

Врз основа на член 27 став (1) од Законот за здравствената заштита („Службен весник на Република Македонија“ број 43/12, 145/12 и 87/13), министерот за здравство донесе

У П А Т С Т В О
ЗА ПРАКТИКУВАЊЕ НА МЕДИЦИНА ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗИ ПРИ
КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА

Член 1

Со ова упатство се пропишува медицинското згрижување преку практикување на медицината, заснована на докази при постоење на карцином на простата.

Член 2

Начинот на третман на карцином на простата е даден во прилог, кој е составен дел на ова упатство.

Член 3

Здравствените работници и здравствените соработници ја вршат здравствената дејност на згрижување на карцином на простата по правило согласно ова упатство.

По исклучок од став 1 на овој член, во поединечни случаи по оценка на докторот може да се отстапи од одредбите на ова упатство, со соодветно писмено образложение за причините и потребата за отстапување и со проценка за натамошниот тек на згрижувањето, при што од страна на докторот тоа соодветно се документира во писмена форма во медицинското досие на пациентот.

Член 4

Ова упатство влегува во сила наредниот ден од денот на објавувањето во „Службен весник на Република Македонија“.

Бр. 07-8995/2
30 ноември 2013 година
Скопје

МИНИСТЕР
Никола Тодоров

КАРЦИНОМ НА ПРОСТАТА

МЗД Упатство

31.10.2011

- Основни правила
- Епидемиологија и ризик фактори
- Симптоми
- Дијагноза
- Третман
- Прогноза
- Следење
- Поврзани докази
- Референци

ОСНОВНИ ПРАВИЛА

- Карциномот на простата би можел да се открие со палпација или со определување на простата-специфичен антиген (ПСА) кај пациенти кои страдаат од уринарни симптоми.
- Покрај тоа, концентрацијата на вкупната ПСА и соодносот на слободна и вкупната ПСА, како и возраста на пациентот и големината и гладулираноста на простатичната жлезда се земаат во предвид при проценка на можноста за дијагноза на карцином на простата и потребни се дополнителни иследувања. Метастатски карцином на простата би требало да се идентифицира.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И РИЗИК ФАКТОРИ

- Најчеста малигна неоплазма кај мажите.
- Во голем број држави, врвот на инциденца е воочен за време на 1990-та или во раните 2000-ти со стапка на раст која од тогаш варира. Најголемиот дел на овој пораст се објаснува со зголеменото тестирање на ПСА.
- Возраста е најважен поединечен ризик фактор за простатичен карцином.
- Средна возраст на мажи во моментот на дијагноза е 71 година. Само 5% од пациентите се на возраст под 60 години во моментот на дијагностицирањето.
- Ризикот е поголем 2 до 3 пати кај пациенти кај кои таткото или братот имале дијагноза на карцином на простата.
- Присуство на андрогени е неопходно за развој на карциномот.
- Познати ризик фактори вклучуваат зголемен внес на хранливи масти, гојазност и пушење. Ризикот е можно да се намали со зголемена активност и зголемен внес на домати и соја.
- Асимптоматскиот карцином на простата е чест наод на пост-мортем испитувањата (кај 30% од оние над 50 години, кај 70-80% од оние над 80 години).
- Учеството на мали и локализирани карциноми меѓу сите дијагностицирани простатични карциноми се зголемува.

СИМПТОМИ

- Не постои специфична клиничка слика.
- Иницијалните симптоми наликуваат на оние на бенигна простатична хиперплазија. Тие може да се манифестираат со:
 - Зголемена фреквенција на мокрење.
 - Слаб млаз на урина.

- Уринарна ретенција.
- Инфекција на уринарниот тракт.
- Чувство за непотполно празнење на мочниот меур.
- Хематурија 1 или хематоспермија 2 (ретки симптоми на карцином на простата).
- Симптоми, предизвикани од метастази (болка во скелетот, особено во ребрата и во рабелот).

ДИЈАГНОЗА

- Определување на ПСА и индикации за биопсија.
- Ректална палпација на простата и определување на плазма ПСА се индицирани кај мажи кои имаат симптоми кои укажуваат на болести на простатата.
 - Референтните вредности зависат од возраста на пациентот (види табела 1).
 - Кај бенигна простатична хиперплазија, вредноста на ПСА може да биде покачена и до 10 $\mu\text{g/l}$.
 - Концентрации над 20 $\mu\text{g/l}$ најчесто укажуваат на карцином на простата и концентрации над 50 $\mu\text{g/l}$ укажуваат на метастатски карцином.
 - Карцином на простата е најден кај околу 30% од пациентите со палпабилен нодул.
- Ако концентрацијата на тоталниот ПСА е во ранг од 2.5-10 $\mu\text{g/l}$, определувањето на слободниот ПСА е користен во проценката дали биопсија на простата треба да се направи или не (табела 2).
 - Ако концентрацијата на тоталниот ПСА е во ранг од 2.5-10 $\mu\text{g/l}$ и соодносот на слободниот ПСА е поголем од 25%, ризикот од карцином на простата е доста мал и доволно е следење на пациентот.
 - Ако соодносот на слободниот ПСА е во ранг од 10-20%, додека концентрацијата на тоталниот ПСА е помеѓу 4 и 10 $\mu\text{g/l}$, лекарот кој е одговорен за грижа на пациентот донесува одлука за понатамошен третман на пациентот, базиран врз наод на ректален преглед и симптоми. Се закажува контролен преглед или пациентот се упатува на уролог за можна биопсија на простата.
- ***Порастот на концентрацијата на ПСА повеќе од 0.75 $\mu\text{g/l}$ /година укажува на канцер многу поточно отколку возраста или концентрацијата на тоталниот ПСА.*** Определувањето на стапката на раст треба да се базира на три мерења во текот на една година.
-

Табела 1. Референтни вредности за концентрации на нормален тотален ПСА кај мажи во различни старосни групи

Старосна група(години)	Плазма ПСА($\mu\text{g/l}$)
40–49	< 2.5
50–59	< 3.5
60–69	< 4.5
70–79	< 6.5

Табела 2. ПСА концентрации и можност за појава на простатичен канцер

Плазма ПСА концентрација	Можноста за појава на простатичен канцер
<i>Вкупен ПСА</i>	
0–2 µg/l	1 %
2–4 µg/l	15 %
4–10 µg/l	25 %
> 10 µg/l	> 50%
<i>Пропорција на слободен ПСА кога концентрацијата на вкупниот ПСА е во ранг од 4–10 µg/l</i>	
0–10%	56%
10–15%	28%
15–20%	20%
20–25%	16%
> 25%	8%

Хистолошки иследувања

- Дијагнозата се базира врз хистолошко иследување на примерок добиен со иглена биопсија на простата за време на трансректална ултрасонографија.
- Најчесто се земаат по шест биоптични примероци од секој лобус од простатичната жлезда.
- **Биопсијата има сензитивност од околу 60% во детекција на карцином**, така што повторни биопсии се земаат во предвид ако концентрација на плазма ПСА континуирано расте, а првата биопсија била со нормален наод.

Стејдинг

- ПСА тестирање е корисно за проценка на ширење на болеста.
- Радиоизотопски скен е метод на избор за детекција на скелетни метастази. **Ако серумскиот ПСА е под 10 µg/l, веројатноста за коскени метастази е многу мала (под 1%).** Коскениот радиоизотопски скен би требало да се направи кај пациенти кои имаат скелетна болка, ПСА над 10 µg/l или покачена серумска алкална фосфатаза.

Скрининг

- Скрининг на мажи на возраст од 55 до 69 со ПСА тестирање може до некаде да го намали морталитетот од карцином на простата (ннд=Б) И покрај тоа, 1400 мажи треба да се подложат на скрининг и 50 случаи на простатичен канцер детектирани со скрининг, би требало да се лекуваат за да се првенира еден смртен случај од простатичен канцер. Пациенти кај кои болеста ќе прогредира не можат да бидат идентифицирани со презентираниите методи.

ТРЕТМАН

Локализиран карцином на простата (интракапсуларен карцином):

- **Опсервација ("watchful wait")¹** T1-2NXM0, Gleason не поголем од 6, плазма ПСА<20 µg/l, отсуство на симптоми, возраст >70 години. Ако болеста подоцна прогредира, обично се започнува со хормонална терапија.
- За **активно следење** треба да се размислува кај: T1-T2NXM0, Gleason не поголем од 6, плазма ПСА <10 µg/l, без симптоми, канцер е најден во не повеќе од 2 биоптични примероци (кај протокол со 12 биопсии), возраст <70 години.
 - За време на активното следење, пациентите се следени од страна на уролог. Ако е болеста активна, се обезбедува куративен третман.
 - Определување на ПСА иницијално се прави на 3 месеци. Се обрнува внимание на времето, потребно ПСА да се дуплира PSA doubling time (PSA-DT). Стадиумот се определува на секои 6 месеци од страна на уролог. Повторени биопсии се спроведуваат индивидуално во специфични интервали.
- Радикална простатектомија (отворена или лапароскопска): T1b-2N0M0, Gleason 2-10, возраст<70 години. Можни несакани ефекти вклучуваат уринарна инконтиненција и еректилна дисфункција.
- Радикална надворешна радиотерапија: T1-2, Gleason 2-10. Можни несакани ефекти вклучуваат иритација на мочниот меур и ректум.
- Интерна радиотерапија (брахитерапија) (ннд=С): T1-2a-b, Gleason <7 или 7(3+4), плазма ПСА<10 µg/l, волумен на простата<50cm³.
- Одлука за типот на третманот се договара со пациентот и ако е возможно и со членовите на фамилијата.
- Прогнозата кај пациенти со мал и умерен ризик е слична по конзервативен третман, радиотерапија и радикални операции, но кај пациенти со висок ризик, прогнозата е нешто подобра по радикална операција (ннд=Б). Во рандомизирана студија, споредбата на радикална простатектомија со активно следење, стапката на смрт од карцином на простата е пониска во група со простатектомија кај мажи помлади од 65 години (20.7% vs. 14.6%) во 15-годишен период на следење 1.

Локален напреднат карцином (T3-4NXM0)

- **Следење** : T3-4NXM0, Gleason<7, плазма ПСА<20 µg/l, без симптоми, возраст>70 години.
- **Радикална операција** (отворена или лапароскопска): T3N0M0, Gleason 2-10, плазма ПСА<20 µg/l, возраст<70 години; неадјувантна и адјувантна терапија по избор.
- **Кастрација** (терапија со LHRH аналози или орхиектомија) : T3-T4NXM0, Глеасон 2-10. Орхиектомијата е ефективна и се поднесува добро и кај многу стари пациенти во локална анестезија. ЛХРХ аналози се алтернатива на орхиектомија. Лекарството се администрира супкутано, обично во интервали од три месеци. Несакани ефекти се импотенција и напади на црвенило.
- **Bicalutamide** (150 mg/ден): T3-T4NXM0, Gleason 6-10. Несаканите ефекти вклучуваат гинекомастија која може да се превенира со радиотерапија.

Напреднат (метастатски) карцином

- Метастаскиот карцином се третира со ендокрини средства (ннд=Ц) (кастрација, антиандрогени, андрогена блокада, бикалутамид, естрогени).
 - Естрогена терапија (интрамускуларен полиестрадиол фосфат) е алтернатива на орхиектомија. Овој третман е станат помалку популарен заради кардиоваскуларни

¹ "Watchful waiting" не е еуфемизам да не се презема ништо, тоа е одлука за одлагање на третманот и внимателен мониторинг за прогресија на карциномот на простата. Терминот, исто така, се однесува на експектативен третман, конзервативен третман, опсервација или на активно следење.

компликации (тромбози) и други придружни појави (гинекомастија, задршка на течност, депресија).

- Ефектот од цитотоксични агенси е лимитиран (ннд=Б)(само 2-19% од пациентите имаат терапевтски одговор).

Палијативниот третман има за цел да ги третираат симптомите кои го намалуваат квалитетот на живот на пациентот.

- Мали дози на радијација на градите превенира гинекомастија, поврзана со антиандрогени и естрогени медикаменти.
- Радиотерапијата е ефективна против болки во скелетот.
- Елекстроресекцијата на простата ослободува од уринарна ретенција.
- Бифосфонатите може да се земат во предвид во третманот на болки во коските и во превенцијата од скелетни компликации.
- Симптоматската анемија се третира со трансфузија на еритроцити.

ПРОГНОЗА

- Стапка на 10-годишно преживување кај добро диференциран локализиран крацином на простата е над 90%.
- Денеска, еден од секои 30 дијагностицирани карциноми, најверојатно ќе води кон смрт.
- Должината на преживување кај метастатски карцином на простата е во просек 2 до 3 години.

СЛЕДЕЊЕ

- Пациентите би требало регуларно да се следат, без разлика дали целта на третманот е куративна или симптоматска.
- Важно е пациентот да знае каде и кого да контактира во случај на потреба.
- Во текот на следењето и на контролите, пациентот треба да се испраша за симптомите (на пр. проблем со мокрењето, болки), простатата и долниот абдомен се палпираат и се прават следниве лабораториски тестови: базична крвна слика, плазма креатинин, плазматски ПСА и анализа на урина. Другите болести на пациентот и лекарствата кои ги употребува се контролираат. Ако општиот лекар идентифицира знаци на прогресија, се консултира уролог или онколог.
- Пациентите, лекувани со **радикална простатектомија** или **радиотерапија** иницијално се следат на местото каде започнало лекувањето, во првите 1-2 години. Амбулантските пациенти обично се следат во 6-месечни интервали во првите 5 години од операцијата. Потоа, контролните интервали се пролонгираат на 12 месеци.
 - Ако нема рецидив, концентрацијата на ПСА е немерлива по радикална операција.
 - **По радиотерапија, порастот на концентрацијата на ПСА од 2 µg/L, спореден со најниски измерени вредности, е знак на рецидив.**
 - Пациенти кои примиле брахитерапија се упатуваат во специјализирана нега ако имаат пораст на концентрации на ПСА во две последователни мерења, направени во интервал од 3 месеци.
- Пациентите со **ендокрина терапија**, првата контрола ја прават во местотото на иницијалниот третман. Ако пациентот добро реагира на терапијата, контрола може да се прави и кај матичен лекар во интервали од 3-6 месеци.
 - Ако времето на ремисија трае долго (повеќе од 5 години), годишни контроли се доволни.
 - **Јасен пораст на концентрации на ПСА во две последователни мерења, направени во 3-месечен интервал е знак за рецидив.** Во тој случај, консултација со урологот е задолжителна.
- Метастаски карцином е обично следен во специјализирана нега.

- Активно се прашува за симптомите и за проблемите на пациентот (болки, проблем со мокрење, импотенција, депресија).
 - Нагла појава на скелетни болки е индикација за уролошка или за онколошка консултација.
 - Локален туморски раст може да создаде проблем со мокрење. Пациентот треба да се упати на уролог.
 - РТГ иследување не е индицирано како рутинско следење ниту другите имиџинг иследувања.

ПОВРЗАНИ ДОКАЗИ

- Рана андрогена супресија кај напреден карцином на простата може да обезбеди мало подобрување на преживувањето. Овој исход бара евалуација со доказите кои сугерираат поголема цена на коштање и пофреквентни несакани ефекти, поврзани со рана терапија (ннд=Ц).
- Криотерапијата може да понуди потенцијална алтернатива на стандардната терапија за примарен третман на локализиран простатичен карцином, но доказите се инсуфициентни (ннд=Д).
- Орални phosphodiesterase typ 5 (PDE5) инхибитори се, изгледа, ефикасни кај еректилна дисфункција (ЕД) како последица на радиотерапија на карцином на простата или радикална простатектомија(ннд=Б).
- Интермитентна андрогена супресија(ИАС) за карцином на простата изгледа дека лесно редуцира несакани ефекти во споредба со континуирана андрогена супресија(ЦАС), иако доказите се инсуфициентни. Релативна ефикасноста на ИАС версус ЦАС во вкупното преживување, простат-канцер специфично преживување или прогресија на болеста е непозната (ннд=Д).
- Пет-алфа-редуктаза инхибитори (5АРИ) изгледа дека го намалуваат ризикот од карцином на простата, но може да го зголемат ризикот од болеста со висок градус кај мажи кои се подвргнати на регуларен скрининг за карцином на простата и кои имаат ниски базични ПСА вредности. Влијанието на 5АРИ на стапката на карцином на простата кај мажи кои не биле регуларно подвргнати на скрининг не е јасно(ннд=Б).
- Слаба поврзаност на вазектомија и карцином на простата не може да биде исклучена, но асоцијација, опсервирана во case-control и cohort студии е најверојатно предизвикана од неколку извори со пристрасност (тенденција)(ннд=Ц).
- Кога податоците од радиотерапијата се разгледуваат од студии, користејќи нивоа на серумската ПСА и за стратификација на пациентите и за евалуација на исходот на третманот, се открива недоследна супериорност на радиотераписката опција (ннд=Б).
- Андрогената депривација веројатно не подобрува преживување кај пациенти со локализиран карцином, третиран со радиотерапија (ннд=Ц).
- 8% од мажи може да бидат инконтинентни и блиску до 60% може да бидат импотентни по 18 месеци и потоа, по радикална простатектомија (ннд=Ц).
- Брахиотерапијата може да даде резултати во биохемиската контрола на карцином на простата над 3 до 5 години кај значаен број на пациенти (ннд=Ц).
- Максималната андрогена блокада може да резултира со подолго преживување отколку конвенционалната кастрација(ннд=Ц).

РЕФЕРЕНЦИ

1. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2011; 364(18):1708-17. [PubMed](#)

ЛИТЕРАТУРА

1. Damber JE, Aus G. Prostate cancer. Lancet 2008 May 17; 371(9625):1710-21. [PubMed](#)
2. Walsh PC, DeWeese TL, Eisenberger MA. Clinical practice. Localized prostate cancer. N Engl J Med 2007 Dec 27; 357(26):2696-705. [PubMed](#)
3. Chou R, Crosswell JM, Dana T et al. Screening for Prostate Cancer: A Review of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. Ann Intern Med 2011 Oct 7 [Epub ahead of print] [PubMed](#)
4. van den Bergh RC, Vasarainen H, van der Poel HG et al. Short-term outcomes of the prospective multicentre 'Prostate Cancer Research International: Active Surveillance' study. BJU Int 2010; 105(7):956-62. [PubMed](#)
5. Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS, REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer. N Engl J Med 2010 Apr 1; 362(13):1192-202. [PubMed](#)
6. van den Bergh RC, Essink-Bot ML, Roobol MJ, Wolters T, Schröder FH, Bangma CH, Steyerberg EW. Anxiety and distress during active surveillance for early prostate cancer. Cancer 2009 Sep 1; 115(17):3868-78. [PubMed](#)
7. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. JAMA 2005 May 4; 293(17):2095-101. [PubMed](#)
8. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlén BJ, Holmberg L, Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. N Engl J Med 2002 Sep 12; 347(11):790-6. [PubMed](#)

1. EBM Guidelines 31.10.2011 www.ebm-guidelines.com
2. Упатството треба да се ажурира еднаш на 4 години.
3. Предвидено е следно ажурирање до октомври 2015 година.