată la care bărbații ar trebui să primească aceste informații variază în funcție de riscul de cancer de prostată, după cum urmează:

-Vârsta > 50 ani, speranta de viata >10 ani, pentru cei cu risc mediu de apariție a cancerului de prostată (toti : 50 ani care nu prezinta risc crescut)

-Vârsta > 45 ani pentru cei cu risc crescut, incluzand afro-americanii și bărbații cu o rudă de gradul întâi (tată, frate, fiu) diagnosticați cu cancer de prostată înainte de vârsta de 65 de ani.

-Vârsta > 40 ani pentru cei cu risc crescut (mai mult de o rudă de gradul întâi diagnosticată cu cancer de prostată la o vârstă fragedă).

Bărbații care decid să fie examinați ar trebui să fie testați cu un test PSA. Un DRE poate fi făcut, de asemenea, ca parte a screening-ului. Dacă screeningul nu detectează cancer, timpul dintre retestările ulterioare depinde de rezultatele PSA, după cum urmează:

PSA < 2,5 ng/ml – Retestarea se poate face la fiecare 2 ani

PSA ≥ 2,5 ng/ml – Retestarea trebuie efectuată anual

Recomandările NCCN

NCCN notează importanța identificării cancerului de prostată agresiv, evitând în același timp detectarea bolii indolente.

Se recomanda screeningul pentru bărbații cu *vârsta cuprinsă între 45 și 75 de ani*, dupa o discuție privind riscurile și beneficiile screening-ului.(PSA și DRE), NCCN recomandă repetarea testelor la intervale in functie de constatările anterioare ale PSA și DRE:

PSA < 1 ng/mL, DRE normal (dacă este făcut) –se repeta testarea dupa 2-4 ani

PSA 1-3 ng/ml, DRE normal (dacă este făcută) – se repeta testarea dupa 1-2 ani

Pentru pacienții cu niveluri PSA de peste 3 ng/ml sau cu rezultate foarte suspecte la DRE, se recomandă repetarea PSA, DRE și tratarea bolilor benigne. Considerațiile privind biopsia ghidată cu ultrasonografie transrectală (TRUS) ar trebui să țină cont de corelația dintre nivelul PSA și probabilitatea de a găsi cancer de prostată la biopsie, după cum urmează:

- la PSA \leq 4 ng/ml – 15% probabilitate de cancer
- la PSA 4-10 ng/ml – 30-35% probabilitate de cancer
- la PSA > 10 ng/ml – > 67% probabilitate de cancer

Pragul PSA care ar determina biopsia prostatei după unii este de 2,5 ng/ml, în timp ce alții susțin pragul de 3 ng/ml.

Înteruperea screening-ului, se oprește la vârsta de 75 de ani pentru bărbații al căror PSA este < 3,0 ng/ml

Asociația Americană pentru Urologie

În mai 2016, AUA a lansat noi ghiduri care recomandă:

-utilizarea de rutină a testului PSA la bărbații sănătoși cu vârsta cuprinsă între 55 și 69 de ani.

-testarea la bărbații cu vârsta între 40-54 de ani cu factori de risc crescut (bărbații afro-americieni, bărbații cu antecedente familiale de adenocarcinom metastatic sau letal (inclusiv cancer de prostată, sân, ovar și pancreatic), multiple rude de gradul I afectate și membrii de familie cu cancer detectat la vârste tinere).

Testarea se repetă la 2 sau mai mulți ani.

AUA nu recomandă screeningul cu testarea PSA la următoarele grupuri:

- Bărbați cu vârsta \leq 40 de ani
- Bărbați cu vârste cuprinse între 40 și 54 de ani care nu prezintă risc crescut
- Bărbați cu vârstă > 70 de ani
- Bărbați cu o speranță de viață < de 10 – 15 ani

Înteruperea examinării

Într-un studiu realizat în 2010, Tang și alții au concluzionat că în grupul de vârstă de 75-80 de ani, întreruperea screening-ului PSA poate fi sigură pentru bărbații afro-americieni cu o măsurare inițială PSA mai mică de 6,0 ng/ml și la bărbații caucazieni cu o măsurare inițială a PSA mai mică de 3,0 ng/ml.

Testarea poate fi luată în considerare la pacienți cu vârsta peste 75 de ani selectați, care sunt foarte sănătoși și au comorbiditate mică sau deloc, dar clinicienii pot considera creșterea pragului de biopsie la un nivel al PSA > 4 ng/ml.

Recomandări împotriva screening-ului

În 2012 US Preventive Services Task Force (USPSTF) s-a pronunțat împotriva depistării pe bază de PSA a cancerului de prostată. După examinarea studiilor de screening (inclusiv PLCO Cancer Screening Trial și ERSPC), USPSTF a concluzionat că screening-ul bazat pe PSA are ca rezultat o scădere mică sau

deloc a mortalității specifice cancerului de prostată și că beneficiile unui astfel de screening nu depășesc potențialele capcane ale evaluării și tratamentului rezultat (de exemplu, disfuncția erectilă asociată intervenției chirurgicale și incontinența urinară).

În mod similar, în 2015, Societatea Europeană de Oncologie Medicală (ESMO) nu a recomandat screeningul PSA pentru cancerul de prostată, pe motiv că reduce mortalitatea cancerului de prostată pe seama supradiagnosticului și supratratamentului. ESMO nu recomandă, de asemenea, nici testarea cancerului de prostată la bărbații asimptomați cu vârsta peste 70 de ani .

Antigenul specific prostatic(PSA)

Atunci când testul PSA a fost dezvoltat pentru prima dată, limita superioară a valorii normale pentru PSA a fost considerată a fi de 4 ng/ml. Cu toate acestea, studiile ulterioare au arătat că nici un nivel PSA nu garantează absența cancerului de prostată. Pe măsura ce nivelul PSA crește, la fel crește și riscul acestei boli. Când PSA este 1 ng/ml, cancerul poate fi detectat la aproximativ 8% dintre bărbați dacă se efectuează o biopsie. La un nivel PSA de 4-10 ng/ml, probabilitatea de a găsi cancer de prostată este de aproximativ 25%; la un nivel de peste 10 ng / ml, probabilitatea este mult mai mare.

Deși cancerul poate fi prezent chiar și atunci când nivelul PSA este < de 1 ng/ml, experții nu recomandă o biopsie decât dacă PSA este mai mare. Unii utilizează 2,5 ng/ml ca limită, în timp ce alții așteaptă până când aceasta este ≥ 3 ng/ml. Studiul european randomizat de screening pentru cancerul de prostată (ERSPC) a aplicat o valoare cutoff al PSA ≥ 3 ng/ml ca indicație pentru biopsia prostatei. Pentru bărbații cu o valoare inițială PSA < 3 ng/ml, riscul de apariție a cancerului de prostată agresiv și a decesului s-a dovedit a crește semnificativ cu valorile PSA în intervalul 2-2,9 ng/ml, deși riscul global de deces legat de cancerul de prostată agresiv rămâne limitat.

PSA Legat versus PSA liber

Măsurarea PSA legat și liber poate ajuta la diferențierea nivelurilor ușor crescute de PSA datorate cancerului, de nivelurile ridicate datorită hiperplaziei benigne de prostată. PSA liber este calculat ca procent din PSA total; Cu cât procentul de PSA liber este mai mic, cu atât este mai mare probabilitatea de apariție a cancerului. De exemplu, cancerul se găsește la biopsie de prostată la doar 8% dintre bărbați, cu PSA liber > 25%, dar la mai mult de jumătate dintre cei cu PSA liber < 10%.

De obicei, un PSA liber peste 25% este considerat normal. Unii experți recomandă biopsie când PSA liber este mai mic de 18%; alții recomandă biopsia la o valoare a PSA liber de 12%.

La bărbații sănătoși cu un nivel PSA de 4-10 ng/ml, mulți experți recomandă biopsie fără testul suplimentar de PSA liber. O practică obișnuită este oferirea unei perioade de timp pentru antibiotice și medicamente antiinflamatorii și apoi repetarea testului pentru a vedea dacă acest tratament scade nivelul PSA. Cu toate acestea, nici un studiu bine realizat nu a stabilit valoarea acestei abordări.

Biopsia de prostata

Biopsia prin ac a prostatei este indicată pentru diagnosticarea tisulară la pacienții care prezintă valori crescute ale PSA sau anomalii la DRE. Ecografia transrectală (TRUS) este utilizată pentru a ghida biopsia, deși RMN este studiată ca o alternativă. TRUS permite, de asemenea, măsurarea volumului prostatei. Zonele hipoecogene la TRUS sunt în mod obișnuit asociate cu cancere, însă această constatare nu este suficient de specifică pentru diagnosticare.

Numărul de probe de biopsie care trebuie luate este dezbătut. Standardul anterior a constatat din 6 probe prelevate. În biopsiile cu model extins se prelevează 10 sau 12 probe. Protocoale de biopsie cu 18 prelevări sunt de asemenea utilizate, în special pentru glandele mai mari.

În plus, eșantioanele pot fi prelevate din noduli palpabili sau din zone suspecte ultrasonografic. TRUS Doppler color este utilizat pentru a ajuta la identificarea zonelor suspecte.

La pacienții cu un nivel PSA ridicat persistent, în fața rezultatelor negative ale biopsiei, literatura de specialitate susține repetarea biopsiei o dată sau de două ori. Repetarea biopsiilor poate include, de asemenea, prelevări din zona de tranziție, ceea ce nu este de obicei cazul biopsiilor inițiale.

Biopsiile transrectale ghidate de ultrasonografia cu contrast crescut au avut o rată de detecție globală pozitivă de 30,9%, comparativ cu 6,9% pentru biopsii non-orientate cu 12 eșantioane.

Numărul de mostre de țesut obținut este o sabie cu două tăișuri. Mai multe probe cresc șansa de a găsi cancer, dar cresc și șansele de a găsi o boală care nu pune viața în pericol.

Pacienții trebuie să primească antibiotice profilactice cu cel puțin 20 de minute înainte de biopsie de prostată, pentru a reduce riscul de infecție.

Confortul pacienților este mult îmbunătățit prin injectarea unui anestezic local în nervii de lângă veziculele seminale, sub îndrumare ultrasonografică. O clismă este de obicei administrată înainte de biopsie.

Biopsia prostatei se poate efectua prin:

a) *Biopsia prin ac ghidat ultrasonografic* se indică la pacienții cu nivel al PSA > 4 ng/ml și/sau tuseu rectal anormal. Se face cel mai bine ghidat prin ultrasonografie transrectală. Clasic se efectuau 6 biopsii, 3 de fiecare parte a glandei de la vârf, mijloc și baza. Recent se insistă ca biopsiile mai multe,

directionate lateral din zona periferica a glandei creste rata detectei cancerului cu 14-20%. Daca biopsia este negativa nu este exclusa prezenta cancerului deoarece la 13%-31% din pacientii cu biopsie initial negativa, la biopsia ulterioara va fi depistat cancerul. Prin urmare acesti pacienti vor fi evaluati în continuare la 6-12 luni cu PSA si tuseu rectal.

Diagnosticul de cancer se stabileste la 24% din cazuri anual când indicatia este nivelul PSA > 4 ng/ml si la 45% din cazuri când indicatia este PSA > 10 ng/ml, tuseu rectal anormal si leziune hipoecogena la ultrasonografie.

b). Biopsie prin TURP (resectia prostatei transuretrala) pentru adenom de prostata depisteaza în 5-10% cancer de prostata.

Caracteristici adverse de laborator/patologice dupa prostatctomie totala includ: margini pozitive, invazia veziculei seminale, extensia extracapsulară, ganglioni pelvini pozitivi sau PSA detectabil.

Complicații

S-a observat că biopsiile prostatice pot avea complicații, inclusiv febră, durere, hematospermie, hematurie, culturi urinare pozitive și (rareori) sepsis.

Diagnostic Diferential

Prostatita acuta bacteriana si abcesul prostatic

Prostatita bacteriana

Hipertrofia Prostatica Benigna

Prostatita nonbacteriana

Tuberculoza sistemului genitourinar

Imagistica

- Imagistica este efectuata pentru detectarea si caracterizarea bolii cu scopul de a selecta sau a modifica tratamentul.
- Tehnicile imagistice pot evalua parametrii anatomici sau funcționali.

-Tehnici imagistice anatomice include radiografii simple, ultrasunete, CT și RMN.

-Tehnici de imagistica functionala include scanarea osului cu radionuclizi(scintigrafia osoasa), PET/CT, și tehnici RMN avansate, cum ar fi spectroscopie și SPECT (emisie de fotoni singulari CT)(DWI).

Utilitatea imagisticii pentru barbatii cu recidiva biochimica precoce dupa prostatectomie radicala(RP) depinde de grupul de risc anterior operației, gradul Gleason patologic și stadiu, PSA si timpul de dublare al PSA (PSADT) după recurența. Grupurile cu risc mic si intermediar, cu PSA seric scăzut postoperator au un risc redus de scanare osoasa pozitiva sau scanare CT pozitiva.

Frecvența imagisticii trebuie să se bazeze pe riscul individual, vârstă, TD al PSA, scorul Gleason si starea generala de sanatate.

Scintigrafiile convenționale sunt rareori pozitive la bărbați asimptomatici cu PSA <10 ng/ml. Riscul relativ pentru metastaze osoase sau deces crește pe măsura ce scade TD al PSA. Imagistica osoasă trebuie efectuată mai frecvent atunci când TD al PSA \leq 8 luni.

Radiografii simple

Radiografia obișnuită poate fi utilizată pentru a evalua regiuni simptomatice la nivelul scheletului. Cu toate acestea, radiografia simplă convențională cu raze X nu va detecta o leziune osoasă până ce aproape 50% din conținutul mineral al osului este pierdut sau castigat.

CT sau RMN-ul pot fi mai utile pentru a evalua riscul de fracturi deoarece aceste modalități permit o evaluare mai precisă a implicării corticale decât radiografiile simple, în cazul în care leziunile osteoblastice pot ascunde implicarea corticală.

Ultrasunografia

Ultrasunografia folosește undele de sunet de înaltă frecvență pentru a vizualiza regiuni mici de corp.

Imagistica cu ultrasunete standard oferă informații anatomice.

Fluxul vascular poate fi evaluat folosind tehnici de ultrasunete Doppler.

Ultrasunografia endorectala este folosită pentru a ghida biopsii ale prostatei.

Ultrasunografia endorectala poate fi luată în considerare pentru pacienții cu suspiciune de recurență după prostatectomie radicală (RP).

Scanare osoasă (scintigrafie osoasă)

Utilizarea termenului de „scanare osoasă” se referă la scanarea osoasă convențională cu technetium- 99m-MDP în care technetiul este preluat de os și vizualizat cu o camera gamma cu ajutorul imaginilor plane sau imagistica 3-D cu emisie de fotoni singuri CT (SPECT).

-Sediile de preluare crescute presupun turnover osos accelerat și poate indica boala metastatică.

-Boala metastatică osoasă poate fi diagnosticată pe baza modelului de activitate general sau împreună cu imagistica anatomică.

Tehnologii mai noi care folosesc ^{18}F -NaF ca traser pentru o scanare PET/CT sau scanare imagistica osoasă hibridă pot fi folosite ca studiu de stadializare diagnostică. Testele par să aibă o sensibilitate mai mare decât scanare osoasă. Scintigrafia osoasă este indicată în evaluarea inițială a pacienților cu risc crescut de metastaze osoase:

-Boala T1 și PSA \geq 20, boala T2 și PSA \geq 10, scorul Gleason \geq 8 sau boala T3/T4

-Orice stadiu de boală cu simptome sugestive de metastaze osoase

Scintigrafie osoasă poate fi luată în considerare pentru evaluarea pacienților post-prostatectomie când PSA nu s-a scăzut la niveluri nedetectabile sau când există PSA nedetectabil după RP cu un PSA detectabil ulterior, care crește la 2 sau mai multe determinări ulterioare.

Scintigrafie osoasă poate fi luată în considerare pentru evaluarea pacienților cu creșterea PSA sau DRE pozitiv după RT în cazul în care pacientul este un candidat pentru terapie locală suplimentară sau terapie sistemică.

Scanările osoase sunt utile pentru a monitoriza cancerul de prostată metastatic pentru a determina beneficiile clinice ale terapiei sistemice. Cu toate acestea, leziunile noi observate pe scanarea osoasă inițială post-tratament, în comparație cu scanarea de bază pre-tratament, poate să indice progresia bolii.

Leziuni noi în situația unui PSA care scade sau răspunsul țesutului moale și în lipsa de progresie a durerii la acel sediu poate indica un fenomen "flare" sau o reacție de vindecare osteoblastică. Din acest motiv, o scintigrafie osoasă de confirmare după 8-12 săptămâni este autorizată pentru a diferenția progresia adevărată, de reacția de exacerbare (flare). Leziuni noi suplimentare indică progresia bolii. Scanările stabile fac rezonabilă continuarea tratamentului. Fenomenul "flare" la scanarea osoasă este comun, în special la începerea terapiei hormonale noi și poate fi observat la aproape jumătate dintre pacienții tratați cu agenți mai noi, Enzalutamide sau Abiraterone. Fenomen flare similar poate exista și cu alte modalități imagistice, cum ar fi CT sau PET/CT.

Scanările osoase și imagistica țesuturilor moi (CT sau RMN) la bărbații cu cancer de prostată metastatic sau cancer de prostată progresiv non-metastatic pot fi obținute în mod regulat în timpul terapiei sistemice pentru a evalua beneficiu clinic.

Scanările osoase trebuie efectuate pentru simptome și la fiecare 6-12 luni pentru monitorizarea TDA. Necesitatea imagisticii țesuturilor moi rămâne neclară.

În CRPC, imagistica la interval de 8 până la 12 săptămâni pare rezonabilă.

Tomografie computerizată

CT oferă un nivel ridicat de detalii anatomice și poate detecta boala extracapsulară macroscopică, boala metastatică ganglionară și/sau boala metastatică viscerală.

-În general CT nu este suficient pentru a evalua prostata.

CT poate fi efectuată cu și fără contrast oral și intravenos.

CT este utilizat pentru stadializarea inițială la pacienții selectați:

– boala T3 sau T4

– Pacienții cu boala T1 sau T2 și nomograma care indică probabilitatea invaziei ganglionilor limfatici > 10% pot fi candidați pentru imagistica pelviană, dar nivelul de evidență este scăzut.

CT poate fi luat în considerare la pacienții care au suferit RP când PSA nu reușește să scadă la niveluri nedetectabile sau când un PSA nedetectabil devine detectabil și crește la 2 sau mai multe determinări ulterioare sau după RT pentru creșterea PSA sau DRE pozitiv în cazul în care pacientul este un candidat pentru terapia locală suplimentară sau terapie sistemică.

Imagistica prin rezonanță magnetică(RMN)

Punctele forte ale RMN sunt un contrast și o caracterizare ridicată a țesuturilor moi, achiziția imaginii multiparametric, capacitatea de imagistica multiplanară și metode avansate de calcul pentru evaluarea funcției.

-RMN-ul poate fi realizat cu și fără administrarea intravenoasă de contrast.

-Rezoluția imaginii RMN în pelvis poate fi augmentată utilizând o sonda endorectală.

Tehnicile standard RMN pot fi luate în considerare pentru evaluarea inițială a pacienților cu risc crescut:

-boala T3 sau T4

-pacienții cu boala T1 sau T2 și nomograma care indică probabilitatea invaziei ganglionilor limfatici > 10%, pot fi candidați pentru imagistica pelviană, dar nivelul dovezilor este scăzut.

RMN poate fi luat în considerare la pacienții care au suferit prostatectomie radicală(RP) când PSA nu scade la niveluri nedetectabile sau când un PSA nedetectabil devine detectabil și crește la 2 sau mai multe determinări, sau după RT pentru creșterea PSA sau DRE pozitiv în cazul în care pacientul este candidat pentru terapie locală suplimentară. Biopsia sub RMN-US poate îmbunătăți detectarea cancerelor de grad superior (Scor Gleason > 7).

mpMRI poate fi utilizat pentru stratificarea mai bună a riscului la bărbații, la care se are în vedere supravegherea activă. În plus, mpMRI poate detecta cancer de prostată mari și slab diferențiate (de exemplu, scor Gleason > 7) și extensia extracapsulară(stadializare T). mpMRI s-a dovedit a fi echivalent cu scanare CT pentru evaluarea ganglionilor limfatici pelvini.

Tomografie cu emisie de pozitroni/Tomografia computerizată(PET/CT)

PET/CT total folosind ca trăsori C-11 poate identifica sediile de boală metastatică la bărbații cu recidivă biochimică după eșecul tratamentului primar.

– Este nevoie de studii suplimentare pentru a determina cea mai bună utilizare a imagisticii coline- PET/CT la bărbații cu cancer de prostată.

PET/CT oncologic este efectuată în mod tipic folosind 18F-fluorodeoxyglucose (FDG), un analog radioactiv al glucozei.

– În anumite situații clinice, utilizarea FDG-PET/CT poate furniza informații utile, dar FDG-PET/CT nu trebuie să fie utilizată în mod obișnuit deoarece datele pentru utilitatea FDG-PET/CT la pacienții cu cancer de prostată sunt limitate.

Evaluarea Preterapeutică

Stadializarea clinică

Studiile imagistice pot fi o parte importantă a stadializării pretratament a cancerului de prostată, ajutând la diferențierea bolii localizate clinic (adică, stadiul T1 sau T2), care este în general accesibilă terapiei locale, de o boală mai avansată care poate necesita terapie multimodală. Sistemul de stadializare acceptat în prezent permite includerea acestor studii în evaluarea bolii, deși literatura medicală sugerează că nici un studiu unic nu poate fi utilizat pentru a detecta reproducibil boala limitată la organ.

Date chirurgicale retrospective sugerează că pacienții cu boală în stadiu incipient (T2a sau T1), cei cu valori ale PSA < 10 și cei cu un scor Gleason de ≤ 6 prezintă risc scăzut pentru boala extinsă în afara organului.

Prezența nivelului PSA > 10 ng/mL, histologia de grad înalt (scor Gleason ≥ 7) sau constatările fizice care sugerează boala T3 poate justifica unele studii de imagistică pentru stadializare.

Pentru stadializarea T, *RMN-ul este mai precis decât scanarea CT*. Din păcate, o rată semnificativă de inexactitate limitează valoarea acestor două teste. De exemplu, dacă testul sugerează boala extracapsulară, dar rata fals pozitivă este de aproximativ 30%, mulți bărbați pot fi sfătuiți incorect să evite prostatectomia.

Scanarea RMN și CT au o precizie echivalentă pentru stadializarea N. Nici nu se merită, cu excepția cazului în care riscul de metastaze ganglionare este de cel puțin 15% sau mai mare, care poate fi determinată din tabelele Partin.

Pentru stadializarea M, *scintigrafia osoasă cu tehniciu-99m (99m Tc)* este de obicei utilizată. Acesta este rar indicată dacă PSA nu este mai mare de 10 sau 20 ng/ml, deoarece probabilitatea de a găsi metastaze este altfel foarte scăzută. Obținerea unei scanări de bază la nivelul oaselor pentru a ajuta la evaluarea testelor viitoare nu are sens.

Pentru stadializarea bolii metastatice viscerale se recomandă: scintigrafie osoasă, radiografie osoasă, M.R.I., markeri tumorali (fosfataza acidă, PSA). Scintigrafia osoasă se indică în caz de tumori slab diferențiate, dureri osoase persistente, valori ale PSA > 20 ng/ml.

Stadializare chirurgicală

La pacienții supuși unei prostatectomii radicale, evaluarea patologică a extinderii extracapsulare a bolii și implicarea regională a ganglionilor este ușor

disponibilă. Disecția ganglionară de rutină nu este utilă *decât dacă probabilitatea de a găsi boala este mai mare de 15%, care poate fi determinată din tabelele Partin.*

O controversă nerezolvată este dacă îndepărtarea prostatei la pacienții cu metastaze în ganglionii limfatici oferă un beneficiu de supraviețuire față de terapia alternativă. Studiile necontrolate sunt dificil de interpretat și nu sunt disponibile studii randomizate. În plus, disecția standard ganglionară limitată va omite metastaze, în timp ce disecția mai extinsă are o rată mai mare de complicații.

O abordare a acestei situații constă în efectuarea selectivă a disecției ganglionare pelvine, *limitând procedura la bărbații cu risc crescut și efectuarea unei disecții mai extinse la acești bărbați.* Ganglionii limfatici disecați sunt trimisi pentru secțiuni la ghiata; Dacă acestea nu prezintă metastaze, chirurgul trece la prostatectomie.

Efectuarea unei disecții a ganglionilor limfatici pelvini la bărbații programați pentru radioterapie poate fi justificată. Cu toate acestea, studiile au arătat un beneficiu pentru iradierea ganglionilor pelvini împreună cu prostata, astfel încât disecția ganglionilor limfatici este rareori făcută dacă nu este planificată o prostatectomie.

Investigatorii de la Universitatea Johns Hopkins au validat aceste date. Analiza lor privind nomograma Hamburg pentru pacienții tratați chirurgical a arătat un risc similar scăzut pentru anumite grupuri de pacienți. Mai important, analiza acestora a dus la stratificarea pacienților în risc scăzut, intermediar și ridicat pentru implicarea ganglionară. Aceste categorii corespund numărului de eșantioane biopsice care *sunt pozitive cu cel puțin boala Gleason 4 + 3*, după cum urmează:

-*Risc foarte scăzut (2,5% șansă)* de afectare ganglionară – Nu există dovezi de boala Gleason 4 + 3 sau mai mare

-*Risc intermediar (sansa de 20%)* de afectare ganglionară – Pacienții cu 1-3 specimene de biopsie pozitive pentru boala Gleason 4 + 3 sau mai mare

-*Risc crescut (44,4%)* pentru afectare ganglionară – Pacienți cu 4-6 specimene pozitive pentru boala Gleason 4 + 3 sau mai mare

Deși nomograma din Hamburg și validarea clinică efectuată de grupul Hopkins evidențiază cohortele pacienților care pot beneficia de explorarea chirurgicală a bolii ganglionare regionale, nu se referă la importanța acestei constatări în raport cu rezultatul pacientului. Se poate concluziona în mod rezonabil că riscul de boală ganglionară regională este foarte scăzut la pacienții cu un scor Gleason de 6 sau mai puțin. Acest rezultat nu este diferit de informațiile rezumate în tabelele Partin.

Disectia ganglionara este necesara? Pentru stadializare? Sau pentru vindecare? Limfadenectomie pelvina standard este curent efectuata si justificata in cazurile cu PSA >20 ng/ml, scor Gleason \geq 7 si stadiu clinic T2, T3. O controversa considerabila ramane tratamentul adecvat al pacientilor cu ganglioni limfatici pozitivi.

Stadializare

Starea generală a sănătății si comorbiditățile trebuie să fie evaluate. Pacienții care nu sunt adecvati pentru tratamentul cu scop curativ, în virtutea unei stari de sănătate proasta, în mod normal, nu necesită investigatii de stadializare. *Boala localizată* trebuie sa fie clasificata cu risc scazut foarte scazut, risc scazut, intermediar, ridicat si foarte ridicat, ca un ghid pentru prognosticul si terapia ulterioara.

Grupa de risc	T		Gleason		PSA	
Risc foarte scazut:	T1c	si	Gs \leq 6	si	PSA \leq 10ng/ml	
Risc scazut:	T1–T2a	si	Gs \leq 6	si	PSA \leq 10ng/ml	
Risc intermediar:	T2b-T2c	sau	Gs= 7	sau	PSA 10-20 ng/ml	
Risc crescut:	T3a	sau	Gs 8-10	sau	PSA > 20 ng/ml	
Risc foarte crescut:	T3b-T4	sau	Gs 10 sau >4 esantioane Gs 8-10		PSA orice	

Stadiul clinic T trebuie să fie evaluat prin DRE. RMN-ul ofera o stadializare mai precisa a T si poate informa tehnica chirurgicala, atât în ceea ce priveste menajarea nervilor si excizia largă a zonelor de extensie extra-prostatică potentiala.

În categoria cu risc scăzut, procentul de invazie a fragmentelor biopsiate, lungimea invaziei fragmentelor, densitatea PSA si un raport mai mic f/t PSA sunt asociate cu un risc crescut de suprastadializare.

Pacientii cu boală cu risc intermediar sau risc ridicat ar trebui să aibă *stadializarea ganglionilor limfatici*, folosind tomografie computerizata (CT), RMN, tomografie cu emisie de pozitroni (PET/CT) sau disectie ganglionară pelvină.

Pacientii cu boală cu risc intermediar sau ridicat ar trebui să fie stadializati pentru *metastaze viscerale* utilizând scanarea prin scintigrafia osoasa cu

technetiu, scanare CT toraco-abdominala sau RMN a intregului corp sau coline PET/CT .

Stadializarea N este indicata la barbatii care sunt luati în considerare pentru tratament curativ. Prezenta metastazelor ganglionare multiple si voluminoase este de obicei o contraindicatie la un tratament curativ, în timp ce pacientii cu diseminare ganglionara limfatica limitata sunt considerati candidati fie pentru prostatectomie radicala (RP), cu disectie extinsa a ganglionilor limfatici fie la radioterapie externa.

Disectia ganglionara limfatica se insoteste de o rata crescuta a complicatiilor, limfocel si limfedem.

Inlocuirea stadializării chirurgicale cu stadializarea imagistica prin urmare, ar fi valoroasa. Chiar daca imagistica prin scanare CT sau RMN-ul a imbunatatit stadializarea, aceste tehnici inca identifica in cel mai bun caz 50% dintre pacientii cu metastaze ganglionare limfatice.

Pacientii cu PSA < 20, stadiul < T 2b si scorul Gleason < 7 au un risc scăzut (<10%) pentru metastaze ganglionare limfatice si ar putea fi ferite de o stadializare chirurgicală. De asemenea, pacientii cu un scor Gleason 4 ar putea fi priviti ca un grup cu risc scăzut.

Atat CT cat si RMN au o sensibilitate scăzută si similară pentru detectarea metastazelor ganglionilor limfatici de aproximativ 40%. Cu toate acestea, ganglionii limfatici implicati în mod grosolan (diametru > 2 cm), sunt diagnosticati cu sensibilitate ridicată.

Pacientii cu boală recidivantă după prostatectomie radicala ar trebui să fie luati în considerare pentru stadializarea pelvina inainte de radioterapia de salvare (SRT). In aceasta situatie este adecvata numai evaluarea imagistica.

Clasificarea TNM(AJCC,Cancer Staging Manual, Seventh Edition 2017)

Tumora primara (T)

Tx- tumora nu poate fi evaluata

T0- nu exista semne de tumora

T1-tumora clinic inaparenta, nu se palpeaza

T1a- tumora gasita incidental, implica ≤ 5% din specimenul patologic

T1b – tumora gasita incidental, reprezinta > 5% din specimenul patologic.

T1c – tumora detectata prin biopsie in unul sau ambii lobi dar nepalpabila

T2 – Leziune palpabila, limitata la organ

T2a – palpabila, implica ≤ 1/2 din lob, într-un singur lob

T2b-tumora implica > ½ dintr-un lob, dar nu afecteaza ambii lobi

T2c – palpabila in ambii lobi

T3 -Tumor se extinde prin capsula prostatica(a depasit organul) dar nu este fixata si nu invadeaza structurile adiacente

T3a – extensia extracapsulara(unilateral sau bilateral)

T3b – invazia veziculelor seminale

T4 – tumora este fixata sau invadeaza structurile adiacente, altele in fara veziculelor seminale, invazia vezicii, sfincterului extern, muschilor ridicatori anali, invazia peretilor pelvini

Patologic T(pT)

Nu exista pT1

pT2 – Leziune limitata la organ

pT3 -Tumora se extinde prin capsula prostatica(extensie extraprostata)

pT3a – extensia extracapsulara sau invazia microscopica a gatului vezical*

pT3b – invazia veziculelor seminale

pT4 – este fixata sau invadeaza structurile adiacente, altele in fara veziculelor seminale, invazia vezicii, sfincterului extern, muschilor ridicatori anali, invazia peretilor pelvini

*margine chirurgicala pozitiva trebuie indicata prin R1(boala microscopica reziduala)

Ganglionii (N)

Nx – ganglionii limfatici nu pot fi evaluati

N0 – ganglionii limfatici nu sunt invadati

N1 – metastaze în ganglionii limfatici pelvini

Metastaze (M)

Mx – metastazele la distanta nu pot fi evaluate

M0 – nu exista metastaze la distanta

M1-metastaze la distanta

M1a – invazia ganglionilor limfatici non regionali

M1b – invazie osoasa

M1c – alte sedii metastatice cu sau fara invazie osoasa

Această clasificare se aplică pentru adenocarcinoame și carcinoamele scuamoase, dar nu pentru sarcom sau carcinom cu celule tranziționale.

Adjectivele utilizate pentru a descrie variante ale adenocarcinomului prostatei includ, mucinos, celula in inelul cu pecete, ductal și carcinom neuroendocrin incluzand si carcinomul cu celule mici.

Adenocarcinomul de prostata este gradat histologic conform sistemului Gleason(datorita heterogenitatii morfologice marcate a cancerului de prostata), acordându-se puncte de la 1 la 5 pentru 2 tipuri histologice predominante din cancerul de prostata. Cele 2 punctaje sunt adunate si determina scorul Gleason notat de 2 la 10. Daca exista un singur focar cu patern Gleason 3 atunci scorul Gleason raportat va fi 3+3=6.

Gleason x – scorul Gleason nu poate fi evaluat

Gleason ≤ 6-bine diferentiat(usoara anaplazie)

Gleason 7 – moderat diferentiat(anaplazie moderata)

Gleason 8-10- slab diferentiat/nediferentiat(anaplazie marcata)

Definitia Grupelor de grad GLEASON

Recent sistemul Gleason a fost comprimat in asa numitele grupele de grad.

Grupa de grad 1: scorul Gleason ≤ 6 (risc scazut); patern Gleason $\leq 3+3$

Numai glande individuale discret bine formate

Grupa de grad 2: scor Gleason 7(risc intermediar favorabil); patern 3+4

Predomină glande bine formate cu componenta mai mica a glandelor/slab formate/fuzionate/cibriform

Grupa de grad 3 : scorul Gleason 7(risc intermediar nefavorabil); patern 4+3

Predomina glande prost formate /fuzionate/ cibriform cu o componenta mai mica a glandelor bine formate

Grupa de grad 4: scor Gleason 8 (risc crescut); patern Gleason 4+4; 3+5; 5+3

Numai glande prost formate /fuzionate/ cibriforme sau

Predomină glande bine formate si o componenta mai mica fara glande

sau

Predomina lipsa glandelor si o componenta mai mică de glande bine formate

Grupa de grad 5: scorul Gleason 9-10(risc foarte crescut); patern Gleason 4+5; 5+4; 5+5

Lipseste formarea glandelor (sau cu necroză), cu sau fără glande slab formate / fuzionate / cibriform

Stadii anatomice/grupe prognostice:

Grup	T	N	M	PSA(ng/ml)	Grupa de grad
Std. I	cT1a-c	N0	M0	< 10	1
	cT2a	N0	M0	< 10	1
	pT2	N0	M0	<10	1

Std.II A	cT1a-c	N0	M0	≥10 < 20	1
	cT2a	N0	M0	≥10 < 20	1
	pT2a	N0	M0	≥10 < 20	1
	cT2b	N0	M0	< 20	1
	cT2c	N0	M0	<20	1
Std IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
Std IIC	T1-2	N0	M0	<20	3
	T1-2	N0	M0	<20	4
Std IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
Std IIIB	T3-4	N0	M0	orice	1-4
Std IIIC	oriceT	N0	M0	price	5
Std IV A	Orice T	N1	M0	Orice PSA	orice
Std IVB	Orice T	Orice N	M1	Orice PSA	orice

Aceasta clasificare se aplica adenocarcinoamelor si carcinoamelor scuamoase dar nu sarcoamelor sau carcinoamelor cu celule tranzitionale.

Definiția grupului de grad histologic (G)

Recent, sistemul Gleason a fost comprimat în așa-numitele grupuri de grade.

Grupa de grad	Scor Gleason	Patern Gleason
1	≤ 6	≤ 3+3
2	7	3+4
3	7	4+3

4	8	4+4; 3+5; 5+3
5	9 sau 10	4+5; 5+4; 5+5

Estimarea sperantei de viata

Estimarea speranței de viață este esențială pentru a lua o decizie informată în depistarea precoce și tratamentul cancerului de prostată.

Estimarea speranței de viață este posibilă pentru grupuri de oameni, dar constituie o provocare pentru o anumită persoană.

Speranța de viață poate fi estimată prin utilizarea tabelelor Social Security Administration (**Estimare Speranta de Viata-www.ssa.gov/OACT/STATS**) sau tabelele de viata ale WHO in functie de tara(**Estimare Speranta de Viata-<http://apps.who.int>**)

INDICATIA TERAPEUTICA

Risc foarte scăzut de recidiva(T1c si scor Gleason ≤ 6 /Grupa de grad 1 si PSA < 10 ng/ml)

Barbatii cu toate caracteristicile următoare tumorale sunt clasificate în grupul cu risc foarte scăzut: stadiul clinic T1c, biopsie scorul Gleason ≤ 6 , Grupa de grad 1, PSA < 10 ng/ml, prezenta bolii în mai puțin de 3 fragmente de biopsie, $\leq 50\%$ invazie de cancer de prostată în orice fragment și densitatea PSA $< 0,15$ ng/ml/g.

-Având în vedere posibilele efecte secundare ale tratamentului definitiv, bărbații din acest grup, care au o *speranță de viață estimată < 10 de ani* ar trebui să fie supuși *observatiei* (monitorizare la fiecare 6 luni).

Observarea presupune monitorizarea evoluției bolii, cu speranța *terapie paliative* în cazul dezvoltării simptomelor sau o modificare a examenului clinic sau PSA care sugerează că simptomele sunt iminente. Spre deosebire de supravegherea activă, programele de observare nu implică biopsii.

Supravegherea activă presupune monitorizarea în mod activ în cursul bolii cu speranța de a interveni *cu terapia curativă* în cazul în care cancerul progresează.

-Barbatii cu risc foarte scăzut și *speranta de viață de la 10 la 20 ani* ar trebui să se supună *supravegherii active*.

-Pentru pacienții care întrunesc criteriile de risc foarte scăzut, dar care au o *speranță de viață ≥ 20 de ani* există mai multe opțiuni viabile: supravegherea activă, Radioterapie externă sau brahiterapie sau prostatectomia radicală.

Risc de recidiva scazut(T1- T2a si PSA < 10 ng/ml si scor Gleason < 6/grupa de grad 1) Este considerat cancer de prostata incipient. In cazul asocierii mai multor factori de risc se comuta la grupul de risc crescut.

-OBSERVATIA este recomandata pentru barbatii cu cancer de prostata cu risc scazut si *speranta de viata* < 10 ani.

-În cazul în care *speranta de viata a pacientului este* ≥ 10 ani sau mai mult, optiunile de tratament initial includ: 1) *supravegherea activă(preferata)*; 2) *RT externa sau brahiterapie*; sau 3), *prostatectomia radicală cu sau fără disectie ganglionara(PLND)* dacă probabilitatea prezisa de afectare a ganglionilor limfatici pelvine este $\geq 2\%$. TDA ca tratament primar pentru cancerul de prostata localizat nu îmbunătătește supravietuirea si nu este recomandata. Tratamentul consta fie în prostatectomie radicala retropubiana plus disectia ganglionara pelvina daca probabilitatea invaziei ganglionare este $\geq 2\%$, fie radioterapie externa sau brahiterapie. Sansele de vindecare sunt egale prin ambele modalitati. Pacientii cu comorbiditati, în vârstă, cu tumori slab diferentiate trebuie tratati cu radioterapie.

25-30% din pacientii cu stadiu T1b au metastaze ganglionare pelvine iar rezultatele tratamentului local sunt slabe.

-Daca se constata metastaze ganglionare se recomanda fie observatie fie terapie de deprivare androgenica(TDA).

-La pacientii cu *invazia veziculelor seminale, margini pozitive, extensie extracapsulara sau PSA crescut dupa prostatectomie radicala se recomanda radioterapie postoperatorie sau observatie.*

-Daca se constata metastaze ganglionare se recomanda fie observatie fie terapie de deprivare androgenica(TDA) \pm EBRT.

Risc intermediar are unul sau mai multi factori de risc intermediari(FRI)(T2b, T2c, sau scor Gleason 3+4= 7/grupa de grad 2, sau scor Gleason 4+3=7(grupa de grad 3) sau PSA 10-20ng/ml)

-Intermediar favorabil-are toate caracteristicile urmatoarei: 1 factor de risc intermediar(FRI), grupa de grad 1 sau 2, < 50% din fragmentele de biopsie sunt pozitive

-intermediar nefavorabil-are unul sau mai multi din urmatoarii: 2 sau 3 FRI, grupa de grad 3, $\geq 50\%$ din fragmentele de biopsie sunt pozitive

Este considerat cancer de prostata local avansat.

Pacientii cu factori multipli adversi(sunt prezenti 2 sau 3 factori) pot fi comutati la grupul de risc ridicat.

Grupul de risc intermediar favorabil

-Optiunile pentru pacientii cu *speranta de viata* 5-10 ani includ: 1) observatie (preferata); 2) RT externa sau brahiterapie; Observarea presupune monitorizarea evoluției bolii cu speranța de a oferi terapie paliativă in cazul

aparitiei simptomelor sau modificarii examenului clinic sau PSA care sugereaza ca simptomele sunt iminente.

-Optiunile de tratament initial la pacientii cu o *speranta de viata* > 10 ani *includ*: 1) prostatectomie radicală cu disectie ganglionara(PLND) în cazul în care probabilitatea prezisa de metastaze ganglionare limfatice este $\geq 2\%$; 2) RT externa sau brahiterapie; 3) supravegherea activă

Supravegherea activa este recomandată pentru pacienti cu speranta de viata > 10 ani *cu risc intermediar favorabil* (Gleason predominant gradul 3 [adică, scorul Gleason 3 + 4 = 7/grupa de grad 2] și procentul de esantioane de biopsie pozitive < 50 procente și nu mai mult de un factor de risc intermediar pot fi luati în considerare pentru *supravegherea activă*

-La pacientii cu factori adversi (invazia veziculelor seminale, margini pozitive, extensie extracapsulara sau PSA crescut, dar fara metastaze ganglionare) dupa prostatectomie radicala se recomanda radioterapie postoperatorie+/-ADT sau observatie.

-Daca se constata metastaze ganglionare pelvine se recomanda fie observatie fie terapie de deprivare androgenica(TDA) \pm EBRT.

Grupul de risc intermediar nefavorabil

Are unul sau mai multi din urmatoarele caracteristici: 2 sau 3 FRI, grupa de grad 3, $\geq 50\%$ din fragmentele de biopsie sunt pozitive

-Optiunile pentru pacientii cu *speranta de viata* 5- 10 ani *includ*:

1) observatie(preferata); 2) RT externa plus TDA (4 luni până la 6 luni), sau 3) RT externa + brahiterapie +/- TDA 4-6 luni

Observarea presupune monitorizarea evoluției bolii cu speranța de a oferi terapie paliativă in cazul aparitiei simptomelor sau modificarii examenului clinic sau PSA care sugereaza ca simptomele sunt iminente(PSA >100ng/ml).

-Optiunile de tratament initial la pacientii cu o *speranta de viata* ≥ 10 ani *includ*:

1) prostatectomie radicală cu disectie ganglionara(PLND) în cazul în care probabilitatea prezisa de metastaze ganglionare limfatice este $\geq 2\%$;

2) RT externa cu terapie de privare androgenica(TDA) timp de 4 luni- 6 luni, sau RT externa cu brahiterapie +/- TDA 4-6 luni

-La pacientii cu factori adversi(invazia veziculelor seminale, margini pozitive, extensie extracapsulara sau PSA crescut dar fara metastaze ganglionare) dupa prostatectomie radicala se recomanda radioterapie postoperatorie sau observatie.

-Daca se constata metastaze ganglionare pelvine se recomanda fie observatie fie terapie de deprivare androgenica(TDA) \pm EBRT.

Risc inalt de recidiva-(nu are factori de risc foarte inalt)

Are un singur factor de risc inalt

(T3a sau scor Gleason 8/grupa de grad 4 sau scor Gleason 9-10/grupa de grad 5 sau PSA >20 ng/ml)

Risc foarte inalt de recidiva

Are cel puțin unul din următoarele caracteristici:

(T3b, T4, sau patern primar Gleason 5/ grupa de grad 5 sau > 4 esantioane tumorale cu grupa de grad 4 sau 5(scor Gleason 8-10)

Pacientii cu factori multipli adversi pot fi comutati la categoria de risc foarte ridicat.

-Optiunile pentru pacientii cu *speranta de viață > 5 ani sau simptomatici sunt:*

a).Radioterapie externa plus terapie de privare hormonală(TDA) (neoadjuvanta/concomitenta/adjuvanta pe o perioada de 1,5-3 ani +/- Docetaxel (pentru cei cu risc foarte crescut).

sau

b). Radioterapie externa plus brahiterapie + terapie de privare hormonală(TDA) neoadjuvanta/concomitenta/adjuvanta pe o perioada de 1--3 ani

sau

d). Prostatectomie radicala plus disectia ganglionara pelvina(pacienti selectati, tineri sanatosi fara tumora fixata).

-La pacientii cu factori adversi (invazia veziculelor seminale, margini pozitive, extensie extracapsulara sau PSA crescut) si fara metastaze ganglionare pelvine dupa prostatectomie radicala se recomanda radioterapie postoperatorie +/- TDA sau observatie.

-Daca se constata metastaze ganglionare si fara factori adversi se recomanda fie observatie fie TDA(terapie de deprivare androgenica) ± EBRT.

-Optiunile pentru pacientii cu *speranta de viață ≤ 5 ani si asimptomatici se recomanda:*

a.Observatie sau

b. TDA(hormonoterapie de privare androgenica)

Sau

c.Radioterapie externa

La toate aceste optiuni se adauga BSC(best suportive care)

Boala metastatica ganglionara (N1)

-Pentru pacientii cu *speranta de viață > 5 ani sau simptomatici se recomanda:*

a). Se indica radioterapie externa plus terapie de privare hormonală(TDA){Preferata} +/- Abiraterone

sau

b). Terapie de privare androgenica(TDA)+/- Abiraterone

-Pentru pacientii cu *speranta de viata* ≤ 5 ani sau *asimptomatici se recomanda:*
Observatie sau
TDA (Terapie de privare androgenica)

TERAPIA SISTEMICA PENTRU PACIENTII CU CANCER DE PROSTATA „HORMONAL NAIVI”, „CASTRATION NAIVE”

Termenul „castration naivi-fără castrare” este utilizat pentru a defini pacienții care nu sunt tratați cu terapie de privare androgenica(TDA) în momentul progresiei. Panelul NCCN pentru cancerul de prostată folosește termenul „castration naive” chiar și atunci când pacienții au avut TDA neoadjuvant, concomitent sau adjuvant ca parte a radioterapiei, cu condiția să fi recuperat funcția testiculară.

Boala M0

Se recomanda :

-OBSERVATIE

Sau

-TDA(terapie de privare androgenica)

Boala metastatica viscerală (M1)

Se recomanda:

1. Terapia de privare androgenica (TDA) + unul din urmatoarele:

Regimuri preferate

-Apalutamide

-Abiraterone

-Docetaxel 75mg/m², 6 cicluri

-Enzalutamide

Radioterapie externa la tumora primara pentru M1 cu volum mic

Sau

2. TDA

TERAPIA SISTEMICA PENTRU PACIENTII CU CANCER DE PROSTATA REZISTENT LA CASTRARE(CPRC) NONMETASTATIC-M0

Se continua TDA pentru a mentine niveluri scazute ale testosteronului la nivel de castrare < de 50ng/dl.

Daca TD al PSA este >10 luni se recomanda:

- observatia(preferata) sau
- terapia hormonală secundară*: corticoterapie, DES, prima generație de antiandrogeni(bicalutamida, flutamida, nilutamida), ketoconazol.

Daca TD al PSA este <10 luni se recomanda:

- Apalutamida(preferat)*
- Darolutamida (preferat)*
- Enzalutamida (preferat)*
- alta terapie hormonală secundară*(alte regimuri recomandate): corticoterapie, DES, prima generație de antiandrogeni(bicalutamida, flutamida, nilutamida), ketoconazol.

TERAPIA SISTEMICA PENTRU PACIENTII CU CANCER DE PROSTATA REZISTENT LA CASTRARE(CPRC) METASTATIC-M1

Regimuri preferate

- Abiraterone/Enzalutamida*(categoria 1) pre sau post docetaxel
- Docetaxel*(categoria1)
- Cabazitaxel*
- Mitoxantron* pentru paliatie la pacienti simptomatici

Utili in anumite circumstante

Alta terapie hormonală secundară(corticoterapie, DES, prima generație de antiandrogeni(bicalutamida, flutamida, nilutamida), ketoconazol).

- Sipuleucel-T*
- Radium-223* pentru metastazele osoase simptomatice
- Olaparib sau Rucaparib* la cei cu mutatii BRCA, HRR
- Pembrolizumab* la pcientii cu MSI-H sau dMMR

Carcinom neuroendocrin/cu celule mici

- Cisplatin/etoposid*
- Carboplatin/etoposid*
- Docetaxel/carboplatin*

Termenul „fără castrare” este utilizat pentru a defini pacienții care nu sunt tratați cu terapie de privare androgenică(TDA) în momentul progresiei. Panelul NCCN pentru cancerul de prostată folosește termenul „fara castrare” chiar și atunci când pacienții au primit TDA neoadjuvant, concomitent sau adjuvant ca parte a radioterapiei, cu condiția să fi recuperat funcția testiculară.

Boala cu volum mare se diferențiază de boala cu volum mic prin prezenta de metastaze viscerale și/sau 4 sau mai multe metastaze osoase, cu cel puțin o metastază dincolo de coloana vertebrală a pelvisului. Boala cu volum mic nu are metastaze viscerale și afectarea osoasă este limitată la pelvis.

Pacienții cu boală cu volum scăzut au mai puține beneficii certe de la tratamentul precoce cu docetaxel în combinație cu ADT.

TDA intermitent poate fi luat în considerare la bărbații cu boală M0 sau M1 pentru a reduce toxicitatea.

Radioterapia externa(EBRT) la sediile metastazelor osoase poate fi luata în considerare dacă metastazele se află în oasele purtătoare de greutate sau dacă pacientul este simptomatic.

TDA singura sau observatia sunt recomandate pentru pacienți asimptomatici cu boală metastatică și speranță de viață ≤ 5 ani.

URMARIREA DUPA TERAPIA INITIALA

Urmarirea dupa terapia initiala definitiva

-PSA la 6-12 luni timp de 5 ani apoi anual(la 3 luni pentru pacientii cu risc crescut)

-DRE(tuseu rectal) anual, dar poate fi omis daca PSA este nedetectabil

Atunci cand cancerul de prostata a reaparut dupa prostatectomie radicala, s-a constatat ca 45% dintre pacienți au prezentat recurență în primii 2 ani, 77% în primii 5 ani și 96% până la 10 ani.

Urmarirea la pacientii cu N1 sau M1 pe TDA

-examen clinic plus PSA la 3-6 luni

-scintigrafie osoasa sau RMN osos la 6-12 luni la cei cu cresterea PSA sau in caz de simptome osoase

Urmarirea la pacientii sub Supraveghere Activa si Observare

Ambele presupun monitorizarea la fiecare șase luni, dar supraveghere activă poate implica biopsii de prostata de supraveghere. Dovada de progresie va solicita conversia la un *tratament potențial curativ* la pacienții in supraveghere activă, în timp ce in cazul observatiei monitorizarea continua până când simptomele se dezvoltă sau sunt iminente (de exemplu, PSA > 100 ng / ml), moment in care vor incepe *terapie paliativa*(TDA paliativă).

- Observarea presupune *monitorizarea evoluției bolii* cu speranța de a oferi *terapie paliativă* pentru aparitia simptomelor sau modificarea examenului clinic sau a nivelurilor PSA care sugereaza ca simptomele sunt iminente(de exemplu, PSA > 100 ng/ml). Observarea este de preferat pentru barbatii cu cancer de prostata cu risc scăzut cu speranta de viață <10 ani.
- Supravegherea activă presupune monitorizare la fiecare șase luni si implica biopsii de prostata de supraveghere. Dovada de progresie va solicita conversia la un *tratament potențial curativ* la pacienții in supraveghere activă.

Supravegherea activă este preferată pentru barbatii cu cancer de prostata *cu risc foarte scăzut și speranța de viață ≤ 20 ani si pacientii cu risc scazut cu*

speranta de viata < 10 ani. Pacientii cu cancer de prostata cu risc intermediar favorabil pot fi considerati pentru supraveghere activa

Supravegherea activă presupune *monitorizarea în mod activ* in cursul bolii cu speranța de a *intervenii cu intentie curativa* *daca cancerul progresa.*

Progresia cancerului poate apare în cazul în care:

- Cancer cu gradul Gleason 4 sau 5 se gaseste la repetarea biopsiei de prostata.
- Cancerul de prostată este găsit într-un număr mai mare de biopsii de prostata sau ocupă o mai mare proportie din biopsia de prostata.

Pacienții cu cancer de prostata localizat clinic, care sunt candidati pentru tratament definitiv și aleg supraveghere activă ar trebui să aibă un follow-up regulat. Follow-up ar trebui să fie mai riguros la bărbații mai tineri decât la bărbații mai în vârstă.

Follow-up include:

-se considera biopsie de prostata confirmatoare cu sau fara RMN si cu sau fara analiza tumorală moleculară pentru a stabili candidatii pentru supravegherea activa.

-PSA la fiecare 6 luni cu excepția cazului in care este indicat clinic altfel.

-DRE la fiecare 12 luni cu excepția cazului în care este indicat clinic altfel

-repetă biopsia prostatei în decurs de 12 luni de la diagnostic, dacă nu este clinic indicat altfel.

-repetă RMN nu mai devreme de 12 luni dacă nu este clinic indicat altfel

-biopsia prostatei trebuie repetată în decurs de 6 luni de la diagnostic, dacă biopsia inițială a avut < 10 esantioane sau evaluare discordantă(de exemplu, tumora palpabilă contralaterală sediului de biopsie pozitivă)

– O repetare a biopsiei de prostata ar trebui considerata anual pentru a evalua progresia bolii, deoarece cinetica PSA nu poate fi la fel de fiabila ca parametri de monitorizare pentru a determina progresia bolii.

–*biopsii repetate de prostata nu sunt indicate atunci când speranța de viață este < 10 ani sau atunci când pacientii sunt sub observație.*

– timpul de dublare al PSA(PSADT) pare nesigur pentru identificarea bolii progresive care rămâne curabila.

TRATAMENT

Prostatectomie radicala retropubiana si limfadenectomie de stadializare este indicata la pacientii cu tumori localizate cu speranta de viata ≥ 10 ani.

Contraindicațiile prostatectomiei sunt:

- vârsta fiziologică mai mare de 75 ani
- cancer cu scor Gleason 9-10, valori ale PSA mari
- invazia veziculelor seminale
- metastaze în ganglionii pelvini

– metastaze viscerale

Supraviețuirea la 10 ani pentru stadiul T1a, T1b, T1c, T2a este de 92-97%.

Caracteristici adverse de laborator/patologice includ: margini pozitive, invazia veziculei seminale, extensia extracapsulară sau PSA detectabil.

La 2 și 5 ani, pacienții care au suferit prostatectomie radicală au raportat rate mai mari de incontinență urinară și disfuncție erectilă dar rate mai mici de disfuncție intestinală. Revenirea continenței urinare, după prostatectomia radicală poate fi îmbunătățită prin păstrarea uretrei dincolo de apexul prostatei și prin evitarea deteriorării mecanismului sfincterului distal. Conservarea gâtului vezicii urinare poate permite o recuperare mai rapidă a controlului urinar.

Stricturi anastomotice care cresc riscul de incontinență pe termen lung sunt mai puțin frecvente cu tehnicile chirurgicale moderne. Recuperarea funcției erectile este legată în mod direct de gradul de conservare al nervilor cavernosi, vârsta în momentul chirurgiei, precum și funcția erectilă preoperatorie.

Ameliorarea funcției urinare a fost raportată cu tehnicile de menajare a nervilor. Înlocuirea nervilor rezecați cu grefe nervoase nu pare a fi eficace pentru pacienții care au suferit rezecția structurilor neurovasculare. Capacitatea RMN pentru a detecta extensia extracapsulară poate ajuta la luarea deciziilor în chirurgie cu menajarea nervilor.

Radioterapie

Radioterapie externă curativă

Este indicată:

- la pacienții cu tumori T1, T2 și în asocieră cu ablația hormonală pentru tumori T3;
- la pacienții cu contraindicație pentru tratamentul chirurgical;
- la pacienții cu boala pelviană reziduală după tratamentul chirurgical
- la pacienții cu invazie ganglionară pelviană

Brahiterapie

Brahiterapie este utilizată în mod tradițional pentru *cazurile cu risc scăzut*, deoarece studiile inițiale au considerat că este mai puțin eficace decât RT externă pentru boala cu risc crescut.

Cu toate acestea, mai multe dovezi sugerează că progresele tehnice în brahiterapie poate oferi un rol pentru brahiterapie la pacienții cu *cancer de prostată localizat și avansat local cu risc ridicat de recidivă*.

Brahiterapia presupune plasarea unor surse radioactive în țesutul prostatei. În prezent, există două metode pentru brahiterapie de prostată: brahiterapie cu doze mici (LDR) și brahiterapie cu doze mari (HDR).

Brahiterapie cu doze mici(LDR)

LDR brahiterapie constă în plasarea implanturilor radioactive permanente în

prostata. Intervalul mic al radiatiilor emise de aceste surse de energie permit livrarea de doze adecvate la cancerul prostatei, cu evitarea iradierii excesive a vezicii urinare si rectului. Avantajul brahiterapiei este că tratamentul este finalizat în 1 zi, cu puțin timp pierdut din activitățile normale. La pacienții adecvati ratele de control par comparabile cu ale prostatectomiei radicale (peste 90%) pentru cancerul de prostata cu risc scăzut, cu termen mediu de urmarire. De asemenea, riscul de incontinență este minim la pacienții fără rezecție transuretrala a prostatei(TURP) și funcția erectilă este prezervată în scurt timp.

Brahiterapia permanentă ca monoterapie este indicată pentru pacienții cu risc scăzut (cT1c-T2a, Gleason gradul 2-6, PSA <10 ng / ml) și pacienți selectați cu volum redus de cancer cu risc intermediar.

Brahiterapia poate fi combinată cu RT externă (45 Gy), cu sau fără TDA neoadjuvantă pentru cancerul cu risc intermediar, dar crește rata complicațiilor. *Pacienții cu cancer cu risc ridicat sunt în general candidați neadecvati pentru brahiterapie permanentă singură.*

Brahiterapia cu doze mari(HDR)

HDR brahiterapia care implică inserarea temporară a unor surse de radiații este o abordare nouă, care oferă o doză "impuls" în aditie la RT externă, pentru pacienții cu risc crescut de recidivă. Prin combinarea RT externe (40-50 Gy) și HDR brahiterapie se permite creșterea dozei în timp ce se minimizează toxicitatea acută sau tardivă la pacienții cu risc ridicat de cancer prostatic localizat sau local avansat.

Studiile au demonstrat un risc redus de recurență prin aditie brahiterapiei la RT.

Brahiterapia de salvare

Brahiterapia poate fi considerată, la bărbații cu recidivă biochimică după RT.

Radioterapia(RT) pentru metastazele la distanță

Radioterapia externă este un mijloc eficient de paliativ a metastazelor osoase prin cancerul de prostată. Metastazele osoase simptomatice izolate pot fi tratate cu RT externă. O cură scurtă de 8 Gy x 1 este la fel de eficientă și mai puțin costisitoare decât 30 Gy în 10 fracțiuni.

Majoritatea pacienților ar trebui să fie tratați cu o fracție unică de 8 Gy pentru metastazele non-vertebrale .

În luna mai 2013, Food and Drug Administration US (FDA) a aprobat **diclorura de radium-223**, un agent radioactiv care emite particule alfa. Acest produs radiofarmaceutic a fost aprobat pentru tratamentul cancerului de prostata hormonal recurent, metastatic (CRPC), la pacienții cu metastaze osoase simptomatice și fără metastaze viscerale. Comparativ cu placebo, **radium-223** diclorid a îmbunătățit supraviețuirea globală (mediana 14,9 luni față de 11,3 luni) și a prelungit timpul până la primul eveniment scheletal(SRE) { 15,6

luni comparativ cu 9,8 luni}. Eliminarea fecala a agentului a condus la efecte non-hematologice usoare, care au inclus greață, diaree si vărsături.

Produsele radiofarmaceutice emitătoare de particule beta sunt o optiune eficienta si adecvata pentru pacientii cu boala metastatica larg răspândita, în special în cazul în care ei nu sunt candidati pentru chimioterapie mai eficientă. Deoarece multi pacienti au dureri osoase multifocale, tratamentul sistemic tintit al metastazelor osoase ofera potentialul de ameliorare a durerii cu efecte secundare minime. Spre deosebire de agentul emitător-alfa radiu-223, beta-emitători nu conferă nici un avantaj de supravietuire si sunt paliative. Produsele radiofarmaceutice dezvoltate pentru tratamentul metastazelor osoase dureroase cel mai frecvent utilizate pentru cancerul de prostată includ *strontiu-89 (89Sr) sau samariu-153 (153Sm)*.

Alte terapii locale

Criochirurgia, de asemenea, cunoscuta sub numele de crioterapia sau crioablatia, este o terapie minim invaziva care lezeaza tesutul tumoral prin intermediul congelarii locale. Un raport sugerează că crioterapia si prostatectomia radicala dau rezultate similare pentru cancerul de prostata unilateral. Un studiu realizat de Donnelly si colegii a repartizat aleatoriu 244 de persoane cu boala T2 sau T3 fie la crioterapie fie la RT externa. Toti pacientii au primit TDA neoadjuvantă. Nu a fost nici diferenta în supravietuirea generala(OS) sau supravietuirea fără boală la 3 ani. Pacientii care au primit crioablatie au raportat o functie sexuala mai proasta.

HIFU (ultrasunete de mare intensitate concentrate)

Tehnica prin căldură, cunoscuta sub numele de HIFU (high-intensity focused ultrasound – ultrasunete de mare intensitate concentrate) este utilizata pentru tratarea cancerului de prostata localizat. Pentru a administra ultrasunete de mare intensitate concentrate se introduce o sonda de ultrasunete în rect, apoi se focalizează fasciculele de unde pe zonele canceroase ale glandei. Aceasta tehnica ar viza celulele canceroase si nu va deteriora nervii care controlează functia erectila.

HIFU se recomanda în:

- 1) cancerul localizat
- 2) cancer de prostata recurent dupa radioterapie (cunoscut sub numele de salvare HIFU).

Există un risc ușor mai mare la unii pacienți (3%- 4%) pentru aparitia unei fistule vezico-intestinale.

Intr-un studiu multiinstitucional in care s-a folosit HIFU la pacienti cu cancer localizat, SV la 2 ani a fost de 89%, functia erectila a fost prezervata la 97% la 2 ani si complicatii gradul III au aparut la 13% din cazuri. Un alt studiu care a folosit HIFU pentru recurenta postradioterapie supravietuirea mediana libera

de recidiva biochimica a fost de 63 de luni și SV la 5 ani a fost de 88%.

Terapia Adjuvantă sau de salvare după Prostatectomie radicală

Majoritatea pacienților care au suferit prostatectomie radicală sunt vindecați de cancerul de prostată. Cu toate acestea, unii bărbați vor suferi recidivă patologică sau biochimică. Selectarea bărbaților adecvați pentru radioterapia adjuvantă sau de salvare este dificilă.

Recomandările după prostatectomie radicală sunt:

- *Observația* la pacienții fără factori patologici adversi (nu există margini pozitive chirurgicale, invazia veziculelor seminale și/sau extensie extracapsulară)
- *EBRT adjuvantă* la pacienții cu factori patologici adversi (care includ margini pozitive chirurgicale, invazia veziculelor seminale și/sau extensie extracapsulară)

Marginile pozitive chirurgicale sunt deosebit de nefavorabile dacă sunt difuze (> de 10 mm invazie marginală sau ≥ 3 sedii de pozitivitate) sau asociate cu niveluri serice persistente de PSA.

Volumele țintă definite includ patul prostatei.

Valoarea iradierii întregului pelvis este neclară datorită lipsei de beneficiu în supraviețuire fără progresia bolii în două studii clinice.

Iradieră întregului pelvis poate fi adecvată pentru pacienții selectați.

In cazul în care ganglionii limfatici sunt găsiți în timpul sau după prostatectomia radicală se recomandă:

- *TDA* este o opțiune de categoria 1.
- *Observația* este o altă opțiune, care este o recomandare de categoria 2A pentru pacienții cu risc foarte scăzut sau cu risc redus de recidivă, dar categoria 2B pentru pacienții cu risc intermediar, mare sau foarte mare. Date retrospective arată că observație inițială poate fi în siguranță la unii bărbați cu boala N1 după prostatectomia radicală, deoarece 28% dintr-o cohortă de 369 de pacienți au rămas liberi de recurență biochimică la 10 ani.
- *EBRT pelvina plus TDA* este a treia opțiune (categoria 2B).

Recidivă patologică sau biologică după prostatectomia radicală

1. Recidivă biochimică după Prostatectomie radicală

După un tratament curativ al cancerului de prostată clinic localizat, recurența biochimică este de obicei prima dovadă fie de recidivă locală, fie de progresie metastatică. Recurența biochimică prin PSA crescut la bărbații cu tratament în scop curativ este observată la 30% -40% dintre pacienți. După prostatectomie

radicala, recurenta biochimica este definita ca o crestere a nivelului PSA > 0,2 ng/ml, iar dupa radioterapie, recurenta biochimica este definita ca o crestere a PSA >2 ng/ml fata de valoarea cea mai scazuta(nadir) a PSA post radioterapie. Barbatii care sufera recidiva biochimica dupa prostatectomia radicala se pot aloci in 3 grupe: 1) cei al căror PSA nu reușește să scadă la nivel nedetectabil după prostatectomia radicală (boală persistentă); 2) cei care ating un PSA nedetectabil dupa prostatectomia radicala cu un nivel PSA ulterior detectabil, care crește la 2 sau mai multe determinări de laborator ulterioare (boala recurenta); sau 3) cazuri ocazionale, cu nivelul PSA mic dar persistent atribuit metabolismului scazut al PSA sau tesutului benign rezidual.

Grupul 3 nu necesită o evaluare în continuare până ce PSA nu crește. Deoarece cresterea PSA singura nu duce neapărat la recidiva clinica, evaluarea pentru grupul 1 și 2 trebuie să includă o evaluare pentru metastaze la distanta.

Testele specifice de stadializare depind de istoricul clinic, dar de obicei includ o combinație a timpului de dublare al PSA(DT PSA), TRUS biopsie, scanare osoasa, RMN de prostata. CT/RMN abdominal/pelvin și C-11 colină PET pot fi utile.

Scintigrafii osoase sunt adecvate atunci când pacienții dezvoltă simptome sau când creșterea nivelului PSA este rapida. Într-un studiu, probabilitatea unei scintigrafii osoase pozitive pentru un pacient care nu este peterapie de privare androgenica(TDA), dupa prostatectomia radicala a fost mai mică de 5% cu excepția cazului in care PSA a crescut la 40-45 ng/ml. O TRUS biopsie poate fi de ajutor cand imagistica sugereaza recurenta locala.

Pacientul poate fi *observat* sau supus *RT externe de salvare primară cu sau fără TDA*, daca nu sunt suspectate metastaze la distanta în timpul recidivei biochimice. Doza de RT externa este cuprinsă între 64 – 72 Gy si poate fi crescuta pentru recurenta macroscopica dovedita prin biopsie. Volumul tinta include patul prostatei si poate include întregul pelvis la pacienti selectati. Tratamentul este cel mai eficient atunci când nivelul PSA preterapeutic este < 0,5 ng/ml.

In mod paradoxal, EBRT de salvare s-a dovedit a fi mai benefica când Td al PSA a fost < 6 luni.

Sase luni de TDA concomitenta sau adjuvanta poate fi administrata în asociere cu radioterapie de salvare.

Un agonist LHRH ar trebui să fie utilizat. Doi ani în loc de 6 luni de TDA pot fi considerati, în plus față de radioterapie pentru barbatii cu PSA persistent dupa prostatectomie radicala(RP) sau pentru nivel de PSA care depaseseste 1,0 ng/ml la momentul inițierii terapiei de salvare.

Pentru 2 ani de TDA dovezi de nivel 1 sustin bicalutamida 150 mg pe zi, dar un agonist LHRH ar putea fi considerat ca o alternativă.

TDA singura devine tratamentul de salvare când este dovedit sau există suspiciune mare de metastaze la distanță. Radioterapia singura nu este recomandată dar poate fi administrată la locul metastazelor sau simptomelor în plus față de TDA, în cazuri specifice, cum ar fi afectarea oaselor purtătoare de greutate.

2. Recurența post Radioterapie

Definiția recidivei biologice după radioterapie este definită ca: 1) creșterea PSA cu 2 ng/ml sau mai mult față de nadir (valoarea cea mai scăzută a PSA postterapeutic) cu sau fără hormonoterapie (HT) și 2) o recurență ar trebui să fie luată în considerare atunci când o creștere PSA a fost confirmată după radioterapie chiar dacă creșterea mai mare decât „nadir” nu este încă de 2 ng/ml, în special pentru candidații la terapia locală de salvare, care sunt tineri și sănătoși. O creștere rapidă a PSA poate autoriza evaluarea (biopsia de prostată), în special la tineri sau bărbații sănătoși.

În continuare este indicat un workup suplimentar la pacienții care sunt candidați pentru terapia locală. Acești pacienți îi includ pe cei cu stadiul clinic T1-2, speranța de viață > 10 ani și PSA < 10 ng/ml.

Workup-ul include de obicei calcularea timpului de dublare al PSA, scintigrafia osoasă și RMN de prostată; teste suplimentare, cum ar fi CT/RMN abdomino/pelvin, TRUS biopsie și/sau C-11 colină PET pot fi considerate.

Recidiva după radioterapie locală este mai sensibilă la terapie de salvare atunci când nivelul PSA la momentul tratamentului este mic (< 5 ng/ml). *Biopsia de prostată trebuie să fie încurajată în momentul recidivei biochimice post radioterapie în cazul în care stadializarea nu descoperă boala metastatică.*

Opțiuni pentru terapie de salvare primară pentru *cei cu biopsie pozitivă*, dar suspiciune scăzută de metastaze includ *observarea sau prostatectomia radicală cu disecție ganglionară (PLND) în cazuri selectate*. Alte opțiuni pentru intervenții localizate includ *crioterapia, HIFU și brahiterapia*.

Biopsie TRUS negativă după recurența biochimică post iradiere pune incertitudini clinice. *Observarea, TDA și înscrierea în studii clinice sunt opțiuni viabile.*

Pacienții cu dovezi radiografice de metastaze la distanță sau pacienți care nu sunt candidați pentru terapia locală inițială ar trebui să fie tratați cu Observație sau TDA.

Boala progresivă la pacienții „hormonal-naivi” (fără terapie hormonală) {“castration naive”}

Termenul de „hormonal-naiv” este folosit pentru a defini pacienții care nu sunt pe TDA (terapie de deprivare androgenică) în momentul progresiei. Panelul NCCN folosește termenul și când pacienții au avut TDA neoadjuvantă,

concomitenta sau adjuvanta ca parte a terapiei de radiație cu condiția ca funcția testiculară să-și fi revenit la normal.

Momentul terapiei de privare androgenică (TDA) pentru pacienții a căror singură dovadă a cancerului după tratamentul definitiv este un PSA în creștere este influențat de viteza creșterii PSA, anxietatea pacientului, efectele secundare pe termen scurt și lung ale TDA și comorbiditățile subiacente ale pacientului.

Majoritatea pacienților vor avea un prognostic bun la 15 ani, dar prognosticul lor este cel mai bine aproximat de nivelul absolut al PSA, rata de modificare a nivelului PSA (TD al PSA) și stadiul inițial, gradul și nivelul PSA la momentul terapiei definitive.

Terapia de privare androgenică (TDA) timpurie, precoce poate fi mai bună decât TDA întârziată, tardivă deși definițiile timpuriu și tardiv (la ce nivel de PSA) sunt controversate. Deoarece beneficiul TDA precoce nu este clar, tratamentul trebuie individualizat până la efectuarea studiilor definitive. Pacienții cu un TD al PSA mai scurt (sau cu o viteză de creștere a PSA rapidă) și cu o speranță de viață lungă ar trebui încurajați să ia în considerare TDA precoce.

Unii pacienți sunt candidați la terapia de salvare după recidiva/persistența PSA. Bărbații cu TD al PSA prelungit (> 12 luni) și care sunt mai în vârstă sunt candidați pentru observare.

Bărbații care aleg TDA ar trebui să ia în considerare TDA intermitentă. Un studiu de fază 3 care a comparat TDA intermitentă cu TDA continuă a arătat că TDA intermitentă nu a fost inferioară TDA continuă în ceea ce privește supraviețuirea, iar calitatea vieții a fost mai bună pentru brațul TDA intermitentă. Creșterea cu 7% a deceselor provocate de cancerul de prostată în brațul TDA intermitentă a fost echilibrată de mai multe decese prin cancer non-prostată în brațul TDA continuă. O analiză neplanificată a subșetului a arătat că bărbații cu cancer de prostată cu grupa de grad 4 sau 5 în brațul cu TDA continuă au avut o supraviețuire globală mediană cu 14 luni mai lungă (8 ani) decât cei din brațul intermitent (6,8 ani).

Opțiunile pentru pacienții hormonal naivi cu boala progresivă depinde de prezența metastazelor la distanță.

1. boala MO hormonal naivă se recomandă:

-Persistența/recurența PSA după Prostatectomie radicală:

RT externă +/- TDA neoadjuvant, concomitent, adjuvant

--Persistența/recurența PSA după RT externă, TRUS negativă

Terapia de deprivare androgenică

-orhiectomie

- agonist LHRH singur(goserelin, histrelin, leuprolide, triptorelin)
- agonist LHRH plus antiandrogen de prima generatie(nilutamida, flutamida sau bicalutamida)
- antagonist LHRH(Degarelix, Relugolix)

Observatie până când simptomele se dezvoltă sau sunt iminente.

Se consideră că beneficiul terapie de privare androgenica(TDA) incipiente este incert și trebuie echilibrat cu riscul efectelor secundare ale TDA. Pacienții cu un PSA crescut și/sau un TD al PSA mai scurt (viteza de creștere a PSA rapidă) și cu o speranță de viață lungă ar trebui încurajați să ia în considerare TDA precoce. Bărbații care optează pentru TDA ar trebui să ia în considerare abordarea intermitentă. Momentul inițierii TDA trebuie individualizat în funcție de viteza creșterii PSA, anxietatea pacientului și potențialele efecte secundare. Pacienții cu TD al PSA mai scurt sau cu viteză creșterii PSA rapidă și speranță de viață lungă pot fi încurajați să ia în considerare TDA precoce.

Bărbații cu TD al PSA prelungit care sunt mai în vârstă sunt candidați excelenți pentru observare.

2. boală M1 hormonal naiva se recomanda

TDA este standardul de bază pentru tratamentul inițial al pacienților cu boală metastatică la prezentare. TDA este reprezentată de agonist LHRH, antagonist LHRH sau orhiectomie. O valoare PSA ≤ 4 ng / ml după 7 luni de TDA este asociată cu supraviețuirea îmbunătățită a pacienților nou diagnosticați cu cancer de prostată metastatic.

Un studiu de fază 3 a comparat TDA continua cu TDA intermitent, dar studiul nu a putut demonstra non-inferioritate pentru supraviețuire. Cu toate acestea, calitatea vieții pentru funcția erectilă și sănătatea mintală au fost mai bune în brațul TDA intermitent după 3 luni de TDA intermitent comparativ cu brațul TDA continua.

În plus, trei metaanalize ale studiilor controlate randomizate nu au reușit să arate o diferență de supraviețuire între TDA intermitent și continua.

Monitorizarea atentă a nivelurilor de PSA și testosteron și, eventual, imagistica este necesară atunci când se utilizează TDA intermitent, în special în perioadele fără tratament, iar pacienții pot fi nevoiți să treacă la TDA continua după apariția semnelor de progresie a bolii.

Opțiunile pentru bărbați cu boală M1 hormonal naivi includ:

-TDA singura (orhiectomie, agonist LHRH, agonist LHRH plus antiandrogen de prima generatie sau antagonist LHRH); un antiandrogen de primă generație trebuie administrat cu agonistul LHRH timp de ≥ 7 zile pentru a preveni

creșterea testosteronului și dacă metastazele sunt prezente în oasele purtătoare de greutate)

-*orhiectomie + Docetaxel* sau

-*agonist LHRH + Docetaxel* sau

-*agonist LHRH + antiandrogen de generația I* (nilutamida, flutamida, bicalutamida-blocada androgenică combinată) *plus Docetaxel*

-*antagonist LHRH (Degarelix) + Docetaxel*; sau

-*Orhiectomie plus abirateron, apalutamide sau enzalutamide*

-*agonist LHRH plus abirateron, apalutamide sau enzalutamide*

-*antagonist LHRH (Degarelix) plus abirateron, apalutamide sau enzalutamide*

Abiraterona trebuie administrată în asociere cu steroizi. Nici o formulare de abirateronă nu trebuie administrată după progresia celeilalte formulări.

Când radioterapia externă la tumora primară este administrată cu TDA în boala M1 cu volum mic opțiunile sunt agonistul LHRH, antagonistul LHRH și orhiectomia.

Două studii clinice randomizate de fază 3 cu abirateronă, prednison plus TDA la bărbații cu cancer de prostată metastatic hormonal naiv au demonstrat o supraviețuire globală îmbunătățită față de TDA singur. Evenimentele adverse au fost mai mari cu abirateronă și prednison, dar au fost în general ușoare și au fost în mare parte legate de excesul de mineralocorticoizi (de exemplu, hipertensiune arterială, hipokaliemie, edem), efecte hormonale (adică oboseală, bufeuri) și toxicitate hepatică. Evenimentele cardiace, hipertensiunea arterială severă și toxicitatea hepatică au fost crescute cu abirateronă.

Un studiu clinic dublu-orb, randomizat, de fază 3, cu apalutamidă plus TDA la bărbații cu cancer de prostată metastatic hormonal naivi a demonstrat o supraviețuire globală îmbunătățită față de TDA singur. Evenimentele adverse care au fost mai frecvente cu apalutamida decât cu placebo au inclus erupții cutanate, hipotiroidism și boli cardiace ischemice.

Un studiu clinic randomizat de fază 3, randomizat, cu enzalutamidă plus TDA la bărbați cu cancer de prostată metastatic hormonal naivi a demonstrat o supraviețuire globală îmbunătățită față de TDA singură. Enzalutamida a redus riscul de progresie metastatică sau deces comparativ cu placebo. Evenimentele adverse asociate cu enzalutamida au inclus oboseală, convulsii și hipertensiune. Bărbații care optează pentru terapie de privare androgenică (TDA) ar trebui să analizeze abordarea intermitentă.

Momentul inițierii TDA trebuie individualizat în funcție de viteza PSA, anxietatea pacientului și efectele secundare potențiale.

Pacienții cu timp de dublare a PSA mai scurt sau viteza de creștere mare a PSA și speranța de viață lungă ar trebui să fie încurajați să ia în considerare TDA incipientă, precoce.

Barbatii cu timp de dublare a PSA prelungit, care sunt mai in varsta sunt candidati pentru observare.

Pacientii cu boala metastatica ar trebui sa fie interogati cu privire la efectele adverse legate de TDA.

TDA intermitenta ar trebui să fie utilizata pentru cei cu M0 sau M1 care prezinta reactii adverse semnificative la TDA continua. Unii barbati care nu au nicio morbiditate legata de TDA pot considera incerta TDA intermitenta. TDA intermitenta necesită o monitorizare atentă a PSA si a nivelului de testosteron mai ales în afara perioadelor de tratament si pacientii pot fi comutati la TDA continua daca semnele de boală progreseaza.

Blocada androgenica combinata adauga la costurile crescute si efectele secundare si lipsesc dovezile ca blocada androgenica combinata este mai eficace decât TDA.

Boala metastatica cu volum mare se diferențiază de boala metastatica cu volum mic prin prezenta de metastaze viscerale și/sau 4 sau mai multe metastaze osoase, cu cel puțin o metastază dincolo de coloana vertebrală a pelvisului. Boala cu volum mic nu are metastaze viscerale si afectarea osoasa este limitata la pelvis.

Pacienții cu boală metastatica cu volum scăzut au mai puține beneficii certe de la tratamentul precoce cu docetaxel în combinație cu TDA.

Terapie hormonală secundară pentru CPRC(cancer de prostata rezistent la castrare) M0 sau M1

Activarea receptorilor androgeni și sinteza autocrină/paracrină a androgenilor sunt mecanisme potențiale de reapariție a cancerului de prostată în timpul TDA (CPRC). Astfel, nivelurile de castrare ale testosteronului (<50 ng/dL) ar trebui menținute prin continuarea agonistului LHRH(goserelin,leuprolid, triptorelin) sau antagonistului LHRH(degarelix) în timp ce se aplică terapii suplimentare.

Odată ce tumora devine rezistentă la TDA inițială, există o varietate de opțiuni care pot oferi beneficii clinice. Opțiunile disponibile sunt in functie de faptul ca pacientul are sau nu dovezi de metastaze prin imagistica convențională, CPRC M0 vs. CPRC M1 și dacă pacientul este sau nu simptomatic.

Administrarea terapiei hormonale secundare poate include:

Antiandrogen de a doua generație

- Apalutamidă (pentru M0 și TD al PSA ≤10 luni)
- Darolutamidă (pentru M0 și TD al PSA ≤10 luni)
- Enzalutamidă (pentru M0 și TD al PSA ≤10 luni sau M1)

Inhibitor al metabolismului androgenilor

- Abirateron standard+ prednison (numai pentru M1)
- Abirateronă cu particule fine + metilprednisolon (numai pentru M1)

Altă terapie hormonală secundară (pentru M0 sau M1)

- Ketoconazol
- Ketoconazol plus hidrocortizon
- Antiandrogen de primă generație (nilutamidă, flutamidă sau bicalutamidă)
- Corticosteroidi (hidrocortizon, prednison sau dexametazonă)
- Estrogeni, inclusiv dietilstilbestrol (DES)
- Retragerea antiandrogenului

Abiraterona trebuie administrată concomitent cu steroizi, fie prednison 5 mg pe cale orală de două ori pe zi pentru formularea standard, fie metilprednisolonă pe cale orală 4 mg de două ori pe zi pentru formularea cu particule fine. Nici o formulare de abirateronă nu trebuie administrată după progresia celeilalte formulări.

Ketoconazol ± hidrocortizon nu trebuie utilizat dacă boala a progresat pe abirateronă.

DES are efecte secundare cardiovasculare și tromboembolice la orice doză, dar frecvența este dependentă de doză și de agent. *DES* trebuie inițiat la 1 mg/zi și crescut, dacă este necesar, pentru a atinge nivelurile de castrare ale testosteronului seric (<50 ng/dL). Alți estrogeni administrați local sau parenteral pot avea efecte secundare mai puțin frecvente, dar datele sunt limitate.

Un studiu de fază 3 la pacienți cu CPRC M0 și TD al PSA ≤10 luni a arătat că *apalutamida* (240 mg / zi) a îmbunătățit obiectivul primar al supraviețuirii fără metastaze față de placebo (40,5 luni față de 16,2 luni). După o monitorizare mediană de 52 de luni, analiza finală a supraviețuirii globale a arătat o supraviețuire mediană globală îmbunătățită cu apalutamidă versus placebo (73,9 luni vs. 59,9 luni). Evenimentele adverse au inclus erupții cutanate (24% față de 5,5%), fractură (11% față de 6,5%) și hipotiroidism (8% față de 2%). Suportul osos (inhibitori de osteoclaste) trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează apalutamidă.

Un studiu de fază 3 la pacienți cu CPRC M0 și TD al PSA ≤10 luni a arătat că *enzalutamida* (160 mg/zi) a îmbunătățit obiectivul primar al supraviețuirii fără metastaze față de placebo (36,6 luni vs. 14,7 luni). Supraviețuirea globală mediană a fost mai lungă în grupul cu enzalutamidă decât în grupul placebo (67,0 luni față de 56,3 luni). Evenimentele adverse au inclus căderi și fracturi nepatologice (17% vs. 8%), hipertensiune arterială (12% vs. 5%), evenimente cardiovasculare adverse majore (5% vs. 3%) și tulburări de insuficiență mentală (5% vs. 2%). Suportul osos (inhibitorii de osteoclaste) trebuie utilizat la pacienții cărora li se administrează enzalutamidă.

Un studiu de fază 3 la pacienții cu CPRC M0 și TD al PSA ≤10 luni a arătat că *darolutamida* (600 mg de două ori pe zi) a îmbunătățit obiectivul primar al supraviețuirii fără metastaze față de placebo (40,4 luni vs. 18,4 luni).

Supraviețuirea globală la 3 ani a fost de 83% în grupul cu darolutamidă comparativ cu 77% în grupul placebo. Evenimentele adverse care au apărut mai frecvent în brațul de tratament au inclus oboseală (12,1% față de 8,7%), durere la extremități (5,8% față de 3,2%) și erupții cutanate (2,9% față de 0,9%). Incidența fracturilor a fost similară între darolutamidă și placebo (4,2% față de 3,6%).

Într-un studiu controlat randomizat în cadrul CPRC M1 pre-docetaxel, abiraterona și prednison cu doze mici (5 mg BID) comparativ cu prednisonul singur au îmbunătățit supraviețuirea fără progresie radiografică (rPFS), timpul până la inițierea chimioterapiei, timpul până la debutul sau agravarea durerii și timpul până la deteriorarea stării de performanță. A fost demonstrată o îmbunătățire a supraviețuirii globale. Utilizarea abirateronei și prednisonului în această situație este o recomandare de categoria 1. Efectele secundare ale abirateronei care necesită monitorizare continuă includ hipertensiune, hipokaliemie, edem periferic, fibrilație atrială, insuficiență cardiacă congestivă, leziuni hepatice și oboseală, precum și efectele secundare cunoscute ale TDA și ale utilizării pe termen lung a corticosteroizilor.

Un studiu de fază 3 la bărbați care nu au primit docetaxel cu CPRC M1 a arătat că *enzalutamida (160 mg pe zi)* a dus la îmbunătățirea semnificativă a rPFS și a supraviețuirii globale. Utilizarea enzalutamidei în acest cadru este recomandare de categoria 1. Efectele secundare ale enzalutamidei care necesită monitorizare pe termen lung includ oboseală, diaree, bufeuri, cefalee și convulsii (raportate la 0,9% din bărbați pe enzalutamidă).

Pentru pacienții simptomatici cu CPRC M1, sunt permise toate opțiunile hormonale secundare enumerate mai sus, dar poate fi preferată utilizarea inițială a docetaxelului. Ambele studii randomizate cu abirateronă și enzalutamidă în contextul pre-docetaxel au fost efectuate la bărbați care nu aveau simptome sau au simptome minime din cauza CR1 M1. Ambele medicamente au efecte paliative în situație post-docetaxel. Atât abiraterona, cât și enzalutamida sunt aprobate în acest cadru pre-docetaxel și au recomandări de categoria 1. Ambele medicamente sunt opțiuni adecvate pentru bărbații care nu sunt candidați buni pentru a primi docetaxel.

În populația post-docetaxel CPRC M1, enzalutamida și abiraterona plus prednisonul s-au dovedit a extinde supraviețuirea în studiile controlate randomizate. Prin urmare, fiecare agent are o recomandare de categoria 1. Două studii clinice randomizate (STRIVE și TERRAIN) au arătat că 160 mg/zi de enzalutamidă a îmbunătățit PFS comparativ cu 50 mg/zi de bicalutamidă la bărbații cu CPRC M1 fără tratament și, prin urmare, enzalutamida poate fi opțiunea preferată în acest cadru. Cu toate acestea, bicalutamida poate fi încă

luată în considerare la unii pacienți, având în vedere profilurile diferite ale efectelor secundare ale agenților și costul crescut al enzalutamidei.

TDA pentru pacienții pe Observație care necesită tratament și cei cu Speranța de viață ≤ 5 ani

Tratamentul pentru pacienții care au progresat pe observația bolii localizate este agonist sau antagonist al LHRH sau orhiectomie.

TDA optima

Castrare medicală (de exemplu, agonist sau antagonist al LHRH) și castrare chirurgicală (adică orhiectomia bilaterală) sunt la fel de eficiente.

Blocarea combinată a androgenilor (castrare medicală sau chirurgicală combinată cu un antiandrogen) oferă un beneficiu modest sau deloc față de castrarea singură la pacienții cu boală metastatică.

Terapia antiandrogenă trebuie să preceadă sau să fie administrată concomitent cu agonistul LHRH și să fie continuată în combinație timp de cel puțin 7 zile la pacienții cu metastaze evidente care prezintă riscul de a dezvolta simptome asociate cu exacerbarea testosteronului tratati numai cu agonistul LHRH inițial singur.

Monoterapia cu antiandrogen pare să fie mai puțin eficientă decât castrarea medicală sau chirurgicală și nu este recomandată.

Nu există date clinice care să susțină utilizarea finasteridei sau dutasteridei asociată cu blocarea androgenilor combinată.

Pacienții care nu obțin supresia adecvată a testosteronului seric (mai puțin de 50 ng/dL) cu castrare medicală sau chirurgicală pot fi considerați pentru manipulări hormonale suplimentare (cu estrogeni, antiandrogeni, antagoniști LHRH sau steroizi), deși beneficiul clinic rămâne incert. Se are în vedere monitorizarea nivelurilor de testosteron la 12 săptămâni după prima doză de terapie cu LHRH, apoi după creșterea PSA. Nivelul optim de testosteron seric pentru a efectua „castrarea” nu a fost încă stabilit.

Relugolix (antagonist LHRH) nu a fost studiat în mod adecvat în asociere cu inhibitori puternici ai receptorilor de androgeni, cum ar fi enzalutamida, apalutamida, darolutamida sau acetat de abirateronă și nici nu a fost studiat în asociere cu docetaxel sau cabazitaxel.

Monitorizarea / Supravegherea TDA

TDA are o varietate de efecte adverse, inclusiv bufeuri, pierderea libidoului, disfuncție erectilă, contracția penisului și a testiculelor, pierderea masei musculare și a forței, oboseală, anemie, mărirea sânilor și sensibilitate/durere, depresie și schimbări de dispoziție, pierderea parului, osteoporoză, incidență mai mare a fracturilor clinice, obezitate, rezistență la insulină, modificări

în lipide și un risc mai mare de diabet și boli cardiovasculare. Intensitatea și spectrul acestor efecte secundare variază foarte mult și multe sunt reversibile sau pot fi evitate sau atenuate. De exemplu, activitatea fizică poate contracara multe dintre aceste simptome și ar trebui recomandată. Utilizarea statinelor ar trebui, de asemenea, să fie considerată. Pacienții și furnizorii lor medicali ar trebui informați cu privire la aceste riscuri înainte de tratament.

Screeningul și tratamentul osteoporozei sunt recomandate în conformitate cu ghidurile pentru populația generală de la Fundația Națională pentru Osteoporoză. Ghidurile Fundației Naționale pentru Osteoporoză includ recomandările: 1) calciu (1000–1200 mg zilnic din alimente și suplimente) și vitamina D3 (400–1000 UI zilnic); și 2) tratament suplimentar pentru bărbați cu vârsta ≥ 50 de ani cu masă osoasă scăzută (scor T între -1,0 și -2,5, osteopenie) la nivelul gâtului femural, șoldului total sau coloanei lombare evaluat prin DEXA și o probabilitate la 10 ani de fractură de șold $\geq 3\%$ sau o probabilitate la 10 ani de o fractură majoră legată de osteoporoză $\geq 20\%$. Riscul de fractură poate fi evaluat folosind FRAX[®], algoritmul lansat de OMS. TDA trebuie considerată „osteoporoză secundară” atunci când se utilizează algoritmul FRAX.

Opțiunile de tratament pentru creșterea densității osoase includ denosumab (60 mg SC la fiecare 6 luni), acid zoledronic (5 mg IV anual) și alendronat (70 mg PO săptămânal).

Înainte de începerea terapiei la bărbații cu risc crescut de fractură, trebuie efectuată o scanare DEXA inițială pe baza screening-ului FRAX. O scanare DEXA de urmărire după 1 an de terapie este recomandată de Societatea Internațională pentru Densitometrie Clinică. Nu se recomandă utilizarea markerilor biochimici ai turnover-ului osos pentru a monitoriza răspunsul la terapie. Nivelul seric de 25-hidroxi vitamina D și aportul zilnic mediu de vitamina D îl vor ajuta pe nutriționist să facă o recomandare specifică pacientului pentru suplimentarea cu vitamina D. În prezent nu există ghiduri cu privire la frecvența monitorizării nivelurilor de vitamina D. Cu toate acestea, pentru cei care necesită monitorizare cu scanări DEXA, este logic să se verifice concentrația serică a vitaminei D în același timp.

Denosumab (60 mg SC la fiecare 6 luni), acidul zoledronic (5 mg IV anual) și alendronatul (70 mg PO săptămânal) cresc densitatea minerală osoasă în timpul terapiei de privare androgenică (TDA) pentru cancerul de prostată. Tratamentul fie cu denosumab, cu acid zoledronic sau cu alendronat de sodiu este recomandat atunci când riscul absolut de fractură justifică terapia medicamentoasă.

Se recomandă screeningul și intervenția pentru prevenirea/tratarea diabetului și a bolilor cardiovasculare la bărbații care primesc TDA. Aceste afecțiuni medicale sunt frecvente la bărbații în vârstă și rămâne incert dacă strategiile

pentru screening, prevenire și tratament al diabetului și al sistemului cardiovascular la bărbații care primesc TDA ar trebui să difere de populația generală.

1. CPRC(cancerul de prostata rezistent la castrare) fara semne de metastaza (M0)

Majoritatea bărbaților cu boală avansată încetează în cele din urmă să răspundă la TDA tradițională și sunt clasificați ca rezistenți la castrare (cunoscuți și sub denumirea de recurenți la castrare). CPRC este cancerul de prostată care progresează clinic, radiografic sau biochimic în ciuda nivelurilor de testosteron seric (<50 ng/dL). *Singurul semn al prezentei bolii progresive este creșterea persistentă a nivelului PSA în timpul TDA.*

Pacienții a caror boală progresează la CPRC în timpul TDA primare ar trebui să facă o evaluare de laborator pentru a asigura un nivel de castrare al testosteronului (< 50 ng/dl sau < 1,7 nmol/l). Testele imagistice pot fi indicate pentru a monitoriza semnele de metastaze la distanță. Factorii care afectează frecvența imagisticii includ riscul individual, vârsta, starea generală de sănătate a pacientului, viteza PSA și gradul Gleason. *Singurul semn al prezentei bolii progresive este creșterea persistentă a nivelului PSA în timpul TDA.*

Pentru bărbații care dezvoltă CPRC, TDA cu un agonist sau antagonist LHRH trebuie continuat pentru a menține nivelurile serice „de castrare” ale testosteronului (<50 ng / dL).

Pacienții cu CPRC și fără semne de metastază la distanță în studiile imagistice convenționale (M0) pot lua în considerare *observarea cu TDA continuă* dacă TD al PSA este mai mare de 10 luni (preferat), deoarece acești pacienți vor avea o istorie relativ indolentă a bolii.

Terapia hormonală secundară cu TDA continuă este o opțiune în principal pentru pacienții cu TD al PSA mai scurt (≤ 10 luni), deoarece receptorul androgen poate rămâne activ.

Opțiunile terapeutice includ:

Studiu clinic este alegerea preferată pentru pacienții cu CRPC ce nu prezintă semne de metastaze la distanță (M0).

Observația este o altă opțiune în special dacă timpul de dublare a PSA este ≥ 10 luni, deoarece acești pacienți vor avea un istoric de boală relativ indolent.

Terapia hormonală secundară este o opțiune în principal pentru pacienții cu timp de dublare al PSA mai scurt (<10 luni), deoarece receptorul androgenic poate rămâne activ.

Enzalutamida

FDA a extins aprobarea pentru enzalutamidă pentru a include bărbați cu CPRC nonmetastatic M0 și grupul NCCN consideră că pacienților cu CPRC M0 li se poate oferi enzalutamidă, dacă TD al PSA este mai mic sau egal cu 10 luni (categoria 1, preferată).

Pacienții cărora li se administrează enzalutamidă nu au restricții pentru consumul de alimente, iar prednisonul concomitent este permis, dar nu este necesar.

Apalutamida este o opțiune preferată de categoria 1 pentru pacienții cu CPRC M0 dacă TD al PSA este mai mic sau egal cu 10 luni. Apalutamida în doza de 240 mg/zi cu TDA a îmbunătățit supraviețuirea fără metastaze față de placebo cu TDA (40,5 luni față de 16,2 luni).

Darolutamida este o opțiune preferată de categoria 1 pentru pacienții cu CRPC M0 dacă TD al PSA este mai mic sau egal cu 10 luni. *Darolutamida în doza de 600mg X 2/zi* a ameliorat supraviețuirea fără metastaze comparativ cu placebo (40,4 luni vs 18,4 luni).

Abirateron plus Prednison nu se recomandă la pacienții cu CPRC M0.

Alte terapii hormonale secundare

Pacienții a căror boală progresează pe blocada androgenică combinată ar trebui să li se întrerupă terapia anti-androgenică pentru a exclude un răspuns la “retragerea anti-androgenică”. Terapia hormonală secundară poate fi:

- un anti-androgen din prima generație (nilutamida, flutamida sau bicalutamida) pentru pacienții care au primit inițial castrare medicală sau chirurgicală,
- retragerea antiandrogenică,
- ketoconazol (inhibitor al enzimei suprarenale) cu sau fără hidrocortizon;
- corticosteroizi (hidrocortizon, prednison sau dexametazon).
- dietilstilbestrol (DES) sau alți estrogeni.

Cu toate acestea, nici una dintre aceste strategii nu a demonstrat că ar prelungi supraviețuirea în studiile clinice randomizate la bărbații care nu au primit încă chimioterapie pe bază de docetaxel.

Carcinomul de prostată cu celule mici

Carcinomul de prostată cu celule mici ar trebui să fie luat în considerare la pacienții care nu mai răspund la TDA și au teste pozitive pentru metastaze. Pacienții cu scorul Gleason inițial 9-10/grupa de grad 5 sunt în mod special la risc crescut. Aceste tumori rare sunt asociate cu un nivel scăzut al PSA în ciuda încărcăturii metastatice mari și bolii viscerale. Biopsia leziunilor accesibile ar trebui să fie luată în considerare pentru a identifica pacienții cu caracteristici

histomorfologice cu celule mici. Aceste cazuri pot fi tratate prin chimioterapie citotoxică (de exemplu, cisplatină/etoposid, carboplatina/etoposid, docetaxel/carboplatină). Participarea la un studiu clinic este o alta optiune. Comportamentul carcinomului cu celule mici de prostată este similar cu cel al carcinomului cu celule mici pulmonar. Carcinomul cu celule mici al prostatei diferă de cancerul de prostata neuroendocrin; acesta din urmă poate fi mai frecvent si nu modifica tratamentul.

2. CPRC(cancer de prostata rezistent la castrare) metastazat (M1)

Toti pacientii cu cancer de prostata hormonal rezistent(CPRC) metastatic ar trebui sa mentina niveluri de castrare ale testosteronului seric (<50 ng/dl sau <1,7nmol/l) si sa primeasca cel mai bun tratament de sustinere.

Terapie sistemică pentru cancerul de prostată hormonal naivi M1

Bărbații cu boală metastatică(M1) cu volum mare fără TDA, trebuie luați în considerare pentru terapie de privare androgenica(TDA) și docetaxel pe baza rezultatelor studiului ECOG 3805 (CHAARTED). În acest studiu, 790 de bărbați au fost randomizați la 6 cicluri de docetaxel 75 mg/m²+dexametazon la fiecare 3 săptămâni asociat cu TDA vs. TDA. În subgrupul majoritar al pacienților cu boală metastatica cu volum mare, definit ca 4 sau mai multe metastaze osoase, inclusiv o leziune osoasă extra-axială sau metastaze viscerale, s-a observat o îmbunătățire cu 17 luni a supraviețuirii globale. S-au observat îmbunătățiri în răspunsul PSA, timpul până la progresia clinică și timpul până la recurență prin utilizarea docetaxel. Toxicitățile a 6 cicluri de docetaxel au inclus oboseală, neuropatie, stomatită, diaree și neutropenie cu sau fără febră. Utilizarea factorilor de creștere mieloidă ar trebuie să se utilizeze datorita riscului de febră neutropenică.

Docetaxel nu trebuie oferit bărbaților cu cancer de prostată metastatic cu volum scăzut, deoarece nu s-a demonstrat că acest subgrup a avut o supraviețuire îmbunătățită nici în studiul ECOG, nici în cadrul unui studiu european similar (GETUG-AFU 15).

Terapie sistemică pentru CPRC(cancer de prostata rezistent la castrare) M1

Chimioterapie

- Docetaxel cu steroizi concomitent

Steroizii concomitent pot include: dexametazonă în ziua chimioterapiei sau prednison zilnic.

- Cabazitaxel/carboplatină cu prednison concomitent de două ori pe zi

Steroizii concomitent pot include: dexametazonă în ziua chimioterapiei sau prednison zilnic.

- Mitoxantronă cu prednison

Docetaxel

Docetaxel este aprobat de FDA pentru CRPC metastatic.

Docetaxel 75 mg/m² la fiecare 3 săptămâni cu steroizi concomitent este prima linie de tratament chimioterapic bazat pe datele studiilor clinice de fază 3 pentru bărbații cu CPRC M1 simptomatic.

Radium-223 a fost studiat la pacienții simptomatici care nu sunt candidați la regimuri pe bază de docetaxel și au dus la o supraviețuire globală îmbunătățită. Abiraterona și enzalutamida s-au dovedit a prelungi supraviețuirea la pacienții care au progresat pe docetaxel.

Mitoxantrona cu prednison poate oferi paliativă, dar nu sa demonstrat că extinde supraviețuirea.

Doar regimurile care utilizează docetaxel 75 mg/m² la fiecare 3 săptămâni au demonstrat un impact benefic asupra supraviețuirii. Durata terapiei ar trebui să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și a toxicităților. În studiile pivot care stabilesc avantajul de supraviețuire al chimioterapiei pe bază de docetaxel, pacienții au primit până la 10 cicluri de tratament dacă nu s-au observat progresie și nu au fost observate toxicități prohibitive.

Regimul standard este la fiecare 3 săptămâni.

O alternativă la docetaxel la fiecare 3 săptămâni este un regim bisaptamanel cu docetaxel 50 mg/m². Acest regim se bazează pe un studiu randomizat mare de fază 2 cu 346 de bărbați cu CRPC metastatic randomizat fie la docetaxel la fiecare 2 săptămâni, fie la docetaxel la fiecare 3 săptămâni, fiecare cu menținerea TDA și prednison. Bărbați tratați cu regimul la 2 săptămâni a supraviețuit în medie 19,5 luni comparativ cu 17,0 luni pentru regimul la fiecare 3 săptămâni. Timpul până la progresie și rata de scădere a PSA au favorizat terapia la fiecare 2 săptămâni. Tolerabilitatea a fost îmbunătățită cu docetaxel la fiecare 2 săptămâni; rata de neutropenie febrilă a fost de 4% față de 14%, iar alte toxicități și volumul total al calității au fost similare.

Docetaxel este pilonul tradițional al tratamentului pentru CRPC metastatic simptomatic. Docetaxel nu este utilizat în mod obișnuit la pacienții asimptomatici în acest context, dar poate fi luat în considerare atunci când pacientul prezintă semne de progresie rapidă sau metastaze viscerale, în ciuda lipsei de simptome. Tratamentul cu 8 sau mai multe cicluri de docetaxel poate fi asociat cu o supraviețuire generală(SO) mai bună decât tratamentul cu mai puține cicluri în CRPC metastatic.

Astfel, docetaxel este o opțiune preferată de categoria 1 pentru tratamentul de primă linie al CRPC metastatic și în linia a II a post-abirateronă sau post-enzalutamidă. Se consideră că docetaxel poate fi reluat în CRPC metastatic în a doua sau următoarele linii, dacă este dat în *cancerul de prostata metastatic naiv pentru castrare*.

Docetaxel este, de asemenea, inclus ca opțiune inițială pentru *bărbații cu cancer de prostată naiv pentru castrare și metastaze la distanță* pe baza

rezultatelor din două studii de fază 3 (ECOG 3805/CHAARTED și STAMPEDE). CHAARTED a randomizat 790 pacienți cu cancer de prostată metastatic naiv pentru castrare la docetaxel (75 mg / m² IV la 3 săptămâni x 6 doze) plus TDA sau TDA singur. După o urmărire mediană de 53,7 luni, pacienții din brațul combinat au prezentat o SG mai lungă decât cei din brațul TDA (57,6 luni vs. 47,2 luni;). Analiza subgrupurilor a arătat că beneficiul de supraviețuire a fost mai pronunțat la 65% dintre participanții cu boală cu volum mare. Bărbații cu boală cu volum scăzut în CHAARTED nu au obținut un beneficiu de supraviețuire prin includerea docetaxelului.

Rezultatele studiului STAMPEDE par să confirme rezultatele studiului CHAARTED.

Bărbaților cu boală metastatică cu volum scăzut li se poate oferi un tratament precoce cu docetaxel în combinație cu TDA; cu toate acestea, beneficiază mai puțin de tratament decât bărbații cu boală metastatică cu volum mai mare. Meta-analize ale studiilor randomizate au concluzionat, de asemenea, că docetaxel oferă un beneficiu semnificativ pentru supraviețuirea generală(OS) în această situație, fără dovezi că beneficiul a fost dependent de volumul bolii. Comparația directă randomizată a docetaxelului cu TDA și a abirateronei cu TDA în studiul STAMPEDE a arătat că cele două opțiuni de tratament au dus la rezultate similare ale eficacității și siguranței la pacienții cu cancer de prostată metastatic naiv pentru castrare.

Pacienții care nu sunt candidați la docetaxel sau care sunt intoleranți la docetaxel trebuie luați în considerare pentru **cabazitaxel** cu steroizi concomitent, pe baza rezultatelor recente care sugerează activitatea clinică a cabazitaxelului

Cabazitaxel

În CPRC M1 Cabazitaxel a fost asociat cu rate mai mici de neuropatie periferică decât docetaxel, în special la 20 mg/m² (12% vs. 25%) și poate fi adecvat la pacienții cu neuropatie periferică ușoară preexistentă.

Datele actuale nu susțin o eficacitate mai mare a cabazitaxelului față de docetaxel.

Creșterea PSA nu ar trebui utilizată ca singurul criteriu de progresie. Evaluarea răspunsului trebuie să includă criteriile clinice și radiografice.

Cabazitaxel la 25 mg/m² cu steroizi concomitent a fost utilizat într-un studiu randomizat de fază 3 (TROPIC) și a prelungit supraviețuirea globală(SG), supraviețuirea fără progresie(SFP) și PSA și răspunsurile radiologice în comparație cu mitoxantronă cu prednison și este aprobat de FDA în linia a doua post-docetaxel. Toxicitatea la această doză a fost semnificativă și a inclus neutropenie febrilă, diaree severă, oboseală, greață / vărsături, anemie, trombocitopenie, sepsis și insuficiență renală. Un studiu recent, PROSELICA, a

comparat cabazitaxel 25 mg/m² la fiecare 3 săptămâni cu 20 mg/m² la fiecare 3 săptămâni. Cabazitaxel 20 mg/m² a avut o toxicitate mai mică; neutropenia febrilă, diareea și oboseala au fost mai puțin frecvente. Cabazitaxel la 20 mg/m² a avut rata de răspuns al PSA semnificativ mai mic, dar rata de răspuns radiografic ne semnificativ mai mică și supraviețuirea fara progresie(PFS) ne semnificativ mai scurtă și supraviețuirea generală(SG) {13,4 luni față de 14,5 luni} comparativ cu 25 mg/m². Doza inițială de cabazitaxel poate fi de 20 mg/m² sau 25 mg/m² la bărbații cu CPRC M1 care au progresat în ciuda chimioterapiei anterioare cu docetaxel. Cabazitaxel 25 mg/m² cu steroizi concomitent poate fi luat în considerare la bărbații sănătoși care doresc să fie tratați mai agresivi. Este necesar susținere cu factorul de creștere cu oricare dintre doze.

Cabazitaxel la 25 mg / m² cu steroizi concomitent a îmbunătățit supraviețuirea fara progresie(PFS) radiografică și a redus riscul de deces în comparație cu abirateronă sau enzalutamidă la pacienții cu tratament anterior cu docetaxel pentru CPRC M1 în studiul CARD.

Cabazitaxel 20 mg/m² plus Carboplatină AUC 4 mg/ml pe minut cu susținerea factorului de creștere poate fi luată în considerare pentru pacienții cu cancer de prostată forma agresiva (de exemplu, metastaze viscerale, PSA scăzut și boală metastatică voluminoasă, LDH ridicat, CEA ridicat, metastaze osoase litice, histologie NEPC) sau genomică nefavorabilă (defecte în cel puțin 2 din PTEN , TP53 și RB1).

Cabazitaxel 20 mg/m² la fiecare 3 săptămâni, cu sau fără suport de factor de creștere, este acum standard de îngrijire pentru pacienții adecvati. Cabazitaxel 25 mg / m² poate fi luat în considerare la bărbații sănătoși care doresc să fie tratați mai agresivi.

Rezultatele recente din studiul de fază 3 FIRSTANA au sugerat că cabazitaxelul are activitate clinică la pacienții cu mCRPC naiv la chimioterapie. OS mediana, obiectivul primar, a fost similar între cabazitaxel 25 mg / m², cabazitaxel 20 mg/m² și docetaxel 75 mg / m² (24,5 luni, 25,2 luni și respectiv 24,3 luni).

Cabazitaxel a fost asociat cu rate mai mici de neuropatie senzorială periferică decât docetaxel, în special la 20 mg / m² (12% vs. 25%). Prin urmare, pacienții care nu sunt candidați la docetaxel, care sunt intoleranți la docetaxel sau care au neuropatie periferică ușoară preexistentă, ar trebui luați în considerare pentru cabazitaxel.

NCCN a inclus cabazitaxel ca opțiune pentru terapia de linia a doua după progresia pe docetaxel la pacienții cu CRPC metastatic simptomatic. Această recomandare este de categoria 1.

Reluarea tratamentului cu Docetaxel poate fi reîncercat după progresia bolii pe noua terapie hormonală la bărbații cu CPRC metastatic, care nu au

demonstrat dovezi definitive ale progresiei pe terapia anterioara cu docetaxel în *situatia de CPRC M1 hormonal naivi*.

Niciun regim de chimioterapie până în prezent nu a demonstrat o supraviețuire îmbunătățită sau o calitate a vieții după cabazitaxel și ar trebui încurajată participarea la studii.

Mitoxantronul 12 mg/m² la 3 saptamani nu a demonstrat nicio ameliorare în supraviețuire în situație post docetaxel dar rămâne o opțiune terapeutică paliativă.

TERAPIE TINTITA

Se ia în considerare includerea **olaparibului** la bărbații care au o *mutație HRR* și care au progresat în tratamentul anterior cu terapie orientată către receptorii androgeni, indiferent de terapia anterioară cu docetaxel.

Studiul de fază 3 PROfound a fost un studiu randomizat care a evaluat Olaparib 300 mg de două ori pe zi comparativ cu alegerea medicului abirateronă sau enzalutamidă la pacienții cu mCRPC și progresie pe cel puțin un agent hormonal nou (abirateronă sau enzalutamidă) până la un agent taxan anterior (permis, dar nu este necesar).

Ca rezultat al datelor favorabile de eficacitate din studiul PROfound, FDA a aprobat olaparib (300 mg de două ori pe zi) în mai 2020 pentru utilizare la *pacienții cu mCRPC și mutații genetice ale genei HRR (homologous recombination repair) somatice în cel puțin una din cele 14 gene (BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D sau RAD54L) și care au primit anterior tratament cu enzalutamidă sau abirateronă*.

Panelul NCCN recomandă olaparib ca opțiune pentru bărbații cu CPRC metastatic, abirateronă sau enzalutamidă anterior și mutație HRR (homologous recombination repair) în: 1) linia a doua după prima linie cu abirateronă sau enzalutamidă indiferent de terapia anterioară cu docetaxel [categoria 1]; 2) în linia a doua după docetaxel [categoria 2B]; și 3) în liniile ulterioare de terapie [categoria 1]. Genele HRR (homologous recombination repair) care trebuie luate în considerare pentru utilizarea olaparibului sunt BRCA1, BRCA2, ATM, BARD1, BRIP1, CDK12, CHEK1, CHEK2, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD51D și RAD54L.

Se ia în considerare includerea **rucaparibului** la pacienții cu mCRPC și o *mutație patogenă BRCA1 sau BRCA2* (linia germinativă și/sau somatică) care au fost tratați cu terapie orientată către receptorul androgen și o chimioterapie bazată pe taxan. Dacă pacientul nu este apt pentru chimioterapie, rucaparib poate fi luat în considerare chiar dacă nu a fost administrată terapie pe bază de taxan. *Indicația FDA pentru rucaparib (600 mg de două ori pe zi) este pentru pacienții cu mCRPC și cu mutații germinale sau cu mutații somatice BRCA1 sau BRCA2 și*

care au primit anterior tratament atât cu un agent hormonal nou (enzalutamidă sau abirateronă), cât și chimioterapie care conține taxan. Pe baza acestor informații, grupul nu recomandă, în general, utilizarea rucaparibului la pacienții mCPRC cu mutație BRCA1/2 care nu au primit anterior taxan, cu excepția cazului în care pacientul nu este apt pentru chimioterapie. Mai mult, rucaparib nu trebuie utilizat la pacienții cu mutații genice HRR, altele decât BRCA1/2.

Efectele adverse care pot apărea cu rucaparib includ anemie, oboseală, astenie, greață sau vărsături, anorexie, scădere în greutate, diaree sau constipație, trombocitopenie, creșterea creatininei, creșterea transaminazelor hepatice și erupții cutanate. Efectele secundare rare, dar grave ale rucaparibului includ un risc teoretic de mielodisplazie sau leucemie mieloidă acută, precum și teratogenitate fetală.

Se recomandă rucaparib ca opțiune pentru bărbații cu CPRC metastatic și o mutație BRCA1 sau BRCA2 în linia a doua după prima linie cu abirateronă sau enzalutamidă, în linia a doua după docetaxel și în liniile ulterioare de terapie. Dacă pacientul nu este apt pentru chimioterapie, rucaparib poate fi luat în considerare chiar dacă nu a fost administrată terapie pe bază de taxan.

Metoda preferată de selectare a pacienților pentru tratamentul cu rucaparib este analiza somatică a BRCA1 și BRCA2 utilizând o probă de ADN tumoral circulant.

IMUNOTERAPIE

Bărbații cu CPRC M1 asimptomatic sau minim simptomatic pot lua în considerare imunoterapia.

Sipuleucel-T

Sipuleucel-T este numai pentru pacienții asimptomatici sau minim simptomatici, fără metastaze hepatice, speranță de viață > 6 luni, starea de performanță ECOG 0-1.

Sipuleucel-T nu este recomandat pacienților cu cancer de prostata cu celule mici/neuroendocrin.

Sipuleucel T este un tip de vaccin anticanceros ce conține celule mononucleare autologe din singele periferic, care au fost activate ex vivo cu o proteina de fuziune recombinanta(PA2024). PA2024 conține un antigen prostatic, fosfataza acida prostatica, care este fuzionata cu factorul stimulator al coloniilor granulomacrofag, un activator imunocelular. Pacientilor li s-a efectuat 3 leucafereze(saptamina 0, 2 si 4) fiecare urmate la 3 zile de infuzia de Sipuleucel-T. Fiecare doza de sipuleucel-T conține minim 40 milioane de celule mari care exprima molecula costimulatoare CD 54. Dupa premedicatie cu acetaminofen si un antihistaminic pacientii primesc Sipuleucel -T in infuzie de 60 minute si sunt

urmariti cel putin 30 minute.

Sipuleucel-T intr-un trial clinic de faza III a prelungit supravietuirea de la 21,7 luni la 25,8 luni in bratul terapeutic, care constituie o reducere de 22% in riscul de mortalitate. Sipuleucel-T este indicat la pacientii cu cancer de prostata recurent dupa castrare(CPRC) care au:

- status bun de performanta(ECOG 0-1)
- o speranta de viata mai mare de 6 luni
- nu prezinta boala viscerală
- simptome minime sau fara simptome.

Sipuleucel-T este bine tolerat; complicatiile frecvente includ frisoane, pirexie și cefalee.

Pembrolizumab (pentru MSI-H sau dMMR)

Se indica ca terapie sistemică ulterioară pentru pacientii cu CPRC metastatic care au progresat pe docetaxel anterior și/sau o terapie hormonală nouă.

Pe baza datelor disponibile, NCCN sprijină utilizarea pembrolizumab la pacientii cu CRPC metastatic cu instabilitate microsatelita(MSI-H) sau cu MMR deficient(dMMR) a căror boală a progresat la cel puțin o linie de terapie sistemică pentru CRPC (categoria 2B). Prevalența deficienței MMR în CRPC metastatic este estimată la 2% până la 5%, iar testarea MSI-H sau a MMR poate fi efectuată utilizând testarea ADN-ului sau imunohistochimia. Dacă este identificată tumoara MSI-H sau dMMR, grupul recomandă trimiterea la consiliere genetică pentru luarea în considerare a testării liniei germinale pentru sindromul Lynch.

BOALA METASTATICA ASIMPTOMATICĂ SAU MINIM SIMPTOMATICA

Sipuleucel-T se recomanda(categorie 1) la pacientii cu CPRC metastatic, care sunt asimptomatici sau minim simptomatici si au status de performanta bun (ECOG 0-1), speranta de viață > 6 luni si nu au metastaze hepatice. Sipuleucel-T nu a fost studiat la pacientii cu metastaze viscerale.

BOALA METASTATICA FARA METASTAZE VISCERALE(M1)

Enzalutamide si abiraterone cu prednison sunt 2 noi terapii de primă linie pentru pacientii cu CPRC metastatic *asimptomatici care nu au primit chimioterapie*(chimioterapic-naivi).

Abiraterone 1000 mg/zi trebuie administrat pe cale orală cu prednison 5 mg de două ori pe zi. Abiraterone nu ar trebui să fie luat cu alimente pentru a abroga semnele excesului de mineralocorticoizi, care poate rezulta din tratament.

Aceste semne includ hipertensiune, hipokaliemie si edem periferic. Electroliti serici si tensiunea arterială trebuie monitorizată cu atentie în timpul terapiei.

Un studiu de fază 3 la bărbați *fara terapie anterioara cu docetaxel* a arătat că *Enzalutamide 160 mg pe zi* a condus la o îmbunătățire semnificativă în supravietuirea fara progresie(PFS) și supravietuirea globală(SG). Utilizarea

Enzalutamidei în această situație este de categoria 1. Efectele secundare ale Enzalutamidei care necesită monitorizare pe termen lung includ oboseala, diaree, flash-uri, dureri de cap și convulsii (raportate la 0,9% dintre bărbați pe Enzalutamide).

Pacienții care au primit enzalutamide nu au restricții pentru produsele alimentare și prednisonul concomitent este permis dar nu este necesar.

Docetaxel cu prednison este pilonul tradițional de tratament pentru boala metastatică simptomatică (categoria 1). Docetaxelul nu este utilizat în mod obișnuit pentru pacienții asimptomatici, dar poate fi luat în considerare atunci când pacientul prezintă semne de progresie rapidă (PSA > 100 ng/ml) sau metastaze viscerale în ciuda lipsei de simptome.

Radiu-223 este o opțiune de categoria 1 pentru tratamentul simptomatic al metastazelor osoase fără metastaze viscerale.

Alte opțiuni includ participarea la **studii clinice** și **terapia**

hormonală secundară (anti androgeni, retragere antiandrogenică, ketoconazol cu sau fără hidrocortizon, corticosteroizi, dietilstilbestrol (DES) sau alți estrogeni).

Ketoconazol nu trebuie să fie utilizat în cazul în care boala a progresat pe abirateron; Ambele medicamente inhibă CYP17A1.

BOALA METASTATICA CU METASTAZE VISCERALE

Boala metastatică cu volum mare se diferențiază de boala metastatică cu volum mic prin prezența de metastaze viscerale și/sau 4 sau mai multe metastaze osoase, cu cel puțin o metastază dincolo de coloana vertebrală a pelvisului. Boala cu volum mic nu are metastaze viscerale și afectarea osoasă este limitată la pelvis.

Pacienții cu boală metastatică cu volum scăzut au mai puține beneficii certe de la tratamentul precoce cu docetaxel în combinație cu terapia de privare androgenică (TDA).

Metastazele viscerale sunt considerate ca fiind cele care apar în ficat, plămâni, glanda suprarenală, peritoneu sau creier. Metastazele țesuturilor moi / ganglionilor limfatici nu sunt considerate metastaze viscerale.

Docetaxel și prednison este preferată ca prima linie de tratament pentru CPRC simptomatic cu metastaze viscerale. *Cresterea numai a PSA nu definește eșecul terapiei cu docetaxel.* Pacientul poate beneficia de chimioterapie în continuare, în cazul în care progresia clinică a bolii nu este evidentă.

Enzalutamide este o altă recomandare de categorie 1 în această situație.

Abiraterone nu a fost evaluat în mod oficial la bărbați simptomatici cu CPRC înainte de docetaxel. Utilizarea de abirateron cu prednison este rezonabil pentru bărbați care nu sunt candidați pentru docetaxel sau care refuză chimioterapie.

Mitoxantrona poate oferi beneficii paliative pentru pacientii simptomatici care nu pot tolera docetaxel.

Studiu clinic si terapia hormonala secundara sunt alte optiuni.

BOALA PROGRESIVA DUPA ENZALUTAMIDE SAU ABIRATERONE

Pacientii cu progresie a bolii dupa enzalutamide sau abirateron au următoarele optiuni:

- docetaxel cu prednison (categoria 1),
- abiraterone cu prednison daca este administrat anterior terapiei cu enzalutamide,
- enzalutamide dacă se administrează anterior abirateron,
- radu-223 pentru boala predominant osoasa fara metastaze viscerale (categoria 1),
- Sipuleucel-T, dacă este boala metastatica asimptomatica sau minim simptomatice si fără metastaze viscerale sau hepatice, speranta de viata > 6 luni si ECOG 0-1,
- studiu clinic sau terapie hormonala secundara.

Toti pacientii pot continua prin toate optiunile de tratament si ar trebui să primească cel mai bun tratament de sustinere.

BOALA METASTATICA PROGRESIVA DUPA DOCETAXEL

Nu există niciun consens pentru cea mai buna terapie suplimentară pentru pacientii cu CRPC metastatic după esecul docetaxelului. Printre optiuni se numără:

- abirateronă cu prednison (categoria 1),
- enzalutamide (categoria 1),
- radu-223 pentru metastaze osoase simptomatice fără metastaze viscerale (categoria 1),
- cabazitaxel cu prednison (categoria 1),
- Sipuleucel-T în cazul în care exista boala asimptomatica sau minim simptomatice si fără metastaze viscerale sau hepatice, speranta de viata > 6 luni si ECOG 0-1,
- studiu clinic,
- reluarea docetaxel,
- chimioterapie alternativa (mitoxantrona) si terapie hormonala.

Toti pacientii pot continua prin toate optiunile de tratament si ar trebui sa primeasca cel mai bun tratament de sustinere.

Abiraterone/prednison si enzalutamida reprezintă un nou standard de ingrijire, dupa esecul chimioterapiei cu docetaxel pentru CRPC metastatic(categoria 1), cu conditia ca acesti agenti sa nu fi fost utilizati înaintea docetaxelului.

Cabazitaxel este o optiune pentru a doua linie de tratament, după esecul pe docetaxel pentru pacientii cu CRPC metastatic simptomatic. Această

recomandare este de categoria 1. Cu toate acestea, prelungirea supraviețuirii este relativ scurtă și efectele secundare relativ mari.

Mitoxantrona rămâne o opțiune de tratament paliativ pentru bărbații care nu sunt candidați pentru terapia pe bază de taxani. Niciun regim de chimioterapie nu a demonstrat o ameliorare a supraviețuirii sau calității vieții după cabazitaxel, cu toate că mai mulți agenți sistemici, alții decât mitoxantrona au arătat beneficii de răspuns paliativ și radiografic în studiile clinice (de exemplu, carboplatin, ciclofosfamidă, doxorubicină, vinorelbina, carboplatin/etoposid, docetaxel/carboplatină, gemcitabina/oxaliplatin, paclitaxel/carboplatină).

Prednison sau dexametazonă la doze mici pot oferi beneficii paliative în situațiile refractare la chimioterapie.

Participarea la un studiu clinic este încurajată.

METASTAZELE OSOASE

Boala metastatică cu volum mare se diferențiază de boala metastatică cu volum mic prin prezența de metastaze viscerale și/sau 4 sau mai multe metastaze osoase, cu cel puțin o metastază dincolo de coloana vertebrală a pelvisului. Boala cu volum mic nu are metastaze viscerale și afectarea osoasă este limitată la pelvis.

Pacienții cu boală metastatică cu volum scăzut au mai puține beneficii certe de la tratamentul precoce cu docetaxel în combinație cu terapia de privare androgenică (TDA).

Metastazele viscerale sunt considerate ca fiind cele care apar în ficat, plămâni, glanda suprarenală, peritoneu sau creier. Metastazele țesuturilor moi / ganglionilor limfatici nu sunt considerate metastaze viscerale.

În general, există mai puține date despre tratamentul pacienților cu CPRC și metastaze viscerale decât pentru cei fără metastaze viscerale. Acest lucru este valabil mai ales în a treia și următoarea linie de terapie.

La bărbații cu CPRC care au metastaze osoase, s-a demonstrat că denosumabul și acidul zoledronic previn complicațiile scheletale legate de boală, care includ fractura, compresia măduvei spinării sau necesitatea unei intervenții chirurgicale sau radioterapie (RT) pentru os.

Comparativ cu acidul zoledronic, denosumab s-a dovedit a fi superior în prevenirea evenimentelor legate de schelet.

Într-un studiu multicentric, 643 bărbați cu CPRC și metastaze osoase asimptomatice sau minim simptomatice au fost randomizați la acid zoledronic intravenos la fiecare 3 săptămâni sau placebo. La 15 luni, mai puțini bărbați din grupul cu acid zoledronic 4 mg IV decât bărbații din grupul placebo aveau evenimente scheletale (SRE - 33% față de 44%). Nu s-au găsit diferențe semnificative în supraviețuirea generală (OS).

Denosumab a fost comparat cu acidul zoledronic într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo la bărbați cu CPRC. Incidența absolută a evenimentelor scheletale(SRE) a fost similară în cele două grupuri; cu toate acestea, timpul mediu până la primul SRE a fost întârziat cu 3,6 luni de denosumab comparativ cu acidul zoledronic (20,7 vs. 17,1 luni). Toxicitățile legate de tratament raportate pentru acidul zoledronic și denosumab au fost similare și au inclus hipocalcemie (mai frecventă cu denosumab 13% vs. 6%), artralgi și osteonecroză a maxilarului (ONJ, incidență 1% –2%). Majoritatea, dar nu toți, pacienții care dezvoltă ONJ au probleme dentare preexistente.

Comparativ cu acidul zoledronic, denosumab s-a dovedit a fi superior în prevenirea evenimentelor legate de schelet.

Prin urmare, denosumab 120mg SC la fiecare 4 săptămâni (categoria 1) sau acidul zoledronic 4 mg IV la fiecare 3 - 4 săptămâni este recomandat bărbaților cu CPRC și metastaze osoase pentru a preveni sau a întârzia evenimentele scheletale(SRE) asociate bolii. Evenimentele scheletale(SRE) includ fracturi patologice, compresie a măduvei spinării, operație sau radioterapie externă(EBRT) la nivelul oaselor. Durata optimă a acidului zoledronic sau denosumab la bărbații cu CPRC și metastaze osoase rămâne neclară.

Acidul zoledronic 4 mg IV la fiecare 3- 4 săptămâni sau *Denosumab* 120 mg S.C. la fiecare 4 săptămâni sunt recomandate pentru barbatii cu CPRC si metastaze osoase pentru a preveni sau întârzia evenimentele scheletale asociate bolii (SRE)[categoria 1 de recomandare]. Se recomanda igienă orală, evaluarea dentară pentru persoanele cu risc ridicat si evitarea chirurgiei dentare invazive în timpul tratamentului pentru a reduce riscul osteonecrozei maxilare(ONM). În cazul în care chirurgia dentară invazivă este necesară, terapia trebuie amânată până ce stomatologul confirmă faptul că pacientul este vindecat, pentru a reduce riscul de ONM (osteonecroza a maxilarelor).

Suplimentarea cu calciu si vitamina D sunt recomandate pentru prevenirea hipocalcemiei la pacientii care au primit fie denosumab sau acid zoledronic.

Monitorizarea clearance-ului creatininei este necesară pentru a ghida dozarea acidului zoledronic. Acidul zoledronic ar trebui să fie redus la bărbații cu insuficiență renală (clearance-ul estimat al creatininei 30-60 ml/min) si intrerupt pentru clearance-ul creatininei < 30 ml/min. Hipocalcemia trebuie corectată înainte de a începe denosumab si este necesară monitorizarea calciului seric.

Chiar și la pacienții cu funcție renală normală, hipocalcemia este observată de două ori mai des cu denosumab decât acidul zoledronic și toți pacienții tratați cu denosumab trebuie tratați cu vitamina D și calciu, cu monitorizarea periodică a nivelurilor serice de calciu.

Radiu-223 este o optiune de categoria 1 pentru a trata metastazele osoase simptomatice fără metastaze viscerale. Evaluarea hematologică ar trebui să fie realizată înainte de inițierea tratamentului și ulterior, înainte de fiecare doză.

Radiu-223 nu trebuie administrat în asociere cu chimioterapie (cum ar fi docetaxel) în afara unui studiu clinic. Radiu-223 poate fi utilizat în asociere cu denosumab sau acid zoledronic.

Utilizarea radioterapiei sistemice fie *cu 89Sr(stontiu) sau 153Sm(samariu)* poate fi benefică ocazional la pacienții cu metastaze multiple, dureroase, scheletice care nu răspund la chimioterapie paliativă sau analgezice sistemice și care nu sunt candidați pentru radioterapie(RT) externă localizată.

Riscul de supresie a măduvei osoase, care ar putea influența capacitatea de a oferi chimioterapie sistemică suplimentară, trebuie luată în considerare înainte de inițierea acestui tratament.

MODALITATI TERAPEUTICE

SUPRAVEGHERE ACTIVA SI OBSERVARE

Ghidul NCCN pentru cancerul de prostată distinge între supraveghere activă și observare. Ambele presupun monitorizarea la fiecare șase luni, dar supravegherea activă poate implica biopsii de prostată de supraveghere.

Dovada de progresie va solicita conversia la un tratament potențial curativ la pacienții în supraveghere activă, în timp ce în cazul observației monitorizarea continuă până când simptomele se dezvoltă sau sunt iminente (de exemplu, PSA > 100 ng/ml), moment în care vor începe terapie paliativă(TDA paliativă).

Supravegherea activă este preferată pentru bărbații cu cancer de prostată cu risc foarte scăzut și speranța de viață ≤ 20 ani. Observarea este de preferat pentru bărbații cu cancer de prostată cu risc scăzut cu speranța de viață <10 ani.

Pacienții cu cancer de prostată cu *risc intermediar favorabil* (predomină grupa de gradul 3 [scorul Gleason 3 + 4 = 7] și procentul de esantioane de biopsie pozitive < 50% și nu mai mult de un factor de risc intermediar) pot fi luați în considerare pentru supraveghere activă.

Supravegherea activă presupune *monitorizarea în mod activ* în cursul bolii cu speranța de a *intervenți cu intenție curativă dacă cancerul progresează*.

Progresia cancerului poate apărea în cazul în care:

- Cancer cu grupa de gradul 4 sau 5 se găsește la repetarea biopsiei de prostată.
- Cancerul de prostată este găsit într-un număr mai mare de biopsii de prostată sau ocupă o mai mare proporție din biopsia de prostată.

Observarea presupune *monitorizarea evoluției bolii* cu speranța de a oferi *terapie paliativă* la apariția simptomelor sau modificarea examenului clinic sau a nivelului PSA care sugerează ca simptomele sunt iminente. Pacienții cu cancer de prostată localizat clinic, care sunt candidați pentru tratament definitiv și aleg supraveghere activă ar trebui să aibă un follow-up regulat. Follow-up ar trebui să fie mai riguros la bărbați mai tineri decât la bărbații mai în vârstă. Follow-up ar include:

- PSA la fiecare 6 luni cu excepția cazului în care este indicat clinic altfel.
- DRE(tuseu rectal) la fiecare 12 luni cu excepția cazului în care este indicat clinic altfel
- biopsie cu ac tru cut a prostatei trebuie repetată în decurs de 6 luni de la diagnostic, dacă biopsia inițială a avut < 10 esantioane sau evaluare discordantă(de exemplu, tumora palpabilă contralaterală sediului de biopsie pozitivă)
- Biopsia sub RMN/US poate îmbunătăți detectarea cancerelor de grad superior(Scor Gleason > 7).
- O repetare a biopsiei de prostată trebuie luată în considerare în cazul în care apar modificări ale examenului de prostată, RMN-ul sugerează boala mai agresivă sau PSA crește, dar niciun parametru nu este foarte fiabil pentru detectarea progresiei cancerului de prostată.
- O repetare a biopsiei de prostată ar trebui considerată anual pentru a evalua progresia bolii, deoarece cinetica PSA nu poate fi la fel de fiabilă ca parametri de monitorizare pentru a determina progresia bolii.
- biopsii repetate de prostată nu sunt indicate atunci când speranța de viață este < 10 ani sau atunci când pacienții sunt sub observație.
- TD al PSA pare nesigur pentru identificarea bolii progresive care rămâne curabilă. Deși mpMRI nu este recomandat pentru utilizare de rutină, aceasta poate fi luată în considerare dacă PSA crește și biopsia de prostată este sistematic negativă pentru a exclude prezența unui cancer anterior.

Avantajele supravegherii active:

- Aproximativ 2/3 din bărbați eligibili pentru supravegherea activă vor evita tratamentul.
- Evitarea posibilelor efecte secundare ale terapiei definitive care poate să fie inutilă.
- Calitatea vieții/activitățile normale potențial mai puțin afectate.
- Risc redus de tratament inutil al cancerelor mici, indolente.

Dezavantajele supravegherii active:

- Șanse de vindecare ratate, deși foarte scăzute
- Aproximativ o treime din oameni vor necesita tratament, cu toate că întâzierile de tratament nu par să aibă impact pe rata de vindecare.

-biopsii periodice de prostata pot fi necesare pentru follow-up.

Avantajele observației:

-Evitarea posibilelor efecte secundare ale terapiei definitive inutile și inițierea TDA precoce și/sau continue

Dezavantajele observației:

-Risc de retenție urinară sau fracturi patologice, fără simptome prelabile sau nivel de PSA crescut.

PROSTATECTOMIE RADICALA RETROPUBIANA SI LIMFADENECTOMIE DE STADIALIZARE este indicata la pacientii cu tumori localizate cu speranta de viata ≥ 10 ani.

Contraindicațiile prostatectomiei sunt:

- vârsta fiziologica mai mare de 75 ani
- cancer cu scor Gleason 9-10, valori ale PSA mari
- invazia veziculelor seminale
- matastaze în ganglionii pelvini
- metastaze viscerale

RADIOTERAPIE

Radioterapie externa curativa

Este indicata:

- la pacientii cu tumori T1, T2 și în asociere cu ablatia hormonală pentru tumori T3;
- la pacientii cu contraindicație pentru tratamentul chirurgical;
- la pacientii cu boala pelvina reziduala după tratamentul chirurgical
- la pacientii cu invazie ganglionara pelvina

Brahiterapia

Brahiterapie este utilizata în mod traditional pentru *cazurile cu risc scăzut*, deoarece studiile initiale au considerat că este mai puțin eficientă decât RT externa pentru boala cu risc crescut.

Cu toate acestea, mai multe dovezi sugerează că progresele tehnice în brahiterapie poate oferi un rol pentru brahiterapie la pacientii cu *cancer de prostata localizat și avansat local cu risc ridicat de recidiva*.

Brahiterapia presupune plasarea unor surse radioactive în țesutul prostatei. În prezent, există două metode pentru brahiterapie de prostata: brahiterapia cu doze mici (LDR) și brahiterapia cu doze mari (HDR).

Radioterapia pentru metastazele la distanță

Radioterapia externa este un mijloc eficient de paliativ a metastazelor osoase prin cancerul de prostată. Metastazele osoase simptomatice izolate pot fi tratate cu RT externa. O cura scurta de 8 Gy x 1 este la fel de eficientă și mai puțin costisitoare decât 30 Gy în 10 fracțiuni.

Majoritatea pacientilor ar trebui să fie tratați cu o fracție unică de 8 Gy pentru metastazele non-vertebrale .

În luna mai 2013, Food and Drug Administration US (FDA) a aprobat **diclorura de radium-223**, un agent radioactiv care emite particule alfa. **Produsele radiofarmaceutice emițătoare de particule beta** sunt o opțiune eficientă și adecvată pentru pacienții cu boala metastatică larg răspândită, în special în cazul în care ei nu sunt candidați pentru chimioterapie mai eficientă. Produsele radiofarmaceutice dezvoltate pentru tratamentul metastazelor osoase dureroase cel mai frecvent utilizate pentru cancerul de prostată includ **strontiu-89 (89Sr) sau samariu-153 (153Sm)**.

ALTE TERAPII LOCALE

Criochirurgia, de asemenea, cunoscută sub numele de crioterapia sau crioablatia, este o terapie minim invazivă care lezează țesutul tumoral prin intermediul congelării locale. Un raport sugerează că crioterapia și prostatectomia radicală dau rezultate similare pentru cancerul de prostată unilateral.

HIFU (ultrasunete de mare intensitate concentrate)

HIFU se recomandă în:

- 1) cancerul localizat
- 2) cancer de prostată recurent după radioterapie (cunoscut sub numele de salvare HIFU).

TERAPIA ENDOCRINA

Terapia endocrină constituie baza tratamentului pentru cancerul de prostată avansat simptomatic.

Principiul de bază al tratamentului cancerului de prostată avansat este de a epuiza androgenii sau de a inhiba semnalizarea prin receptorul androgenic (AR). Această abordare a fost descrisă pentru prima dată în 1940 de către Huggins și Hodges, care au arătat că îndepărtarea chirurgicală a testiculelor sau administrarea de estrogeni exogeni pot induce regresia tumorală, reduce nivelul fosfatazei acide în sânge și ameliorează simptomele bolii. Ambele au rămas standardul de tratament până la apariția hormonilor agonisti de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH) introdusi în anii 1980. Rolul paliativ al adrenalectomiei chirurgicale pentru boala care progresează în urma orhiectomiei a fost descris pentru prima dată în 1945, ulterior înlocuită de către prima generație de inhibitori enzimatici ai biosintezei suprarenale de steroizi (aminoglutetimidă și ketoconazol). Antiandrogenii nesteroidieni au fost introdusi în anii 1980.

Toate aceste medicamente scad nivelurile de androgeni, cu excepția antiandrogenilor nesteroidieni care blochează legarea androgenilor la RA. A urmat epoca "blocații androgenice combinate", în timpul căreia diverse

combinatii de hormoni au fost explorate într-o încercare de a crește gradul inhibiției semnalizării RA și astfel de a crește răspunsul. Prima a combinat un agonist LHRH cu flutamida, altele cu inhibitori ai sintezei de androgeni la nivel de suprarenală; nici unul dintre acestea nu au ameliorat semnificativ supraviețuirea.

Axa hipotalamo-hipofizo-gonadala

Reglarea producției de androgeni începe cu LHRH. Acesta este secretat de hipotalamus și acționează asupra glandei pituitare pentru eliberarea hormonului foliculostimulant, care acționează asupra celulelor Sertoli și a hormonului luteinizant (LH), care acționează asupra celulelor Leydig pentru a controla sinteza de androgeni și spermatogeneza la nivelul testiculelor. Orhiectomia bilaterală este un tratament standard ieftin, care reduce în mod fiabil nivelul de testosteron la nivelul de "castrare" (<50 ng/dl sau 1,7 nmol/l). Estrogenii inhibă producerea de LHRH, care scade eliberarea de hormon foliculostimulant și LH și reduce nivelul de androgen într-o manieră dependentă de doză. O doză de dietilstilbestrol (DES) de 1-3 mg/zi, în general obține nivelurile de castrare ale testosteronului.

Agonisti LHRH produc o creștere inițială a hormonului luteinizant (LH), care crește nivelul de testosteron, urmata la 1 – 2 săptămâni mai târziu de o reglare scăzută a receptorilor LH care conduce la o castrare medicală. Creșterea inițială a testosteronului poate exacerba boala, precipitând sau exacerbând simptome cum ar fi durerea, uropatie obstructivă și compromiterea măduvei spinării. Acești agenți au fost aprobați pentru prima dată, pe baza studiilor care au arătat un profil de siguranță, comparativ cu estrogenii pe cale orală, în special în reducerea evenimentelor cardiovasculare precum edem, tromboza și tromboembolism, infarctul miocardic și accidente vasculare cerebrale. Câteva sunt aprobate pentru utilizare în Statele Unite ale Americii, incluzând acetat de leuprolidă (Lupron, administrat intramuscular; Eligard, administrat subcutanat, Viadur, implantat subcutanat), acetat de goserelin (Zoladex, administrat subcutanat în peretele abdominal), triptorelin pamoat (Trelstar, administrat intramuscular) și acetat de histrelină (Vantas, implantat subcutanat). Aceste medicamente sunt disponibile ca administrare zilnică sau injecții lunare și injecții depot la 3, 4, 6 sau 12 luni.

Leuprolid (Lupron) furnizat ca fiole de 7,5 mg; 22,5 mg sau 30 mg. Doza administrată i.m. este de 7,5 mg la 1 luna; 22,5 mg la 3 luni sau 30 mg la 4 luni. *Goserelin (Zoladex)* în seringi de 3,6 mg sau 10,8 mg. Se administrează 3,6 mg s.c., lunar sau 10,8 mg la 3 luni.

Triptorelin TRELSTAR: flacoane cu suspensie 3,75 mg ; 11:25 mg și 22,5 mg . Se administrează IM fesier:
3,75 mg o dată la fiecare 4 săptămâni

11,25 mg o dată la fiecare 12 săptămâni

22,5 mg o dată la fiecare 24 săptămâni

Histrelin acetat (Vantas): 50 mg Kit Subcutanat:

Se administrează subcutanat: 50 mg implant inserat pe cale chirurgicală la fiecare 12 luni

Antagonistii LHRH produc niveluri de castrare ale testosteronului în 48 de ore, fără creșterea inițială a lor, făcându-i o alegere convingătoare pentru tratamentul inițial al pacienților cu simptome. În prezent, *degarelix*, disponibil sub formă de injecții subcutanate lunare, este singurul antagonist LHRH, care este aprobat în Statele Unite ale Americii. Rezultatele raportate sugerează o eficacitate comparabilă sau ușor îmbunătățită în raport cu agonistii discutați anterior. Doza de încărcare este de 240 mg (2 injecții de 120 mg) administrate subcutan, iar doza de întreținere este de 80 mg la 28 de zile subcutanat.

Antiandrogenii

Antiandrogenii blochează legarea testosteronului la RA (receptorii androgenici). Există două tipuri: *agenți clasa I, tipul steroidian* precum acetatul de ciproteron, au proprietăți progestative care suprimă nivelurile de LH și scad nivelul seric al testosteronului; aceștia nu sunt utilizați pe scară largă.

Agentii clasa II de tip nesteroidian se leagă de RA și acționează ca antagoniști competitivi pentru liganzii care altfel s-ar putea lega și activa activitatea transcripțională dependentă de ligand a receptorului. Primii trei agenți de prima generație din clasa II sunt flutamida, care are o perioadă de înjumătățire scurtă necesitând mai multe doze zilnice, bicalutamida și nilutamidă, care au perioada de înjumătățire săptămânală și sunt administrate o dată pe zi. *Toate trei au fost aprobate inițial în combinație cu un analog LHRH:* flutamida (250 mg X3/zi) pentru a preveni fenomenul flare (exacerbarea) care poate rezulta din creșterea inițială a testosteronului care apare prin tratament cu analogi LHRH, bicalutamidă (50 mg zilnic) pe baza unui profil de siguranță îmbunătățit în raport cu flutamida și nilutamidă în combinație cu orhiectomie chirurgicală pe baza eficacității mai mari în raport cu orhiectomia singură.

Agentii tip II administrați în monoterapie nu inhibă sinteza LH în hipotalamus sau hipofiza și nivelul seric de testosteron crește. Nici unul din acești antiandrogeni nu sunt aprobați ca monoterapie în Statele Unite ale Americii, cu toate că bicalutamidă 150 mg este aprobată în Uniunea Europeană.

Inhibitorii enzimatici ai sintezei de androgeni

Toți hormonii steroidieni sunt derivați din pregnenolon și apoi metabolizați prin intermediul mai multor enzime din clasa CYP450. În cadrul glandei suprarenale, CYP17 mediază sinteza de androgeni slabi precum dehidroepiandrosteron (DHEA) și androstendionă, în timp ce în testicule, prezenta 17-keto reductazei generează testosteron, care poate fi transformat ulterior în DHT în țesuturile

periferice prin 5 α -reductază. *Ketoconazolul* un inhibitor nespecific de P450 care, la o doză de 1200 mg/zi, produce niveluri de castrare ale testosteronului în 24 de ore prin inhibarea steroidogenezei suprarenale și testiculare. Efectul nu este durabil, limitând utilizarea drogului ca prima linie de tratament. A fost util pentru pacienții care s-au prezentat cu compresie acută a măduvei spinării sau coagulare intravasculară diseminată, când analogii LHRH sunt contraindicați, iar riscul de hemoragie prin chirurgie este semnificativ.

Toxicitățile terapiei de privare androgenică{(TDA)ADT-androgen deprivation therapy}

Efectele adverse asociate cu TDA includ pe cele asociate cu starea de hipogonadism și altele care sunt unice medicamentelor utilizate. Simptomele asociate cu castrarea, indiferent dacă este medicală sau chirurgicală, pot fi grupate în cadrul "*sindromului de privare de androgeni*" și includ bufeuri, o scădere a libidoului, disfuncție erectilă, impotență, oboseală, anemie, creștere în greutate și modificări în metabolismul grasimilor, pierderea masei musculare și slăbiciune, pierderea de masă osoasă, o scădere a acuității mentale, modificări ale dispoziției, modificări de personalitate, pierdere de memorie, depresie și insomnie. În consecință, pentru a ameliora anxietatea pacienților și a minimaliza stresul, este esențial de a informa pacienții de obiectivele tratamentului și evenimentele adverse potențiale care pot să apară. Multe dintre efectele adverse ale TDA pot fi ameliorate prin *exercitiu fizic*.

Bufeurile apar la mai mult de 80% dintre pacienți, în orice moment, chiar și în timpul somnului și poate dura de la câteva secunde la o oră sau mai mult. Ele sunt neplăcute la aproximativ 25% din cazuri, iar dacă sunt semnificative, pot fi reduse ca frecvență și intensitate cu estrogeni în doze mici de 0,3 mg/zi prin patch-uri sau progestine (de exemplu, acetat de megestrol sau medroxiprogesteron acetat în doze mici 40mg/zi).

Disfuncția erectilă și pierderea libidoului sunt aproape universale. Mărimea penisului și testiculelor pot diminua, scade pilozitatea facială și corporală, dar modelul masculin de chelie se poate îmbunătăți. *Oboseală*, în parte legată de anemie, este de asemenea frecventă, deoarece 90% dintre bărbații pe TDA arată o scădere a hemoglobinei de 10%, iar 25% dintre pacienți au o scădere a hemoglobinei de 18% sau mai mult. *Cresterea în greutate* este, de asemenea, frecventă (dintre care cel mai mult este grăsime, deoarece masa musculară scade) și a depășit 6 kg, în medie la 12 luni.

Alți factori care contribuie la creșterea în greutate includ o creștere a poftei de mâncare și stilul de viață sedentar.

Modificări metabolice includ o creștere a colesterolului la 10% dintre pacienți, creșterea trigliceridelor la 26% și a incidenței diabetului, o consecință a rezistenței la insulină. Nu se știe sigur dacă intoleranța la glucoză rezultă de la o

crestere a greutateii sau adipozității, o scădere a toleranței la efort sau o combinație a acestora sau a altor factori.

Osteopenia și osteoporoza sunt bine documentate, iar într-un studiu prospectiv scăderea masei osoase a fost de 2% până la 5% după 1 an de TDA, ceea ce duce la o rată crescută de fracturi, deși câteva fracturi apar la pacienții tratați pentru < 1 an. Modificările din oase pot fi monitorizate prin densitometrie osoasă și markeri ai turnover-ului osos, cum ar fi telopeptidul-N urinar (un produs de degradare al colagenului), fosfataza alcalină specifică osoasă și osteocalcina. Pierderea de masă osoasă și ratele de fractură pot fi reduse cu bisfosfonati, de pilda zoledronat sau denosumab (blocarea maturării, funcției și supraviețuirii osteoclastelor) și toremifen, un modulator selectiv al receptorilor estrogenici. Suplimentarea de calciu (1000 mg/zi-1500 mg / zi) și vitamina D (400 unități internaționale) pe zi previn pierderea de masă osoasă, dar datele pentru a sprijini utilizarea lor sunt limitate. *Parte integrantă a menținerii integrității oaselor sunt exercitiul fizic, reducerea cafeinei, precum și renunțarea la fumat.*

Alte efecte adverse ale TDA includ depresia, schimbări de dispoziție, labilitate emoțională, scăderea acuității mentale, precum și pierderi de memorie. Testele psihologice pentru disfuncții cognitive sugerează că anumite aspecte ale raționamentului spațial și abilitatea spațială, împreună cu memoria și atenția, pot fi afectate de TDA.

Problemele cardiovasculare sunt, de asemenea, un motiv de îngrijorare, având în vedere multitudinea de factori de risc, care sunt agravate de TDA, incluzând creșterea în greutate, creșterea țesutului adipos, scăderea toleranței la efort, hiperlipidemie, scăderea sensibilității la insulină și intoleranță la glucoză. Legăturile dintre TDA și mortalitatea cardiovasculară rămân controversate și nu există nici un motiv, în prezent, pentru a iniția testarea cardiacă la pacienții cu boli cardiovasculare, înainte de inițierea TDA.

Toxicitatea antiandrogenilor

Antiandrogenii nu scad androgenii serici și ca rezultat, este mai puțin pierdere a libidoului, mai puține bufeuri și potența poate fi crutată, în timp ce masa musculară și osoasă sunt menținute. Toxicități unice în raport cu abordările de scădere a testosteronului includ evenimente gastro-intestinale, cum ar fi creșteri ale enzimelor hepatice, tulburări gastrice și diaree și complicații pulmonare, cum ar fi fibroza; aceste reacții toxice sunt un efect rar de clasă al antiandrogenilor de primă generație, care apar cel mai frecvent cu nilutamida. Ginecomastie și/sau sensibilitatea sanului se pot dezvolta, de asemenea și în cazul în care sunt severe, ar putea necesita o mamoplastie de reducere. Iradierea sanului profilactică poate reduce frecvența și severitatea acestor efecte.

Terapia de Privare Androgenica(TDA)

TDA este administrata ca terapie sistemică primară pentru boala avansată sau ca terapie neoadjuvanta/concomitenta/adjuvanta în asociere cu radioterapia în cancerul de prostata localizat sau avansat local. Nivelurile de castrare ale testosteronului seric (<50 ng/dl; < 1,7 nmol/ L) ar trebui să fie realizate, deoarece nivelurile serice scăzute de testosteronului(nadir) au fost asociate cu supravietuire imbunatatita in studiu PR-7.

Tipuri de TDA

TDA poate fi realizată folosind *orhiectomie bilaterală* (castrare chirurgicala) sau *agonisti/antagonisiti ai hormonului de eliberare a hormonului luteinizant* (LHRH, de asemenea cunoscut ca hormon de eliberare a gonadotropinei sau GnRH) [castrare medicală], care par la fel de eficiente. La pacienții cu metastaze evidente, care sunt expuse riscului de aparitie a simptomelor, asociat cu exacerbarea testosteronului secundar *agonistului LHRH singur*, trebuie sa fie administrata terapia anti-androgenica, înainte sau concomitant cu agonistii LHRH, timp de cel puțin 7 zile, pentru a diminua legarea ligandului la receptorul androgenic.

Antagoniștii LHRH inhiba rapid și direct eliberarea androgenilor, spre deosebire de agonisti LHRH care stimulează inițial receptorii LHRH înainte de hipogonadism. Prin urmare, nu exista fenomenul de exacerbare(flare) asociat cu acești agenți și nici administrarea concomitentă de anti-androgen nu este necesara.

Dovezi recente sugerează că orhiectomie poate fi mai sigura decât agonistii LHRH. Orhiectomia a fost asociata cu un risc mai mic de fractură, boala arteriala periferica si complicatii cardiace desi riscul a fost similar pentru diabet zaharat, tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și tulburări cognitive. Inima și limfocitele T au receptori pentru LHRH. Prin urmare, agonisti LHRH pot afecta contractilitatea cardiaca, inflamația și stabilitatea plăcii vasculare.

Castrarea medicală sau chirurgicală combinată cu un anti-androgen este cunoscuta ca blocada androgenica combinata. Nu există studii randomizate prospective care sa demonstreze un avantaj de supravietuire cu blocada androgenica combinata fata de utilizărea în serie a unui agonist LHRH și un anti-androgen.

Datele meta-analizelor *sugerează* că bicalutamida poate furniza o îmbunătățire relativă a supraviețuirii globale cu 5%- 20% peste monoterapia cu un agonist LHRH, dar un studiu clinic este necesar pentru a testa această ipoteză.

Monoterapie cu anti-androgeni pare a fi mai puțin eficace decât castrarea medicală sau chirurgicală și nu este recomandat pentru TDA primara.

Diethylstilbestrol (DES) poate produce castrarea chimică în condiții de siguranță la multi bărbați. Ginecomastia și efectele secundare cardiovasculare efecte

apar cu frecventa crescuta cu creșterea dozei. Efectele secundare sunt rare și supraviețuirea pare echivalentă cu cea a altor mijloace de TDA la doza zilnică de 1 mg. Mecanismul de acțiune al DES rămâne incert deoarece o doză de 1 mg nu ofera tuturor barbatilor castrarea și DES produce răspunsuri atunci când este utilizat în CRPC.

Estradiol transdermic poate furniza un control similar al cancerului cu mai putine efecte secundare.

Studiu clinic PATCH a demonstrat rate similare ale nivelurilor de castrare ale testosteronului, raspunsul PSA si efectele secundare la 85 de bărbați tratați cu agonist LHRH și 168 bărbați tratați cu 100 mcg/24 ore estrogen patch, de două ori pe săptămână.

Rezultatele privind calitatea vieții și prezenta simptomelor vasomotorii la 6 luni au fost mai bune în grupul cu estrogen transdermal comparativ cu grupul agonist LHRH , dar ratele de ginecomastie au fost mai mari în grupul transdermic (37% față de 5%).

TDA pentru pacienții cu boala localizata cu risc intermediar de recidiva

Adaugarea TDA pe termen scurt(4-6 luni) la radioterapie a îmbunătățit supravietuirea generala si specifica de cancer in trei studii clinice randomizate care conțineau 20%-60% dintre barbatii cu cancer de prostata cu risc intermediar.

S-a arătat că adăugarea de 6 luni de TDA la radioterapie(EBRT) a îmbunătățit semnificativ supravietuirea fara semne de boala(DFS) biochimica comparativ cu radioterapia în monoterapie la barbatii cu risc intermediar.

TDA pentru pacientii cu boala localizata cu risc ridicat sau foarte ridicat de recidiva

TDA combinata cu radioterapia(EBRT) este un tratament primar eficient pentru pacienții cu risc ridicat sau risc foarte mare. Terapia combinată a fost asociată cu o imbunatatire consecventa a SV generale si specifice de boala in comparatie cu o singura modalitate de tratament în studii randomizate de fază 3.

Dovezi multiple favorizează TDA pe termen lung(2,5 ani) fata de TDA pe termen scurt(4-6 luni) neoadjuvantă/concomitenta/adjuvanta pentru pacienții boala cu risc crescut și foarte crescut de recidiva.

TDA Adjuvanta dupa Prostatectomie radicala

Rolul TDA adjuvante dupa prostatectomia radicala este limitata la cazurile în care se găsesc ganglioni limfatici pelvini pozitivi, cu toate ca rapoartele în acest domeniu au scos la iveală concluzii mixte.

Messing si colegii au randomizat pacienții care aveau ganglioni limfatici pozitivi la momentul prostatectomiei radicale la TDA imediata sau observare. Dupa o

perioadă de urmărire mediană de 11,9 ani, cei care au primit *TDA imediata au avut o îmbunătățire semnificativa a supraviețuirii globale.*

Cu toate acestea, o meta-analiză a determinat o recomandare împotriva TDA pentru cancerul de prostata metastatic prin ganglioni limfatici pelvini pozitivi în ghidul ASCO.

O analiză a 731 de pacienți cu ganglioni pozitivi nu au reușit să demonstreze un beneficiu de supraviețuire de la TDA inițiată în termen de 4 luni de la prostatectomia radicală comparativ cu observația.

TDA pentru recurența biochimică

Pacienții cu un nivel PSA în creștere și asimptomatici sau fără dovezi clinice de cancer după tratamentul definitiv prezintă o dilemă terapeutică în ceea ce privește rolul TDA. Unii dintre acești pacienți vor muri în cele din urmă de cancer. Momentul inițierii TDA pentru pacienți la care singura dovadă de cancer este PSA în creștere este influențată de viteza de creștere a PSA, anxietatea pacientului și a medicului, efectele secundare pe termen scurt și lung ale TDA și comorbiditățile pacientului.

TDA incipientă este acceptabilă, dar o alternativă este observarea atentă până la apariția progresiei cancerului.

TDA incipientă poate fi mai bună decât TDA întârziată, cu toate că definițiile timpurie și târzie rămân controversate.

Pacienții cu un PSA crescut și/sau un timp mai scurt de dublare a PSA (viteza rapidă de creștere a PSA) și o speranță de viață lungă ar trebui încurajați să ia în considerare TDA timpurie.

TDA Intermitentă Versus TDA continuă (în cancerul de prostata non-metastazată)

TDA este asociată cu efecte secundare semnificative, care în general cresc cu durata tratamentului. TDA intermitentă este o abordare bazată pe premisa că cicluri de privare de androgeni urmate de re-expunere pot întârzia „independența androgenică”, reduce morbiditatea tratamentului și îmbunătățește calitatea vieții.

Trialul canadian PR.7 a fost un studiu de fază 3 care a comparat TDA intermitentă cu TDA continuă la *pacienții cu cancer de prostată non-metastatic*, care au prezentat recidivă biochimică după prostatectomia radicală. 1386 de pacienți cu PSA > 3 ng / ml după RT au fost repartizați aleatoriu la TDA intermitentă sau continuă. După o urmărire mediană de 6,9 ani, abordarea intermitentă a fost non-inferioară TDA continue în ceea ce privește supraviețuirea globală (8.8 vs 9.1ani). Mai mulți pacienți au murit de cancer de prostata în brațul cu TDA intermitentă (120 din 690 pacienți) decât în brațul cu TDA continuă (94 din 696 pacienți), dar acest lucru a fost echilibrat de mai

multe decese cauzate de cancer non-prostata in bratul cu TDA continua. Funcția fizică, oboseala, probleme urinare, bufeuri, libidoul și disfuncție erectilă arată o îmbunătățire modestă în grupul cu TDA intermitentă. Populația de testare a fost heterogenă, așa că rămâne neclar care dintre acești pacienți asimptomatici au beneficiat de tratament.

TDA pentru boala ganglionară sau boala metastatică

Controversa rămâne privind momentul și durata TDA când terapia locală a eșuat. Majoritatea cred că *TDA incipientă* este cea mai bună, dar este asociată cu efecte secundare crescute și dezvoltarea sindromului metabolic. O trecere în revistă a literaturii mai vechi din practica clinică și modelele preclinice oferă puține dovezi că momentul TDA are importanță. Timpul mediu de la metastaza ganglionară limfatică la metastazele osoase este de 3 ani și supraviețuirea este de aproximativ 3 ani cu TDA și probabil mai mult de 5 ani cu TDA și noii agenți. Studiul EORTC 30846 a randomizat 234 de pacienți netratați anterior cu cancer de prostată și ganglioni pozitivi la *TDA imediată versus TDA întârziată*. La 13 ani, autorii au raportat supraviețuire similară între cele două brațe.

Prin urmare, preponderența dovezilor sprijină o abordare mai măsurată în utilizarea TDA, pentru cancerul de prostată metastazat în ganglionii limfatici. *TDA este standardul de aur de tratament inițial pentru pacienții cu boala metastatică la prezentare.*

O valoare PSA ≤ 4 ng/ml după 7 luni de TDA este asociată cu o supraviețuire îmbunătățită a pacienților nou diagnosticați cu cancer de prostată metastazat.

TDA Intermitentă comparativ cu ADT continuă (în cancerul prostatei metastazat)

S-a efectuat un studiu pentru a compara TDA intermitentă cu TDA continuă la pacienții cu boala metastatică. După 7 luni de la TDA de inducție, 1535 de pacienți al căror PSA a scăzut la 4 ng/ml sau mai jos (prin această demonstrând sensibilitatea la androgen) au fost randomizați pentru TDA intermitentă sau TDA continuă. La o urmărire mediană de 9,8 ani, valoarea mediană a supraviețuirii a fost de 5,1 ani pentru brațul cu TDA intermitentă și 5,8 ani pentru brațul cu TDA continuă. Rata de risc pentru deces cu TDA intermitentă a fost 1.10.

Autorii au declarat că rezultatele de supraviețuire au fost neconcludente și că riscul de mortalitate cu 20% mai mare cu abordarea intermitentă nu poate fi exclus. Studiul a demonstrat o mai bună funcție erectilă și sănătate mentală la pacienții care primesc TDA intermitentă la 3 luni, dar diferența a devenit nesemnificativă, ulterior.

Mai multe meta-analize ale unor studii randomizate controlate nu au raportat diferențe de supraviețuire între TDA intermitentă și continuă.

O altă analiză recentă a concluzionat că non-inferioritatea ADT intermitente în ceea ce privește supraviețuirea nu a fost demonstrată în mod clar.

Cu toate acestea, abordarea intermitentă duce la îmbunătățirea marcată a calității vieții în comparație cu abordarea continuă în cele mai multe studii, iar panelul crede că TDA intermitentă trebuie puternic considerată.

Terapia hormonală de linia I (primară)

a) La pacienții cu invazia osoasă minimă (mai puțin de 5 leziuni) și simptome minime se recomandă terapie de deprivare androgenică (TDA). Se realizează prin orhiectomie sau Leuprolide 7,5 mg s.c. lunar sau Goserelin 3,6 mg s.c. lunar.

b) La pacienții cu boala osoasă diseminată sau metastaze viscerale se recomandă blocada androgenică combinată. După orhiectomie sau castrare medicală se adaugă un antiandrogen (Flutamida, nilutamida sau bicalutamida) timp de 1 lună.

Terapia hormonală de linia a II-a (secundară)

Ablatia hormonală inițială controlează simptomele în medie 2 ani, după care reapar semnele bolii metastatice.

a) La pacienții care au fost tratați cu blocada androgenică combinată, retragerea flutamidei determină o ameliorare a simptomelor la 10-25 % din pacienți.

b) La pacienții care nu au primit Flutamida se adaugă aceasta.

c) Prednisonul 40mg/zi p.o. poate ameliora durerea.

d) Ketokenazol se administrează în doze de 200mg x 3/zi. Se asociază cu grețuri, varsături, afectare hepatică.

e). Dietilstilbestrol 1mg/zi sau alt estrogen (clorotrianisen 24-48 mg/zi)

Sindromul de retragere a antiandrogenilor

La 40% din pacienții tratați cu analogi LHRH plus Flutamida, cu boala în progresie s-a observat că retragerea flutamidei a determinat o scădere a PSA și a simptomelor bolii. Se crede că receptorul androgenic se modifică și recunoaște antiandrogenul ca stimulator. În prezent se recomandă ca la pacienții în tratament cu blocada androgenică combinată și la care boala progresează să se retragă Flutamida.

Glucocorticoizii au o activitate semnificativa în cancerul de prostata.

Corticosteroizii scad productia glandelor suprarenale de androgeni si conduc la raspunsuri biochimice si clinice favorabile. Dexametazonă pare a fi mai activ decât prednisolon. Valoarea corticosteroizilor si a altor manipulări hormonale, care nu au un beneficiu dovedit pe supravietuirea globală, nu s-a stabilit prin trialuri randomizate.

Se administreaza Prednison 40 mg/zi la pacientii refractari la terapia hormonală cu o rata a raspunsului de 22%.

Afectarea osoasa in timpul TDA

TDA este asociata cu un risc mai mare de fracturi clinice. In studii populationale mari, TDA a fost asociata cu o crestere a riscului de fractura de 21%-54%.

Durata mai lunga de tratament a conferit un risc mai mare de fractură. Vârsta si comorbiditatea, de asemenea, au fost asociate cu o incidentă mai mare de fractură. TDA creste turnover-ul osos si scade densitatea minerală osoasă.

Densitatea minerală osoasă a soldului si a coloanei vertebrale scade cu aproximativ 2% până la 3% pe an în timpul TDA. Screeningul si tratamentul osteoporozei recomandate includ : suplimentare cu Calciu 1200 mg/zi, Vitamina D3, 800-1000 UI zilnic, pentru toti barbatii trecuti de 50 de ani si tratament aditional la barbatii la care probabilitatea la 10 ani de fractura majora secundara osteoporozei este $\geq 20\%$.

Denosumab 60 mg la 6 luni, acid zoledronic 4 mg iv anual si alendronate 70 mg p.o. saptaminal cresc densitatea minerala osoasa in timpul TDA pentru cancerul de prostata. Tratamentul cu aceste droguri este recomandat atunci cind riscul absolut de fractura autorizeaza acest tip de terapie.

Se recomanda scanarea cu DEXA(dual-energy x-ray absorptiometry) înainte de începerea terapiei si o scanare de follow-up cu DEXA după un an de tratament. Nu există ghiduri cu privire la frecventa de testare a vitaminei D, dar vitamina D poate fi măsurata când se scaneaza cu DEXA.

Diabetul zaharat si bolilor cardiovasculare

Într-un studiu populational de reper, TDA a fost asociata cu o mai mare incidenta a diabetului si a bolilor cardiovasculare.

TDA cu un agonist GnRH a fost asociata cu un risc crescut de diabet nou descoperit, boli coronariene si infarct miocardic.

Mai multe tipuri de mecanisme pot contribui la un mai mare risc pentru diabet zaharat si boli cardiovasculare in timpul TDA. TDA creste masa de grăsime si scade masa musculara. TDA cu agonist creste nivelurile de insulină în plasmă in repaus alimentar si scade sensibilitatea la insulină.

TDA creste, de asemenea, nivelurile serice ale colesterolului si a trigliceridelor. Bazati pe efectele adverse metabolice observate ale TDA si asocierea dintre TDA si incidenta mai mare a diabetului si a bolilor cardiovasculare, *screening-ul*

pentru prevenirea/tratamentul diabetului zaharat si a bolilor cardiovasculare este recomandat pentru bărbați care primesc TDA.

TERAPIA HORMONALA IN CANCERUL DE PROSTATA REZISTENT HORMONAL(CRPC)

Abiraterone acetate(Zytiga) cu doze mici de prednison prelungeste supravietuirea la barbatii cu cancer de prostata recurent dupa castrare(CRPC) care au fost tratati cu docetaxel anterior. Abiraterone acetate este un inhibitor al sintezei de androgen autocrin si/sau paracrin prin inhibitia citocromului P 450 la nivelul prostatei. O ameliorare semnificativa in timpul pina la progresie, raspunsul tumoral si PSA au fost observate.

În analiza finală, supravietuirea mediana a fost de 15,8 vs 11,2 luni în bratul cu abiraterone si placebo. Timpul pana la progresia radiografica, declinul PSA si ameliorarea durerii au fost, de asemenea, îmbunătățite de abiraterone.

Astfel administrarea de abiraterone acetate 1000 mg/zi cu prednison 5mg x 2/zi este un tratament rezonabil dupa ce tratamentul cu docetaxel a devenit ineficient.

FDA a aprobat *abirateron acetat (abirateron)*, în asociere cu o doză mică de prednison, pentru tratamentul bărbaților cu *CRPC metastatic, care au primit anterior chimioterapie cu docetaxel.*

FDA a aprobat utilizarea *abiraterone in SUA si in situatia pre-docetaxel* la barbatii cu cancer prostatic rezistent la castrare metastatic simptomatic sau minim simptomatic.

Supravietuirea fara semne de progresie radiografica si supraviețuirea generala au fost îmbunătățite prin tratamentul cu abiraterone.

Efectele secundare ale abiraterone acetate includ, hipertensiunea, hipokaliemia, edem periferic, afectare hepatica si oboseala, ca si efectele secundare cunoscute ale TDA si ale corticoterapiei pe termen lung.

Astfel, monitorizarea functiei hepatice, a potasiului si nivelul fosfatului si masurarea tensiunii arteriale lunar, cel putin inital, este justificată în timpul tratamentului cu abirateron/prednison.

Evaluarea simptomelor pentru boli cardiace, de asemenea, este justificată, mai ales la pacientii cu boli cardiovasculare preexistente.

ZYTIGA contine abiraterone 250 mg pe comprimat.

Abiraterone acetate este un inhibitor al sintezei de androgen autocrin si/sau paracrin prin inhibitia citocromului P 450 la nivelul prostatei.

Pentru Abiraterone standard doza recomandată este de 1000 mg (patru comprimate de 250 mg) ca doză unică zilnică și nu trebuie

administrată cu alimente. Administrarea comprimatelor împreună cu alimentele crește expunerea sistemică la abirateronă. Pentru mCRPC, ZYTIGA se administrează zilnic în asociere cu doze de 10 mg de prednison sau prednisolon. La pacienții la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de hormon luteinizant (LHRH) trebuie continuată în timpul tratamentului.

Reacțiile adverse observate la $\geq 10\%$ dintre pacienți au fost edeme periferice, hipopotasemie, hipertensiune arterială, infecții ale tractului urinar și creștere a valorilor serice ale alaninaminotransferazei și/sau aspartataminotransferazei. Alte reacții adverse importante includ afecțiuni cardiace, hepatotoxicitate, fracturi și alveolită alergică.

Enzalutamida(Xtandi)

FDA a aprobat enzalutamida, un antiandrogen, pentru tratamentul bărbaților cu *cancer de prostată CRPC care au primit anterior chimioterapie cu docetaxel*.

În studiul(AFFIRM) care a determinat aprobarea lui, valoarea mediana a supraviețuirii a fost îmbunătățită cu enzalutamide de la 13,6 la 18,4 luni.

Obiectivele secundare de asemenea, s-au îmbunătățit semnificativ, care a inclus proporția bărbaților cu declin al PSA $> 50\%$ (54% comparativ cu 2%), cu răspuns radiografic (29% vs. 4%), supraviețuirea fără progresie radiografică(8,3 vs 2,9 luni) și timpul până la primul eveniment scheletal(16,7 luni vs 13,3 luni). Calitatea vieții, măsurată cu ajutorul sondajelor validate a fost îmbunătățită cu enzalutamide comparativ cu placebo. Evenimentele adverse au fost ușoare și au inclus oboseala, diaree, bufeuri, cefalee și convulsii (0,6% față de 0%).

Incidența tulburărilor cardiace nu diferă între brațe. *Enzalutamide este administrat în doza de 160 mg pe zi. Pacienții din studiul AFFIRM au fost menținuți pe terapie cu agonisti/antagonisti GnRH și ar putea primi terapie de susținere osoasă.*

Enzalutamida a fost studiată și *in situație de prechimioterapie cu Docetaxel(Prevail)* În comparație cu grupul placebo, grupul tratat cu enzalutamide a arătat ameliorare în supraviețuirea fără progresia bolii (65% față de 14%) și supraviețuirea globală (72% față de 63%). Îmbunătățirile în toate obiectivele secundare, de asemenea, au fost observate (de exemplu, timpul până la inițierea chimioterapiei sau până la primul eveniment scheletal). Astfel, enzalutamide reprezintă o opțiune de tratament pentru bărbați atât în situația post-docetaxel cât și pre docetaxel și este o alegere rezonabilă pentru bărbați care nu sunt candidați pentru chimioterapie.

FDA a extins aprobarea pentru enzalutamidă pentru a include bărbați cu CRPC nonmetastatic(M0) și grupul NCCN consideră că pacienților cu CRPC M0 li se

poate oferi enzalutamidă, dacă TD al PSA este mai mic sau egal cu 10 luni (categoria 1, preferată).

Pacienții cărora li se administrează enzalutamidă nu au restricții pentru consumul de alimente, iar prednisonul concomitent este permis, dar nu este necesar.

Xtandi conține enzalutamide 40 mg pe capsula.

Doza recomandată este 160 mg enzalutamidă (patru capsule de 40 mg), administrată ca doză unică zilnică pe cale orală.

La pacienții la care nu s-a efectuat orhiectomie bilaterală, în timpul tratamentului trebuie continuată castrarea medicamentoasă cu un analog de hormon eliberator al hormonului luteinizant (LHRH).

Cele mai frecvente reacții adverse sunt astenie/fatigabilitate, bufeuri, hipertensiune arterială, fracturi și căderi accidentale. Alte reacții adverse importante includ tulburări cognitive și neutropenie.

Convulsiile au apărut la 0,5% dintre pacienții cărora li s-a administrat enzalutamidă, la 0,1% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo și la 0,3% la pacienții tratați cu bicalutamidă.

Apalutamidă în M0 CRPC(Erleada 60 mg pe comprimat)

Apalutamida este un inhibitor selectiv al receptorilor androgenici (RA), administrat pe cale orală, care se atașează direct la domeniul RA de fixare a ligandului. Apalutamida previne translocția nucleară a receptorilor androgenici, inhibă fixarea la ADN, împiedică transcripția mediată de RA și nu prezintă activitate agonistă pe receptorii androgenici. Tratamentul cu apalutamidă determină scăderea proliferării celulelor tumorale și amplifică apoptoza, ducând la o activitate antitumorală intensă.

FDA a aprobat apalutamidă pentru tratamentul pacienților cu CRPC M0 nonmetastatic. Această aprobare s-a bazat pe studiul SPARTAN de fază 3 a 1207 pacienți cu M0 CRPC și TD al PSA mai mic sau egal cu 10 luni. După urmărirea mediană de 20,3 luni, apalutamida în doza de 240 mg / zi cu TDA a îmbunătățit supraviețuirea fără metastaze față de placebo cu TDA (40,5 luni față de 16,2 luni). Evenimentele adverse au inclus erupții cutanate (24% vs. 5,5%), fractură (11% față de 6,5%) și hipotiroidism (8% față de 2%). Pacienții cu CRPC M0 pot fi tratați cu apalutamidă, dacă TD al PSA este mai mic sau egal cu 10 luni (categoria 1).

După o urmărire mediană de 52 de luni, analiza finală a prezentat o OS mediana îmbunătățită cu apalutamidă versus placebo (73,9 luni față de 59,9 luni).

Apalutamida este o opțiune preferată de categoria 1 pentru pacienții cu M0 CRPC dacă TD al PSADT este mai mic sau egal cu 10 luni.

Fiecare comprimat filmat de Erleada conține apalutamidă 60 mg

Erleada este indicat:

-în tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCPRC, nonmetastatic castration-resistant prostate cancer) la bărbați adulți, care prezintă un risc crescut de a dezvolta boală metastatică.

-în tratamentul cancerului de prostată metastatic sensibil la terapie hormonală (mHSPC, metastatic hormone sensitive prostate cancer) la bărbați adulți, în asociere cu o terapie de deprivare androgenică (ADT, androgen deprivation therapy)

Doza recomandată este de 240 mg (patru comprimate de 60 mg) sub forma unei doze unice pe zi, administrată pe cale orală.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu analogi ai hormonului eliberator de gonadotropină (GnRH)

Cele mai frecvente reacții adverse sunt fatigabilitate (26%), erupție cutanată tranzitorie (26% de orice grad și 6% de Grad 3 sau 4), hipertensiune arterială (22%), bufeuri (18%), artralgie (17%), diaree (16%), căderi (13%) și scădere ponderală (13%). Alte reacții adverse importante includ fracturi (11%) și hipotiroidism (8%).

Darolutamidă în M0 CRPC (NUBEQA 300 mg pe comprimat)

Fiecare comprimat filmat conține darolutamidă 300 mg.

Darolutamida este un inhibitor al receptorilor de androgeni (RA) care se leagă cu un grad înalt de afinitate direct de domeniul de legare a liganzilor receptorilor.

Darolutamida inhibă competitiv legarea androgenilor, translocația nucleară a RA și transcripția mediată de RA. Tratamentul cu darolutamidă reduce proliferarea celulară a tumorii prostatei, ceea ce duce la o activitate antitumorală puternică.

Darolutamida a fost aprobat de FDA pentru tratamentul pacienților cu CRPC nemetastatic. Studiul ARAMIS de fază 3 a randomizat 1509 pacienți cu CRP M0 și TD al PSA mai mici sau egale cu 10 luni la darolutamidă (600 mg de două ori pe zi) sau placebo. Darolutamida a îmbunătățit obiectivul primar al supraviețuirii fără metastaze comparativ cu placebo (40,4 luni față de 18,4 luni. Analiza finală a avut loc după un timp mediu de urmărire de 29,0 luni. Riscul de deces a fost cu 31% mai mic în grupul cu darolutamidă decât în grupul placebo. Evenimente adverse care au avut loc mai mult frecvent în brațul de tratament a inclus oboseală (12,1% față de 8,7%), durere la extremități (5,8% față de 3,2%) și erupții cutanate (2,9% față de 0,9%). Incidența fracturilor a fost similară între darolutamidă și placebo (4,2% vs. 3,6%).

Darolutamida este o opțiune preferată de categoria 1 pentru pacienții cu CRPC M0 dacă TD al PSA este mai mic sau egal cu 10 luni.

NUBEQA este indicat pentru tratamentul cancerului de prostată non-metastatic rezistent la castrare (nmCRPC, non-metastatic castration resistant prostate

cancer) la bărbați adulți care prezintă un risc crescut de apariție a bolii metastatice

NUBEQA conține 300 mg de darolutamida pe comprimat

Doza recomandată este de 600 mg de darolutamidă (două comprimate de 300 mg) administrate de două ori pe zi, echivalentul unei doze zilnice totale de 1200 mg.

În cazul pacienților la care nu s-a efectuat castrare chirurgicală, pe parcursul tratamentului trebuie continuată castrarea medicală cu un analog al hormonului de eliberare a hormonului luteinizant (LHRH). Dacă un pacient manifestă toxicitate \geq gradul 3 sau o reacție adversă intolerabilă, trebuie întreruptă administrarea sau doza trebuie redusă la 300 mg de două ori pe zi, până la ameliorarea simptomelor. Tratamentul poate fi reluat ulterior cu o doză de 600 mg de două ori pe zi. Nu se recomandă reducerea dozei sub 300 mg de două ori pe zi, deoarece eficacitatea nu a fost stabilită.

Reacția adversă observată cel mai frecvent este oboseala/afecțiunile de tip astenic (15,8%). Numărul scăzut de neutrofile a fost raportat la 10% dintre pacienții tratați cu darolutamidă. Creșterea valorii serice a bilirubinei a fost raportată la 9,5% dintre pacienții tratați cu darolutamidă. Creșterea valorii serice a AST a fost raportată la 8,5% dintre pacienții tratați cu darolutamidă.

Testarea AR-V7

Un biomarker molecular care poate ajuta la selectarea adecvată a terapiei după progresie pe abirateronă sau enzalutamidă este prezența variantei 7 a receptorului androgenic (AR-V7). Rezultatele unui studiu randomizat, deschis, de fază 2, încrucișat sugerează că secvența de abiraterona urmată de enzalutamidă este mai eficientă decât invers.

Lipsa de răspuns a bărbaților cu CPRC metastatic la abirateronă și enzalutamidă a fost asociată cu detectarea ARNm AR-V7 în celule tumorale circulante (CTC) folosind reacția în lanț a polimerazei pe bază de ARN (PCR). Prezența AR-V7 nu exclude beneficiul clinic de la terapia cu docetaxel și cabazitaxel. Bărbații cu AR-V7 pozitivă au prezentat o supraviețuire fără progresie (SFP) superioară cu taxani comparativ cu terapiile hormonale noi (abirateronă și enzalutamidă); cele două clase de agenți au dus la SFP comparabile la bărbații cu AR-V7 negative.

Aceste experiențe clinice sugerează că AR-V7 poate fi un predictor util al rezistenței la abirateronă și enzalutamidă la bărbații cu CPRC metastatic cu sau fără progresie pe enzalutamidă sau abirateronă anterior. Prevalența pozitivității AR-V7 în CTC este de doar 3% la pacienți înainte de tratamentul cu enzalutamidă, abirateronă și taxani, astfel încât se consideră că detectarea AR-V7 nu ar fi utilă pentru a informa deciziile de tratament înainte de administrarea acestor tratamente. Pe de altă parte, prevalența pozitivității AR-

V7 in CTC este mai mare după progresia pe abirateronă sau enzalutamidă (19% -39%), dar datele au arătat deja că terapia crossover abirateronă/enzalutamidă este rareori eficientă și taxanii sunt mai eficienți în această situație.

REGIMURI DE TRATAMENT IN CANCERUL DE PROSTATA

I. TERAPIA DE (De)PRIVARE ANDROGENICA(TDA)

AGONISTI LHRH

Goserelin

Ziua 1: Goserelin 3.6 mg subcutan

Repetă ciclul la 4 săptămâni

SAU

Ziua 1: Goserelin 10.8 mg subcutan.

Repetă ciclul la 3 luni

Histrelin

Ziua 1: Histrelin 50mg subcutan implant.

Repetă ciclul la 1 an

Leuprolide

Ziua 1: Leuprolide 7.5mg IM or subcutan.

Repetă ciclul la 4 săptămâni

SAU

Ziua 1: Leuprolide 22.5mg IM or subcutaneous.

Repetă la 3 luni

SAU

Ziua 1: Leuprolide 30mg IM or subcutan

Repetă ciclul la 4 luni

SAU

Ziua 1: Leuprolide 45mg IM or subcutan

Repeat ciclul la 6 luni

Triptorelin

Ziua 1: Triptorelin 3.75mg IM.

Repetă ciclul la 1 luna

sau

Ziua 1: Triptorelin 11.25mg IM.

Repetă ciclul la 3 luni

OR

Ziua 1: Triptorelin 22.5mg IM.

Repetă ciclul la 6 luni

ANTAGONIST LHRH

Degarelix^{4,12,13}

Ziua 1: Degarelix 240mg (administrat ca 2 injecții subcutane de 120mg) la 4 săptămâni, urmat de :

Ziua 1: Degarelix 80mg (administrat ca 1 injecție subcutană de 4mL pe injecție.

Repetă ciclul la 4 săptămâni

Prima generație de antiandrogeni

Bicalutamida

Zilele 1-28: Bicalutamida 150mg PO odata pe zi

Repetă la 4 săptămâni timp de 2 ani (boala clinic localizată)

Sau

Zilele 1-28: Bicalutamida 50mg PO odata pe zi

Repetă la 4 săptămâni (boala clinic localizată)

Flutamida

Zilele 1-30 : Flutamida 250 mg Po X 3 pe zi

Repetă la 4 săptămâni

Nilutamida

Zilele 1-30: Nilutamida 300mg PO odata pe zi timp de 1 ciclu și apoi

Zilele 1-28: Nilutamida 150mg PO odata pe zi

Repetă la 4 săptămâni

BOALA CLINIC LOCALIZATA

-TDA

BOALA REGIONALA

-TDA

-Abiraterone +metilprednisolon

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare micronizată) 500 mg PO odata /zi

Metilprednisolon 4 mg X2/zi PO

Repetă la 4 săptămâni la timp de 2 ani

-Abiraterone +metilprednisolon

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare conventionala) 1000 mg PO odata /z
Prednison 5 mg /zi, PO
Repeta la 4 saptamani timp de 2 ani

BOALA M0, FARA CASTRARE

-TDA

BOALA M1, FARA CASTRARE

Abiraterone +metilprednisolon(categoria2B)

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare micronizata) 500 mg PO odata /zi
Metilprednisolon 4 mg X2/zi PO
Repeta la 4 saptamani la timp de 2 ani

-Abiraterone + Prednison(categoria1)

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare conventionala) 1000 mg PO odata /z
Prednison 5 mg /zi, PO
Repeta la 4 saptamani timp de 2 ani

-Apalutamida(categoria 1)

Zilele 1-28: Apalutamida 240 mg PO/zi, odata
Repeta la 4 saptamani

-Docetaxel

-Zilele 1-21 : Docetaxel 75 mg/m² IV, 1 h , ziua 1
Prednison 5mg X 2/zi
Repeta la 3 saptamini

sau

Docetaxel 50 mg/m², IV , 30 min, zilele 1, 15
Prednison 5mg X 2/zi
Repeta la 2 saptamini

Enzalutamida (categoria 1)

Zilele 1-28: Enzalutamida 160 mg PO odata/zi
Repeta la 3 saptamini

CPRC M0 (CANCER PROSTATA REZISTENT LA CASTRARE){M0}

-Apalutamida(categoria 1)

Zilele 1-28: Apalutamida 240 mg PO/zi, odata

Repetă la 4 săptămâni

-Darolutamida(categorie 1)

Zilele 1-28: Darolutamida 600 mg X 2/zi, PO

Repetă la 4 săptămâni

-Enzalutamida (categoria 1)

Zilele 1-28: Enzalutamida 160 mg PO odata/zi

Repetă la 3 săptămâni

CPRC M1 FARA METASTAZE VISCERALE

Abiraterone +metilprednisolon(categoria2B)

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare micronizata) 500 mg PO odata /zi

Metilprednisolon 4 mg X2/zi PO

Repetă la 4 săptămâni la timp de 2 ani

-Abiraterone + Prednison(categoria1)

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare conventionala) 1000 mg PO odata /z

Prednison 5 mg /zi, PO

Repetă la 4 săptămâni timp de 2 ani

-Docetaxel

-Zilele 1-21 : Docetaxel 75 mg/m² IV, 1 h , ziua 1

Prednison 5mg X 2/zi

Repetă la 3 săptămâni

sau

Docetaxel 50 mg/m², IV , 30 min, zilele 1, 15

Prednison 5mg X 2/zi

Repetă la 2 săptămâni

-Enzalutamida (categoria 1)

Zilele 1-28: Enzalutamida 160 mg PO odata/zi

Repetă la 3 săptămâni

Radium 223-pentru metastaze osoase simptomatice

CPRC M1 METASTAZE VISCERALE

Abiraterone +metilprednisolon(categoria2B)

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare micronizata) 500 mg PO odata /zi

Metilprednisolon 4 mg X2/zi PO

Repeta la 4 saptamani la timp de 2 ani

-Abiraterone + Prednison(categoria1)

Zilele 1-28: Abiraterone (formulare conventionala) 1000 mg PO odata /z
Prednison 5 mg /zi, PO

Repeta la 4 saptamani timp de 2 ani

-Docetaxel

-Zilele 1-21 : Docetaxel 75 mg/m² IV, 1 h , ziua 1
Prednison 5mg X 2/zi
Repeta la 3 saptamini

sau

Docetaxel 50 mg/m², IV , 30 min, zilele 1, 15
Prednison 5mg X 2/zi
Repeta la 2 saptamini

-Enzalutamida (categoria 1)

Zilele 1-28: Enzalutamida 160 mg PO odata/zi
Repeta la 3 saptamini

-Mitoxantron 12 mg/m² IV in 30 min, ziua 1.
Prednison 10 mg/zi.
Repeta la 3 saptamini

CPRC M1 - SECOND LINE

-Abiraterone,

-Docetaxel,

-Enzalutamide,

-Radium 223(ca mai sus)-metastaze osoase

-Cabazitaxel+Prednison

Cabazitaxel 25(20)mg/m², IV, 1 h, ziua 1, la 3 saptamini
Prednison 10mg/zi
Repeta la 3 saptamini

-Mitoxantron + Prednison(dupa docetaxel si cabazitaxel)

Mitoxantron 12 mg/m² IV in 30 min, ziua 1.
Prednison 10 mg/zi.
Repeta la 3 saptamini

-Pembrolizumab(categoria 2B-pentru MSU-H sau dMMR)

Pembrolizumab 200mg IV in 30 min
Repeta la 3 saptamani

CPRC M1 - CARCINOM CU CELULE MICI/NEUROENDOCRIN

Carboplatin + Etoposid

Carboplatin AUC 5-6 IV in 30 minute, ziua 1

Etoposid 100mg/m² IV in 60 min, zilele 1-3

Repetă la 3-4 săptămâni 4-6 cicluri

Cisplatin + Etoposid

Cisplatin 75 mg/m² IV in 60 min, ziua 1

Etoposid 100mg/m² IV in 60 min, zilele 1-3

Repetă la 3 săptămâni 4-6 cicluri, 4-6 cicluri

Docetaxel + Carboplatin

Docetaxel 60-75 mg/m² IV, 1 h , ziua 1

Carboplatin AUC 4-6 IV in 30 minute, ziua 1

Repetă la 3 săptămâni 4-6 cicluri, 4-6 cicluri

PROGNOSTIC

Indicatorii cei mai importanți și stabili ai prognosticului pentru carcinomul de prostată includ *gradul Gleason, marimea volumului tumoral și prezența penetrării capsulare sau a pozitivității marginilor* în momentul prostatectomiei. Cancerul de prostată de grad înalt, în special grad Gleason 4 și 5 este asociat cu constatări patologice adverse și progresia bolii. În schimb, tumorile de prostată de grad scăzut sunt rareori periculoase.

În cadrul unei revizuirii a 11.521 de pacienți tratați cu prostatectomie radicală la 4 centre universitare din 1987 până în 2005, Eggener et al a raportat o rată generală a mortalității prin cancer de prostată la 15 ani, de 7%. *Cancerul de grad înalt și invazia veziculelor seminale* au fost principalii determinanți ai mortalității specifice prin cancer de prostată.

În ciuda scăderii constante a incidenței cancerului de prostată metastatic nou-diagnosticat și a metastazelor ganglionare microscopice, de la 20% în anii 1970 la 3,4% în anii 1990, riscul de boală extra-prostatică la pacienții cu boală clinic localizată rămâne ridicat în jur de 30 %.

În funcție de valoarea PSA, stadiul patologic și gradul histologic al tumorii, aproximativ 30% dintre pacienții cu cancer de prostată clinic localizat sunt estimați să progreseze în ciuda tratamentului inițial cu intenție curativă.

Scorul de evaluare a riscului Cancerului de prostată (CAPRA) pentru estimarea prognosticului se calculează pe baza următoarelor elemente:

–*Nivelul PSA*

-Scor Gleason

-Procentul de esantioane de biopsie pozitive pentru cancer

-Stadiul clinic tumoral

-Varsta la diagnostic

Într-un studiu efectuat la 10.627 de bărbați cu cancer de prostată clinic localizat care au suferit prostatectomie primară radicală, radioterapie, monoterapie cu TDA sau supraveghere activă vigilentă și au avut cel puțin 6 luni de urmărire după tratament, Cooperberg et al a constatat că *scorul CAPRA a fost corect pentru predictia metastazelor, mortalității specifice cancerului și mortalității prin toate cauzele.*

1.Scorul Gleason este un indicator prognostic important. Pacientii cu scor Gleason >7 (tumori slab differentiate) au un prognostic grav cu risc crescut de metastaze ganglionare si metastaze la distanta.

Scor Gleason	Metastaze ganglionare
2-4	10%
5-7	33%
8-10	60%

2.Invazia veziculelor seminale se asociaza cu prognostic prost.

3.Valoarea preterapeutica a PSA constituie un factor prognostic.

Rata recidivelor dupa tratamentul chirurgical a crescut constant cu cresterea valorilor preterapeutice ale PSA.

Valori PSA	Rata recidivelor la 3-5 ani
< 4 ng/ml	8%
4 – 10 ng/ml	17-26%
10-20 ng/ml	45-55%
>20 ng/ml	55-80%

4.Pentru pacientii cu metastaze factorii prognostici favorabili sunt:

- status de performanta bun
- nivelul testosteronului seric > 8,6 nmol/l
- ≤ 2 metastaze osoase pe scintigrafia osoasa

Factori prognostici moleculari

Mai mulți markeri moleculari s-au dovedit ca ajuta la determinarea prognosticului pacienților supuși tratamentului pentru cancerle localizate și metastatice de prostată.

Modificările genetice asociate cu o supraviețuire proasta în cancerul de prostată includ următoarele:

- Pierderea uneia sau ambelor copii ale genei supresoare tumorale PTEN
- Fuziunea cromozomilor TMRSS2-ERG (fuziunea unui promotor responsiv la androgen cu factorul de transcripție ERG)

-*Mutații P53*

-*Supraexpresia MYC*

-Expresia scăzută a inhibitorului ciclului celular p27 în celulele cancerului de prostată a fost asociată cu un risc crescut de recurență a cancerului de prostată.

În prezent, niciuna dintre ele nu este măsurată în practica de rutină.

Supraviețuirea la 10 ani fara semne de progresie a nivelului PSA (< 0,2ng/ml), dupa prostatectomie radicala a fost de:

– 71-90% pentru std. T1 si T2.

– 58-82% pentru std.T3a

– 21-43% pentru std.T3b

– 0% pentru N1.

Supraviețuirea la 10 ani a pacienților cu boala localizata tratati prin prostatectomie radicala a fost de 92-97%, iar la 15 ani de 86-94%.

Supraviețuirea medie a pacienților tratati prin radioterapie a fost pentru T1 similara cu a persoanelor fara boala, pentru T2 de 12-14 ani, pentru T3 de 7 ani. 60% – 80% din pacienții cu boala metastatica (N1-2, M1) raspund la terapia hormonală, pentru o durata de 20–24 luni. Odata aparuta starea refractara hormonală, supraviețuirea medie este de 6-9 luni.

Morbiditate si mortalitate

Tratamentele actuale ale cancerului de prostată, inclusiv prostatectomia radicală și radioterapia, duc la efecte secundare permanente la mulți bărbați.

Cele mai frecvente sunt *disfuncția erectilă și incontinența urinară*.

O comparație a rezultatelor funcționale în cazul pacienților afro-americani față de pacienții non-afro-americani nu a evidențiat diferențe semnificative statistic în rezultatele urinare și sexuale la 6 luni după prostatectomia radicală asistată de robotică. Cu toate acestea, la 12 luni, pacienții afro-americani au avut rate mai scăzute de funcție erectilă adecvată (60% vs 76,4%) și continența urinară (55,7% față de 69,8%) în comparație cu non-afro-americani.

S-a aratat că radioterapia pentru cancerul de prostată poate fi asociată cu un risc ușor crescut de *malignitate secundară, cum ar fi cancerul rectal și cancerul vezicii urinare*. În acest studiu, cancerul rectal care a apărut după radioterapie a fost diagnosticat într-un stadiu mai avansat și a dus la supraviețuirea mai scăzută a bolii.

Cancerul de prostată este a doua cauză de deces prin cancer la bărbați, după cancerul pulmonar. Societatea Americana de Cancer estimeaza ca 26.120 de oameni vor fi fost decedati din cauza bolii in 2016. Cu toate acestea, spre deosebire de cancerul pulmonar, care reprezinta 14% din cazurile noi, dar 27% din decesele cauzate de cancer la barbati, cancerul de prostata reprezinta 21% din cazurile noi, dar numai 8% din decesele prin cancer.

Rata mortalității cauzate de cancerul de prostată a crescut constant între 1975 și 1991, a rămas la un nivel constant în perioada 1991-1994 și a scăzut de atunci. Deși această scădere a fost respinsă, diagnosticul timpuriu al bolii progresive și îmbunătățirea tratamentului bolii avansate reprezintă cea mai probabilă forță motrice din spatele reducerii mortalității.

În Statele Unite, din 2004 până în 2010, rata supraviețuirii relative la 5 ani a fost mai mare de 99% la bărbații cu cancer de prostată local sau regional la diagnosticare. Cu toate acestea, la bărbații cu boală la distanță, supraviețuirea a fost de numai 28%.

URMARIREA

Urmărirea pacienților se face prin istoric, examen clinic, tuseu rectal, dozare PSA la 3 luni în primii 2 ani, la 6 luni în următorii 3 ani și ulterior anual. Explorări imagistice se recomandă în funcție de simptomatologie.

Din momentul diagnosticului, calitatea vieții pacienților este afectată într-un fel anume. Ei pot fi afectați social, psihologic, fizic și spiritual. Preocupările cele mai frecvente ale pacienților și supraviețuitorilor sunt: teama de recidivă, durerea acută și/sau cronică, probleme sexuale, oboseala, vina pentru întârzierea screeningului sau a tratamentului sau pentru lucruri care poate au determinat cancerul, modificări în aspectul fizic, depresia, dificultăți de somn, modificări în ceea ce ei sunt în stare să facă după tratament și presiunea financiară pe ei și rudele apropiate. *Pentru pacienții și supraviețuitorii cu cancer de prostată problemele calității vieții se învârt în jurul incontinenței și disfuncției sexuale.*

Ultima actualizare: 12 05 2021/Autor: Dr Plesan Constantin