

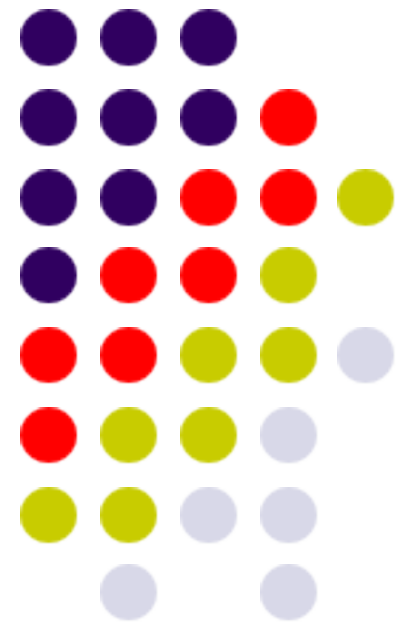
I Tumori della Prostata

V. Pagliarulo

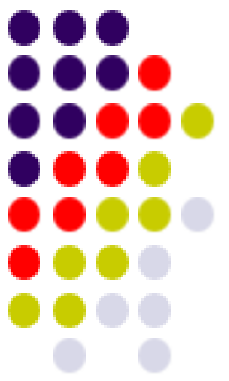
Sezione di Urologia

Dipartimento di Emergenze e Trapianti d'Organi

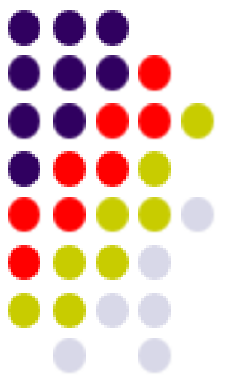
Università degli Studi di Bari



Argomenti da trattare:



1. Epidemiologia
2. Aspetti morfologici
3. Quadro clinico
4. Diagnosi
5. Imaging
6. Terapia
7. Sopravvivenza

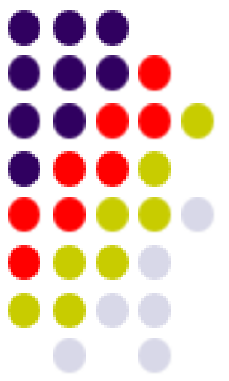


EPIDEMIOLOGIA



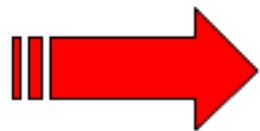
Dalla fine degli anni 80' l'
epidemiologia del tumore della
prostata è in continuo mutamento

- PREVALENZA
- ETA'
- MORTALITA'
- FATTORI DI RISCHIO



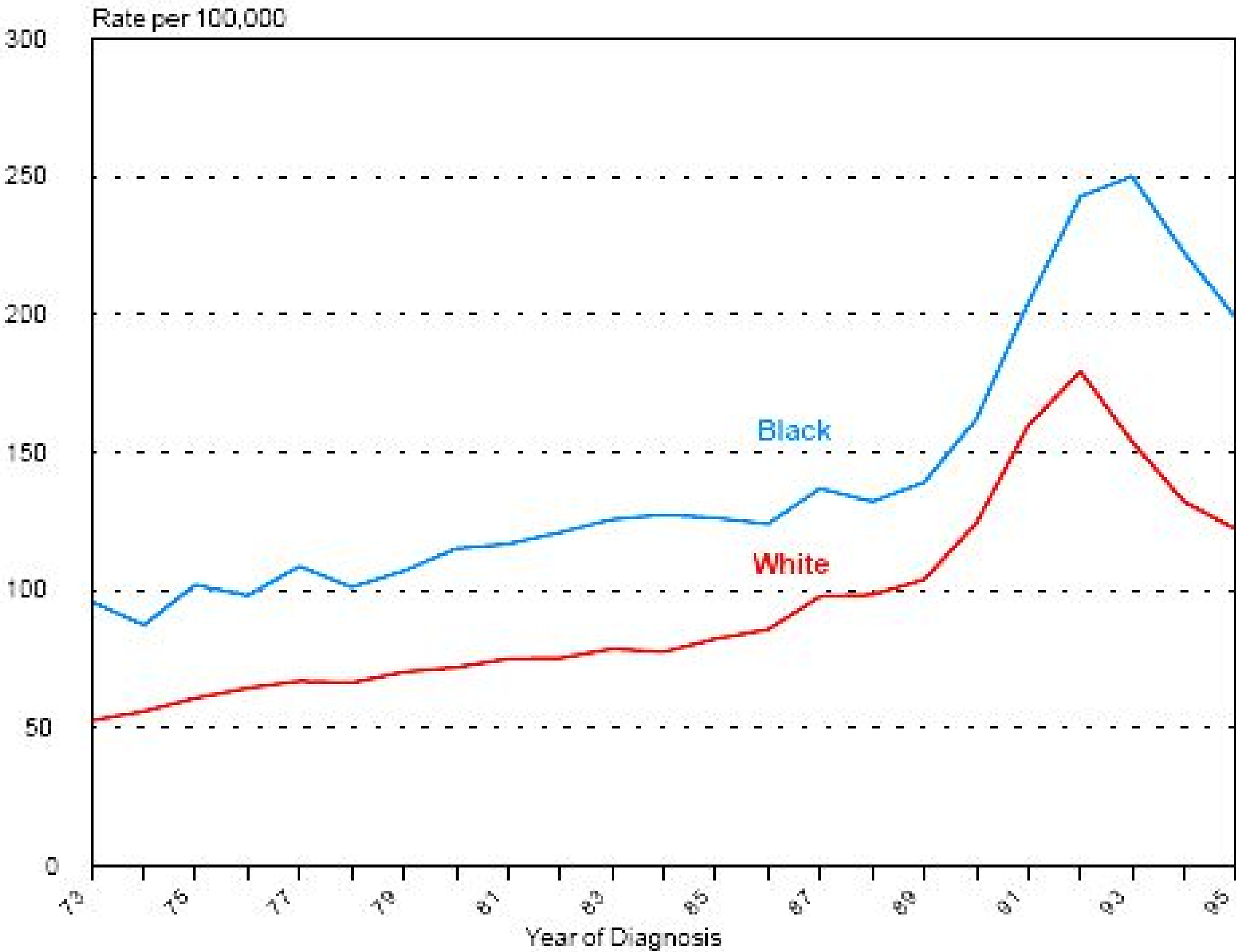
Epidemiologia: Prevalenza

- Nel mondo è la 3^a neoplasia più frequente dell'uomo, nei Paesi occidentali industrializzati (compresi USA e Comunità Europea) è la 1^a.
- Caucasici: 110 casi x 100.000 abitanti
- Afroamericani: 170 casi x 100.000 abitanti
- Asiatici (Cinesi e Giapponesi) hanno una prevalenza molto più bassa



Cause genetiche ed ambientali (dieta)

- In tutte le razze e gruppi di età, dal 1986 ad oggi la prevalenza è aumentata di oltre il 100%.



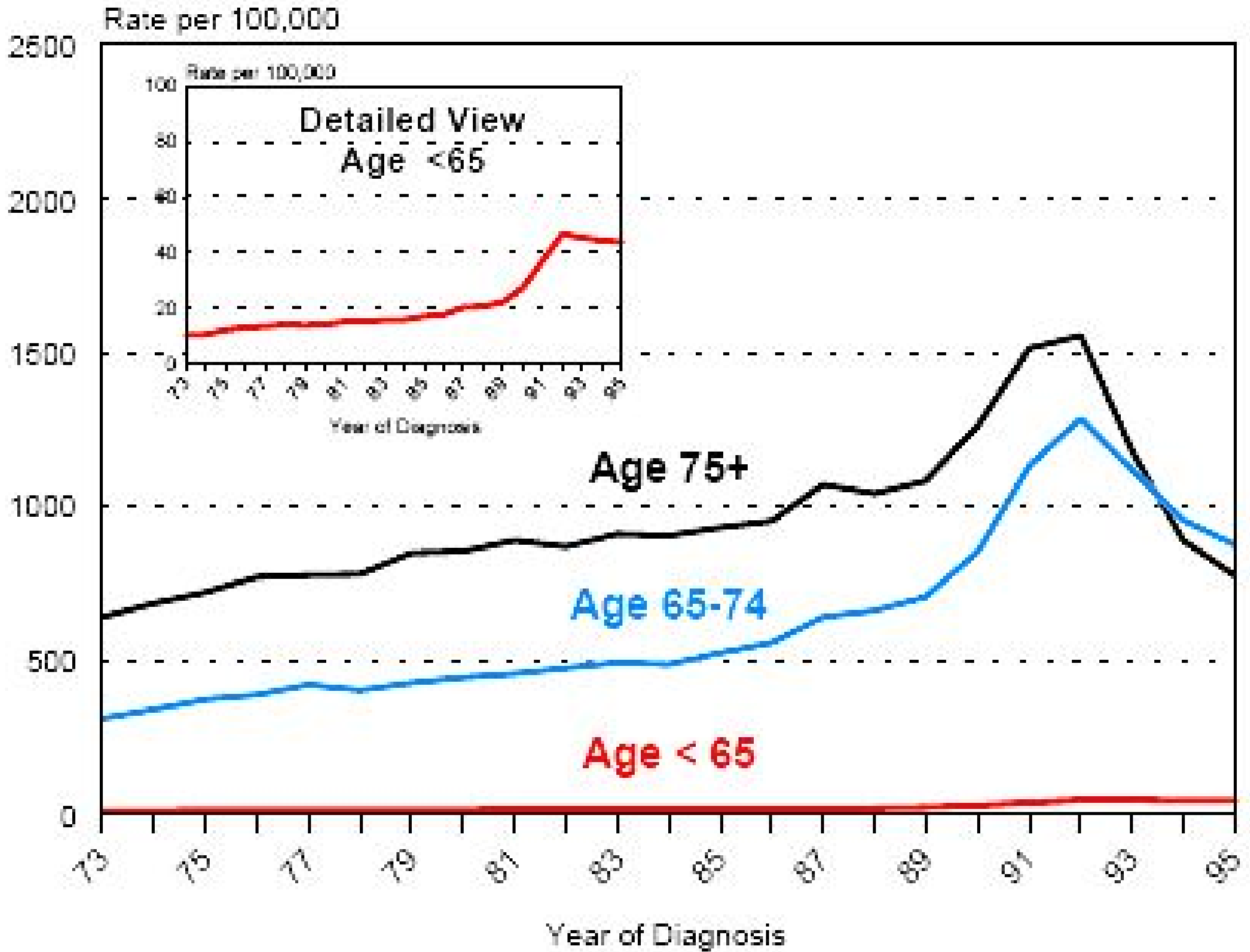


Epidemiologia: Età

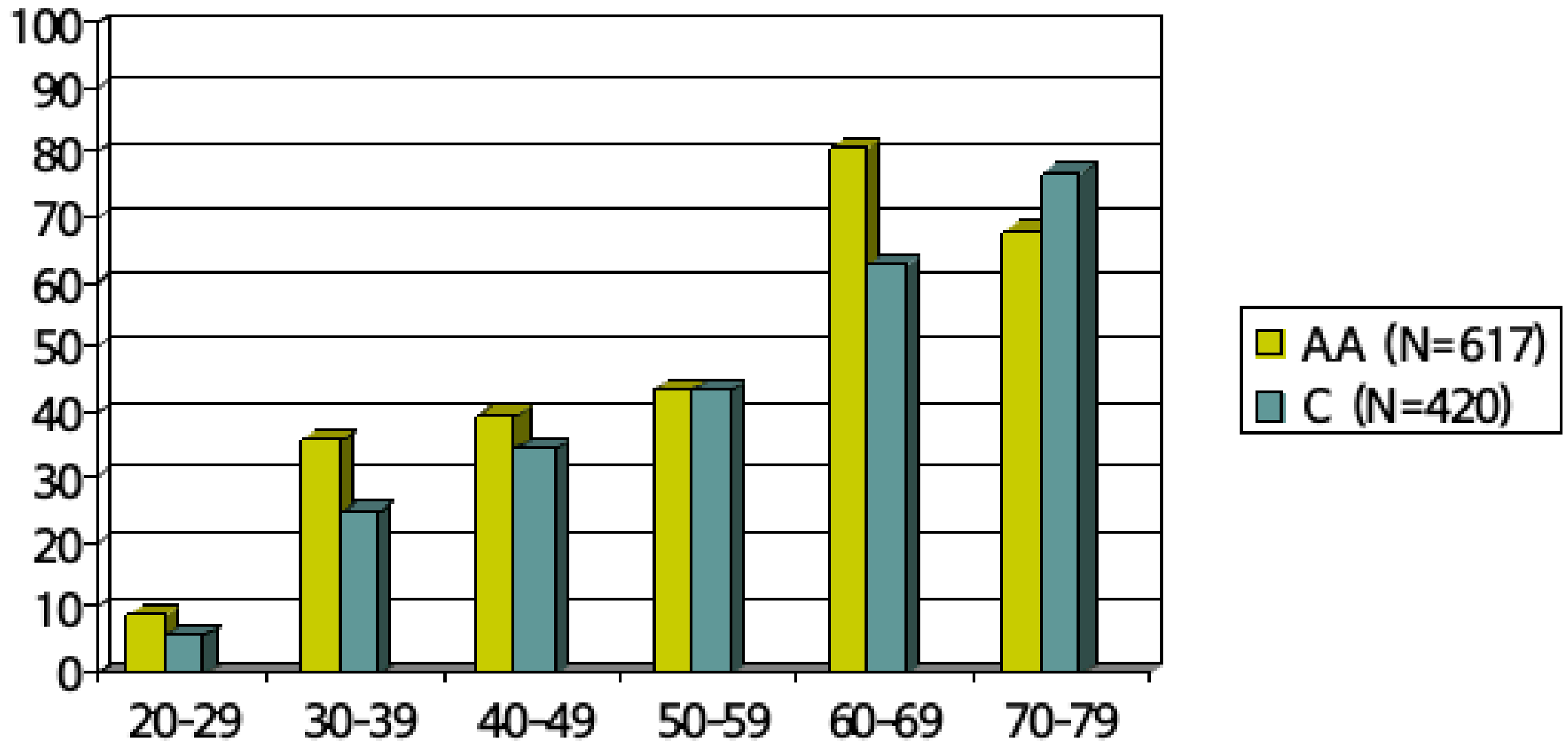
La prevalenza del carcinoma della prostata cresce in modo esponenziale con l'età.

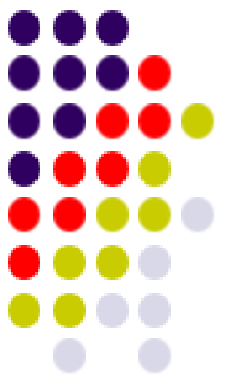
L'adenocarcinoma è una malattia eccezionale in uomini di età < 50 anni.

Età media alla diagnosi: 70 anni



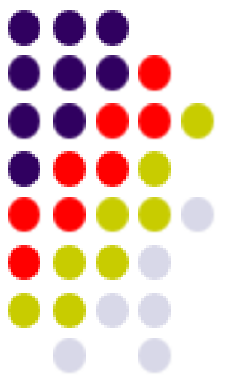
WSU Autopsy Study: Prevalence of cancer by decade





Epidemiologia: Mortalita'

- Gli Afroamericani hanno una mortalità 2 volte superiore ai Caucasici.
- Nel corso degli anni la mortalità è progressivamente aumentata fino a raggiungere un picco. Adesso è in discesa grazie alla migrazione di stadio al momento della diagnosi e probabilmente continuerà a scendere.
- La mortalità è massima all'età media di 77 anni.



- **PSA**: Prostate Specific Antigen
- Allungamento della **vita media**
- Uso di programmi di **Screening** su larga scala.



- Aumento della **Prevalenza**
 - Migrazione di **Stadio**
- Riduzione della **Mortalità**

Initial Evaluation

Screening Results

Follow-up

Results

Family history
History of prostate disease
Medications/supplements
Prior PSA/DRE

Counseling regarding
prostate cancer
screening

DRE
Total PSA

DRE positive
PSA normal

DRE positive
PSA positive

DRE negative
PSA positive

DRE negative
PSA normal

PSA > 10 ng/mL

PSA 4.0 to 10 ng/mL

Abnormal age-referenced
PSA (patients < 65 years),
PSA 2.5–4.0 ng/mL
with % free PSA
< manufacturer's cutpoint

TRUS biopsy

TRUS biopsy

Percent free PSA

Annual DRE/PSA

Positive

PIN/atypia

Negative

Positive

PIN/atypia

Negative

Free PSA < manufacturer's cutpoint

Free PSA > manufacturer's cutpoint

PSA velocity > 0.75 ng/mL/yr
Free PSA < manufacturer's cutpoint
DRE positive

PSA velocity < 0.75 ng/mL/yr
Free PSA < manufacturer's cutpoint
DRE negative

Risk assessment (staging),
counsel regarding treatment

Rebiopsy

High clinical suspicion
(on basis of DRE, PSA)

Low clinical suspicion → Annual DRE/PSA

Risk assessment (staging),
counsel regarding treatment

Rebiopsy

Consider rebiopsy in those with
PSA < manufacturer's cutpoint
Abnormal age-specific reference
range, PSA velocity > 0.75 ng/mL

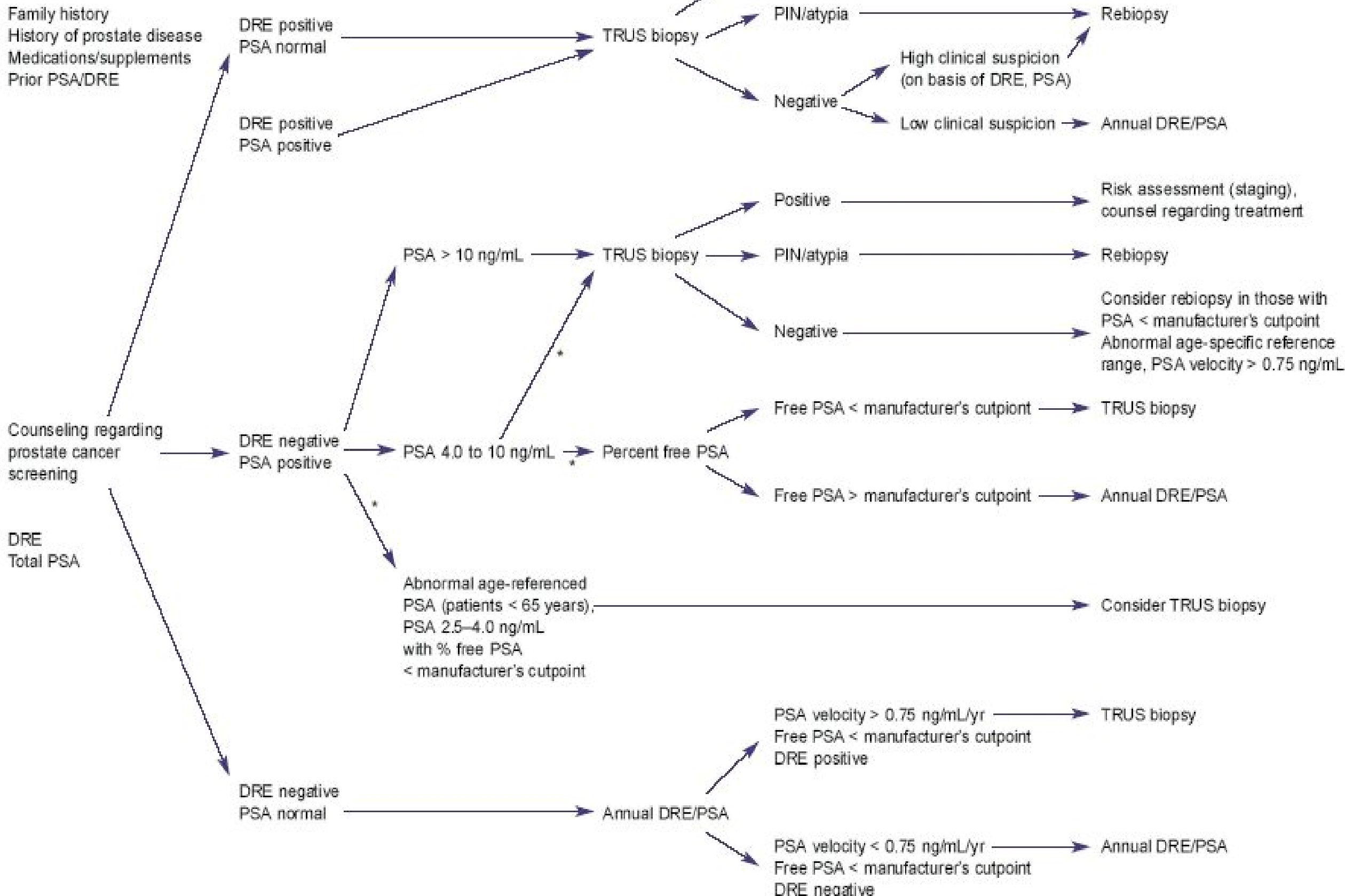
TRUS biopsy

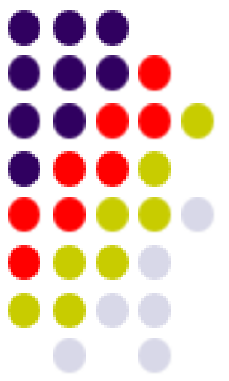
Annual DRE/PSA

Consider TRUS biopsy

TRUS biopsy

Annual DRE/PSA





Epidemiologia: Fattori di rischio

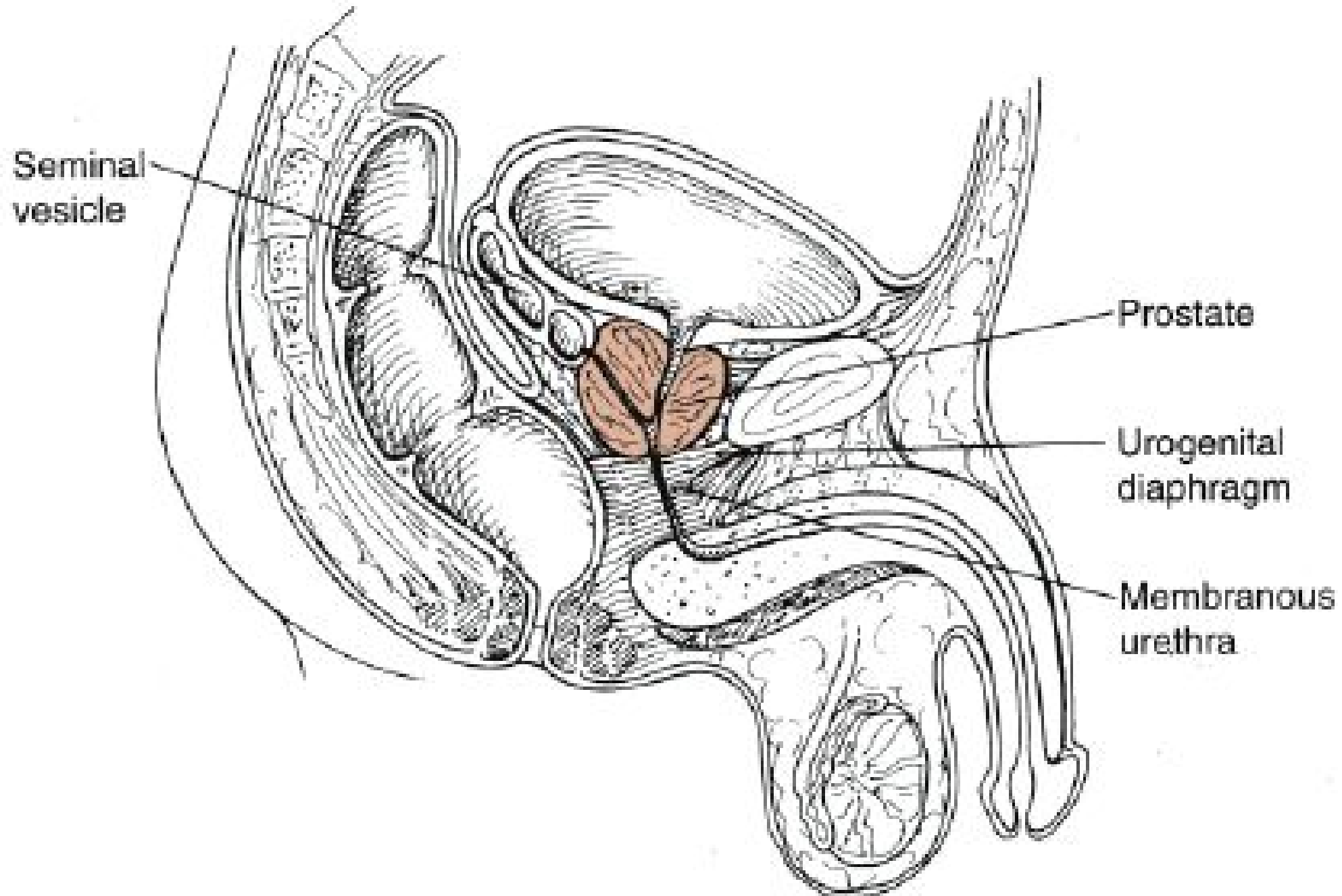
- Età
- Razza
- Familiarità

- Ormoni sessuali
- Fumo di sigaretta
- Costituzione – Dieta
- Assunzione di Vitamine, Calcio, Selenio, Finasteride, etc



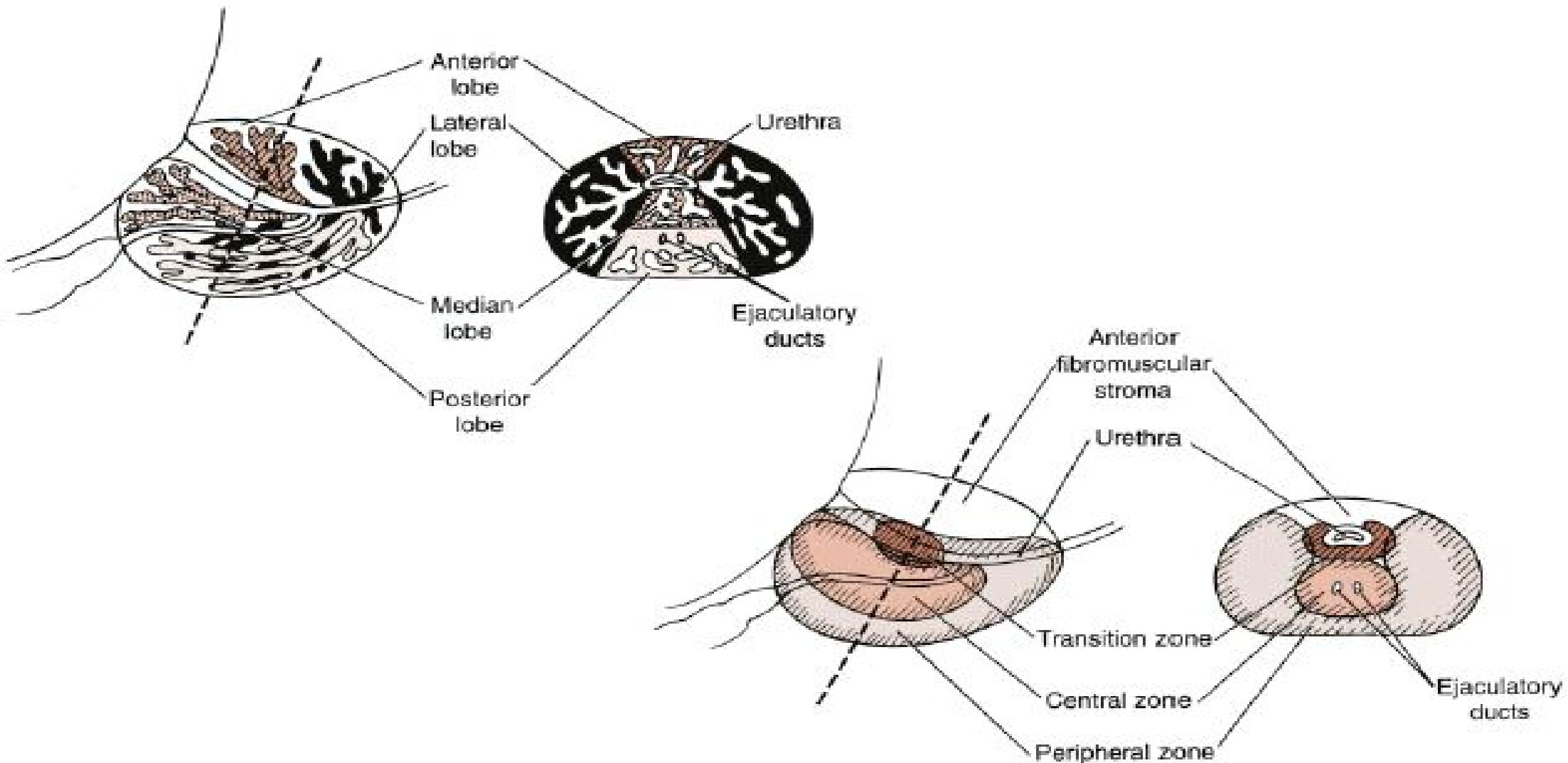
ASPETTI MORFOLOGICI

Anatomia: cenni





Anatomia: zone della prostata



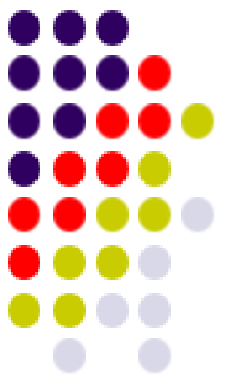
Oltre il 70% dei carcinomi della prostata originano dalla zona periferica e invadono la zona centrale successivamente.



Istopatologia: lesioni preneoplastiche

- ASAP: atypical small acynar proliferations
- PIN: prostatic intraepithelial neoplasia
- AAH: atypical adenomatous hyperplasia

Sono da considerare sospette, ma non diagnostiche di adenocarcinoma. Sono una indicazione a ripetere la biopsia o ad una stretta sorveglianza del paziente.



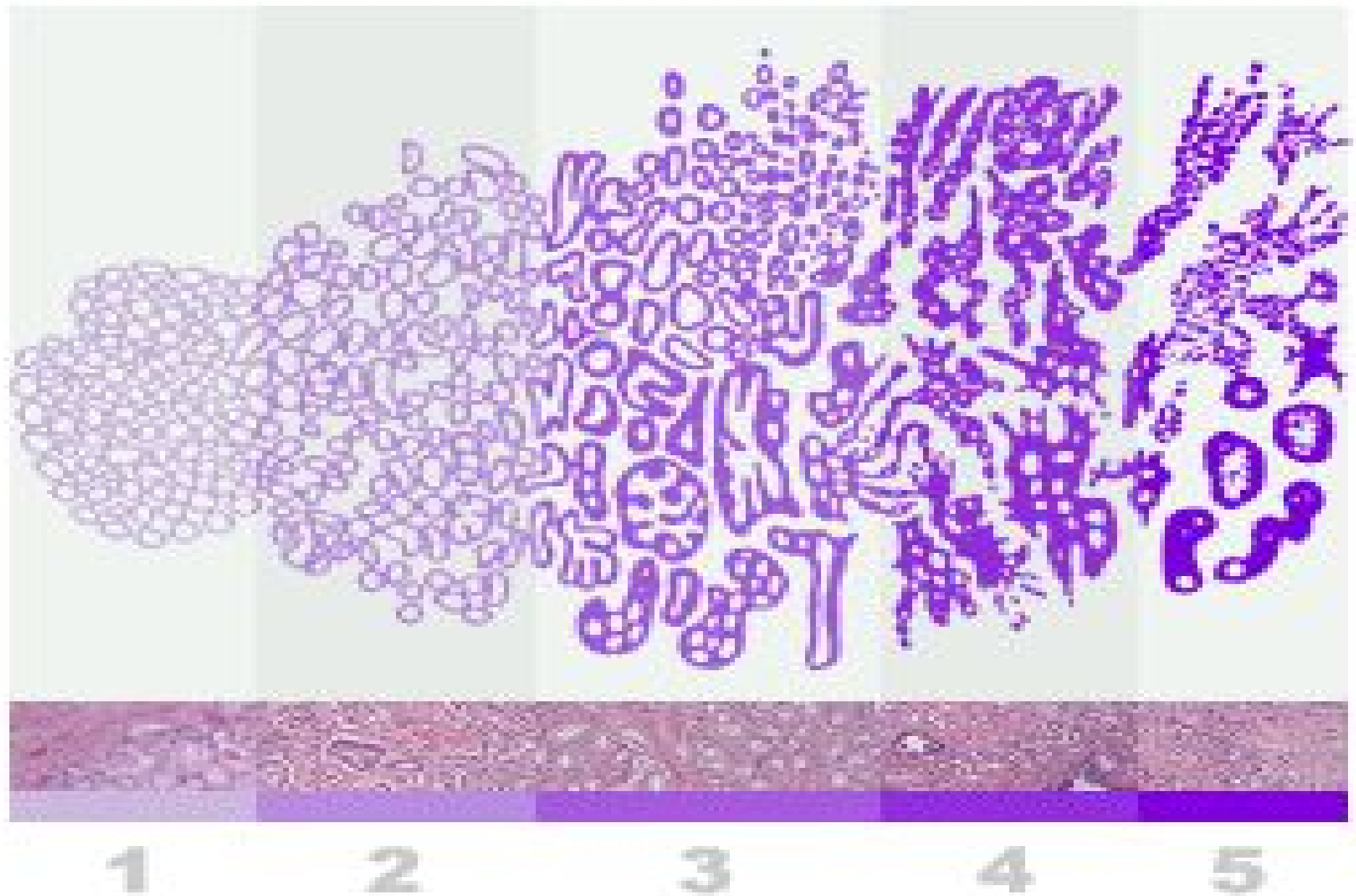
Istopatologia: classificazione

Il 98% dei tumori della prostata sono carcinomi:

- Adenocarcinoma
- Carcinoma a piccole cellule
- Carcinoma sarcomatoide
- Carcinoma a cellule di transizione
- Carcinoma squamoso
- Adenocarcinoma muciparo
- Carcinoma indifferenziato
- Carcinoma metastatico



Istopatologia: grading sec. Gleason



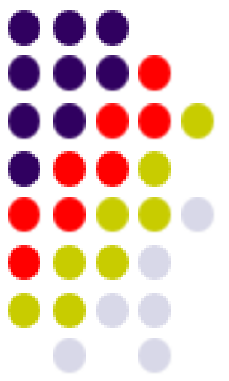


Istopatologia: grading sec. Gleason

L'adenocarcinoma della prostata si manifesta a livello microscopico sottoforma di uno spettro di differenziazione che permette un grading preciso, che è molto utile nel predire il comportamento della malattia.

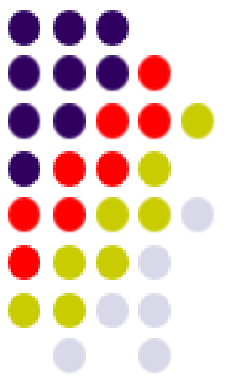
Il sistema di Gleason riconosce 5 patterns di malattia progressivamente meno differenziata, con aspetto meno organizzato.

Tradizionalmente, a ciascuna neoplasia viene attribuito un punteggio (score) che è la somma dei 2 patterns più rappresentati: Gleason score



Istopatologia: grading sec. Gleason

score	aspetto	% mets LN
2-4	Ben differenziato	<10%
5-7	Moderatamente diff.	20%
8-10	Scarsamente diff.	50%



Anat. Patologica: Stadiazione

cT1 tumore diagnosticato incidentalmente sui campioni di tessuto prelevati durante resezione della prostata per IPB: T1a (< 5% del tessuto resecato), T1b (> 5%), o ad un tumore riscontrato grazie ad aumento del PSA: T1c.

T2 tumore riscontrato durante l'esplorazione digito-rettale: T2a (in meno del 50% di un solo lobo), T2b (in oltre il 50% di un solo lobo), T2c (entrambi i lobi prostatici).

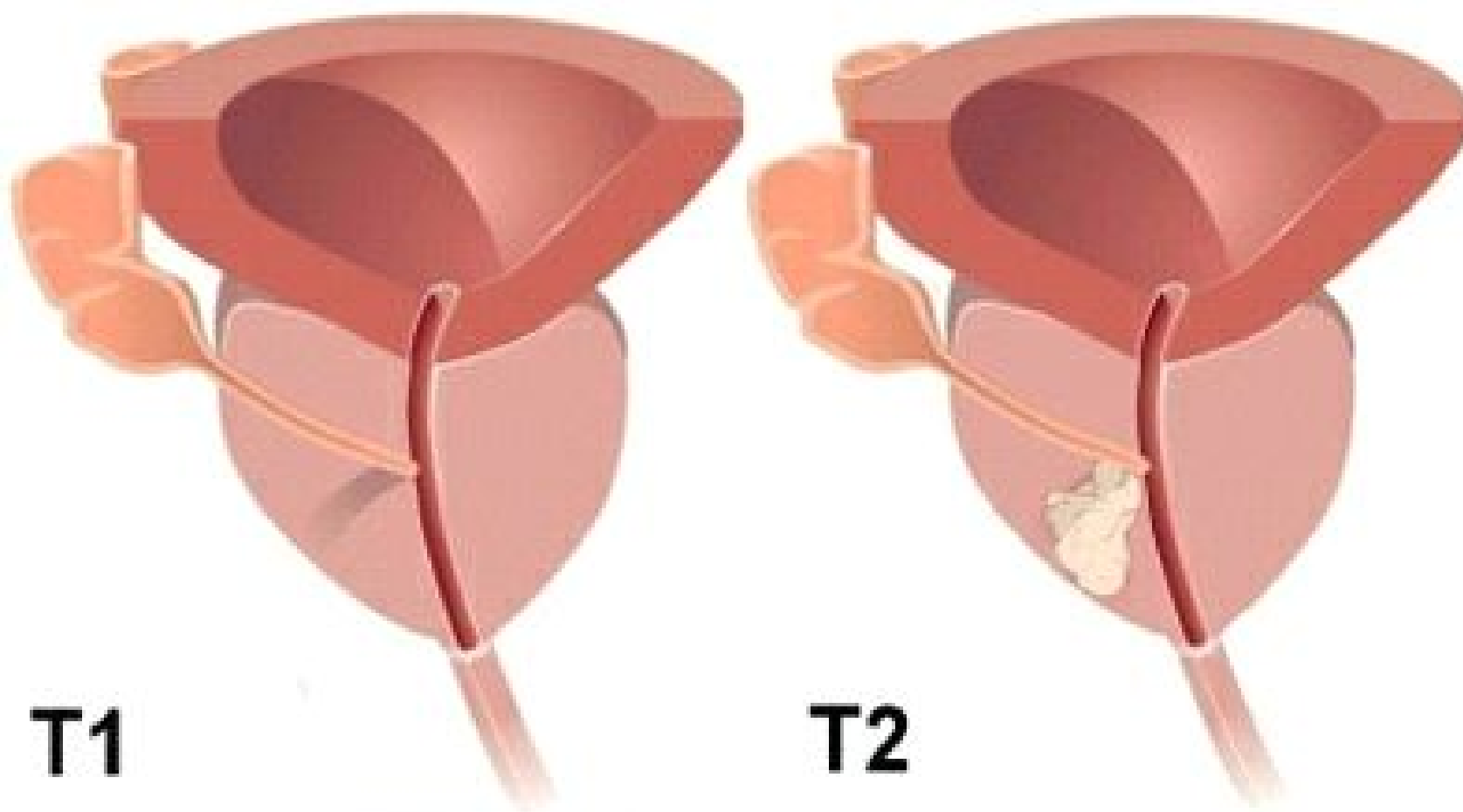
T3 tumore che attraversa il grasso pericapsulare (T3a), o che ha raggiunto le vescichette seminali (T3b).

T4 il tumore invade la vescica o il retto.

N stato dei linfonodi

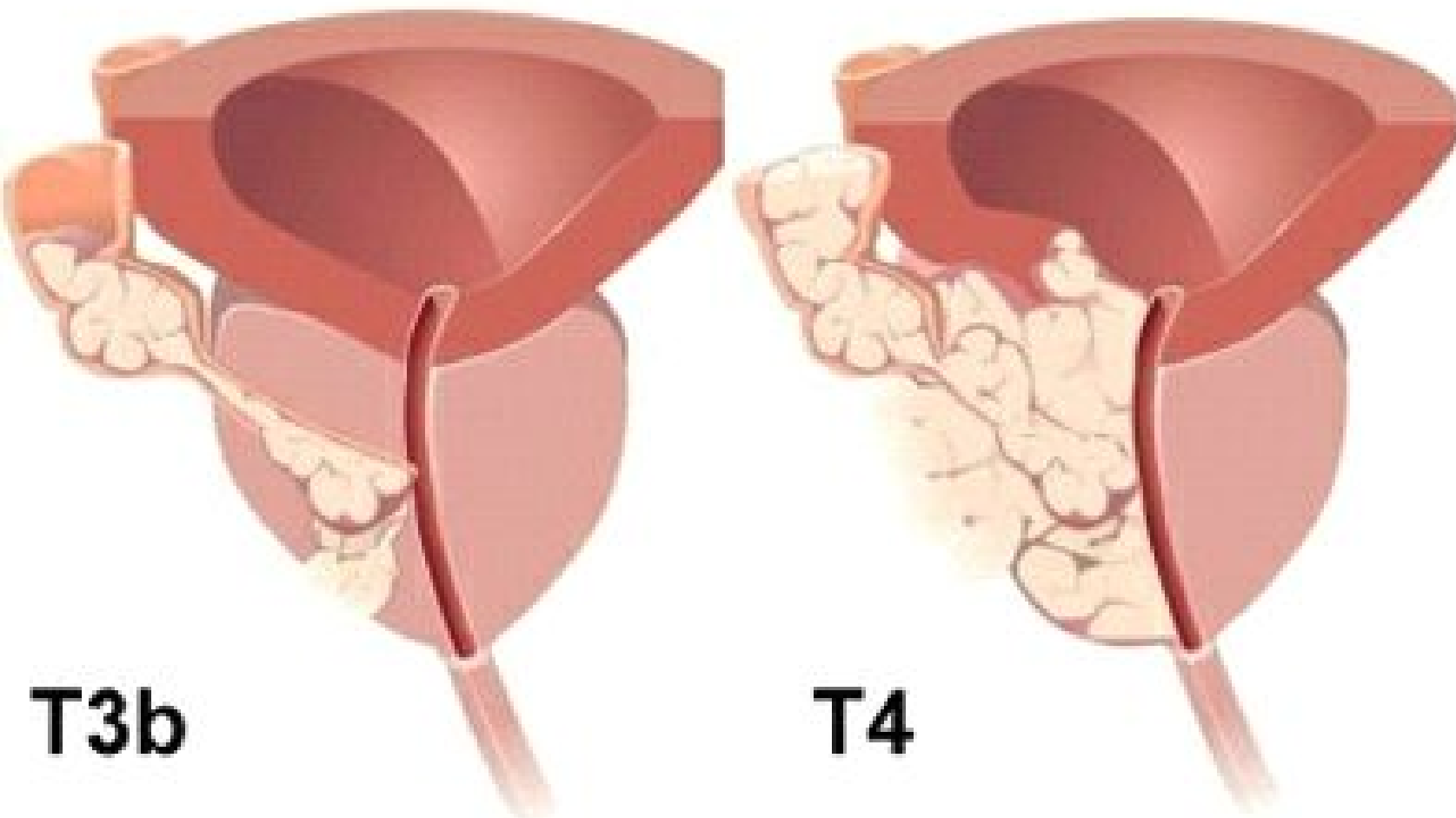
M metastasi a distanza

The Stages of Prostate Cancer



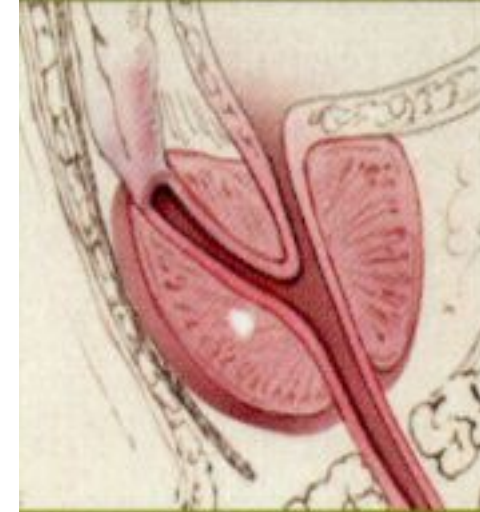
T1

T2



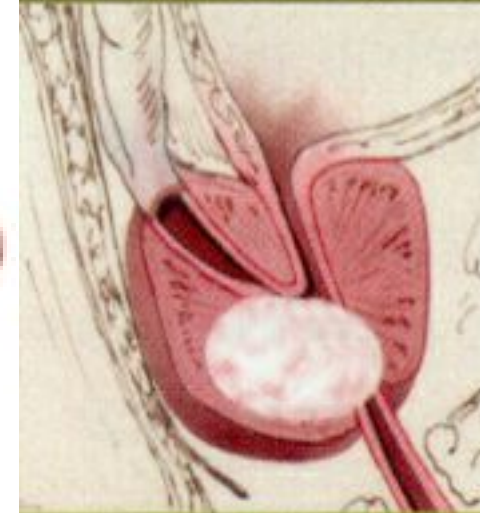
T3b

T4



Stage T1c

The tumour can't be felt by DRE

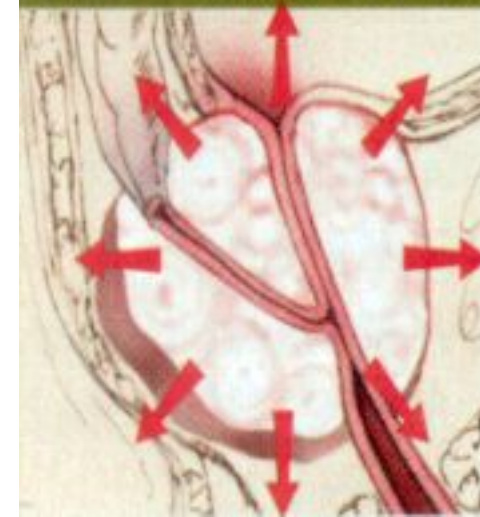


Stage T2a

Tumour involves one lobe

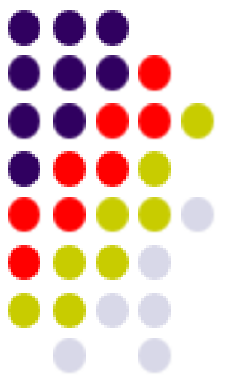
Stage T2b

Tumour involves both lobes



Stage T3-T4

Tumour has spread to surrounding tissue



QUADRO CLINICO



Sintomatologia

Tumore localizzato

Non esiste una sintomatologia specifica.

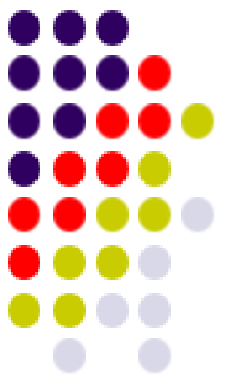
Se coesiste una condizione di iperplasia prostatica benigna:

- disturbi della fase di riempimento vescicale
- disturbi della fase di svuotamento vescicale

Tumore localmente avanzato

Molto spesso asintomatico! Raramente:

- Emospermia – disturbi dell'eiaculazione - dolore
- Ematuria



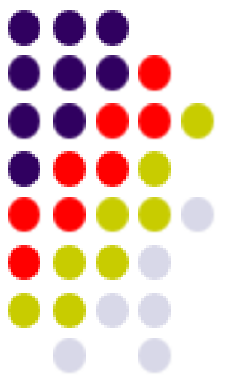
Sintomatologia: tumore metastatico

I disturbi minzionali diventano spesso rapidamente ingravescenti, sia di tipo irritativo che di tipo ostruttivo :

- Pollachiuria
- Stranguria
- Disuria

Talora il tumore può manifestarsi con i segni della malattia a distanza, cioè con:

- Dolori ossei
- Dolori perineali
- Insufficienza renale (da ostruzione ureterale)
- Linfedemi degli arti inferiori da infiltrazione dei linfonodi inguinali
- Masse linfonodali palpabili (addominali ma anche cervicali).



DIAGNOSI



Work-up diagnostico

Solo nel 5% dei casi il sospetto di carcinoma della prostata deriva dal quadro clinico o da una resezione di prostata.

Nel 95% dei casi la diagnosi è occasionale, e si basa su:

Esplorazione rettale

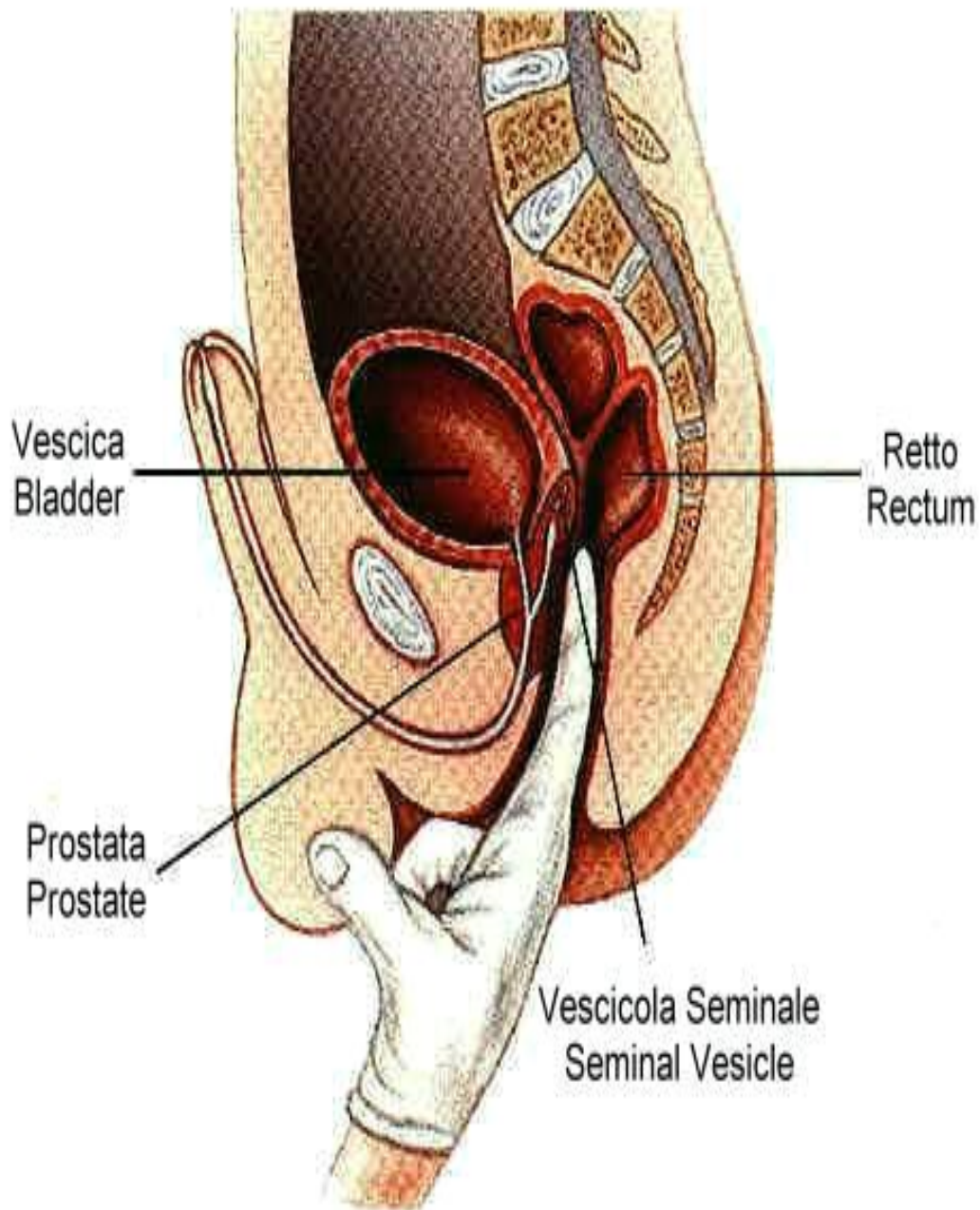
PSA

Familiarità



BIOPSIA

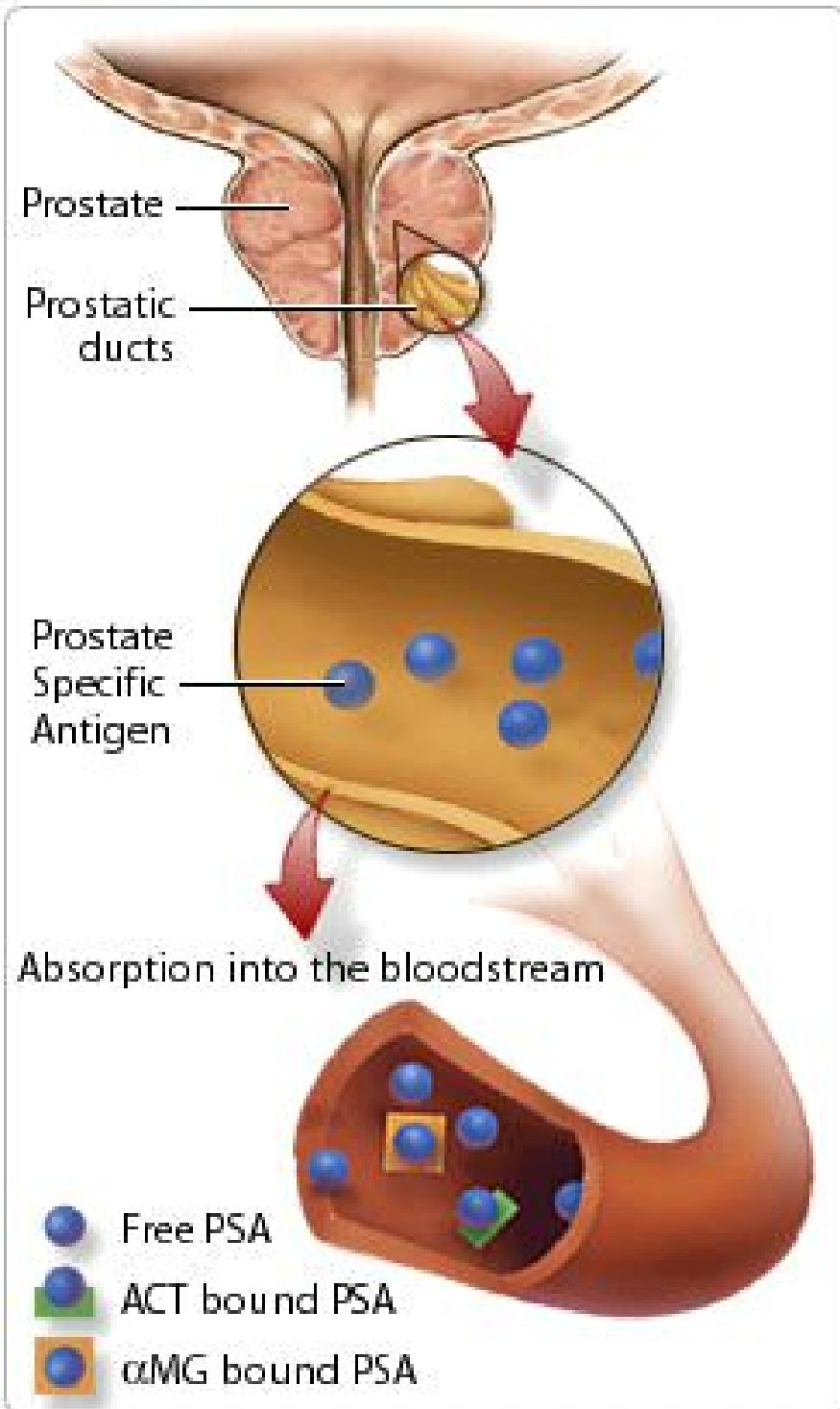
Diagnosi: esplorazione rettale



L'esplorazione rettale rappresenta il primo approccio obiettivo del paziente con disturbi minzionali riferibili alla prostata. Considerando che il 70-80% dei carcinomi insorgono a livello della regione periferica della ghiandola è chiaro come questi possano essere individuati con questa semplice manovra.

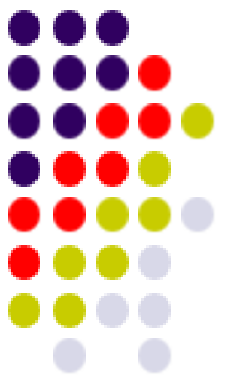
Una esplorazione rettale positiva è spesso associata a malattia localmente avanzata e PSA > 4 ng/mL. Spesso è causa di sottostadiazione

Diagnosi: PSA



E' una glicoproteina prodotta solo dalle ghiandole prostatiche (specifica) che serve a ritardare la coagulazione e l'essiccamento del liquido seminale fuori dall'organismo. La grandissima parte del PSA viene riversata nel liquido seminale, ma una minima quantità sfugge e si diffonde nel sangue, dove è possibile dosarla. In tutti gli uomini il PSA è presente nel sangue, e la sua concentrazione tende ad aumentare con l'età. Ciò anche perché la prostata dell'anziano è usualmente più grossa e quindi contiene un numero elevato di ghiandole (iperplasia benigna). Il PSA che si riversa nel sangue aumenta sensibilmente quando le ghiandole prostatiche hanno un funzionamento maggiore del solito (prostatite) o si trovano in condizioni anormali (cancro).

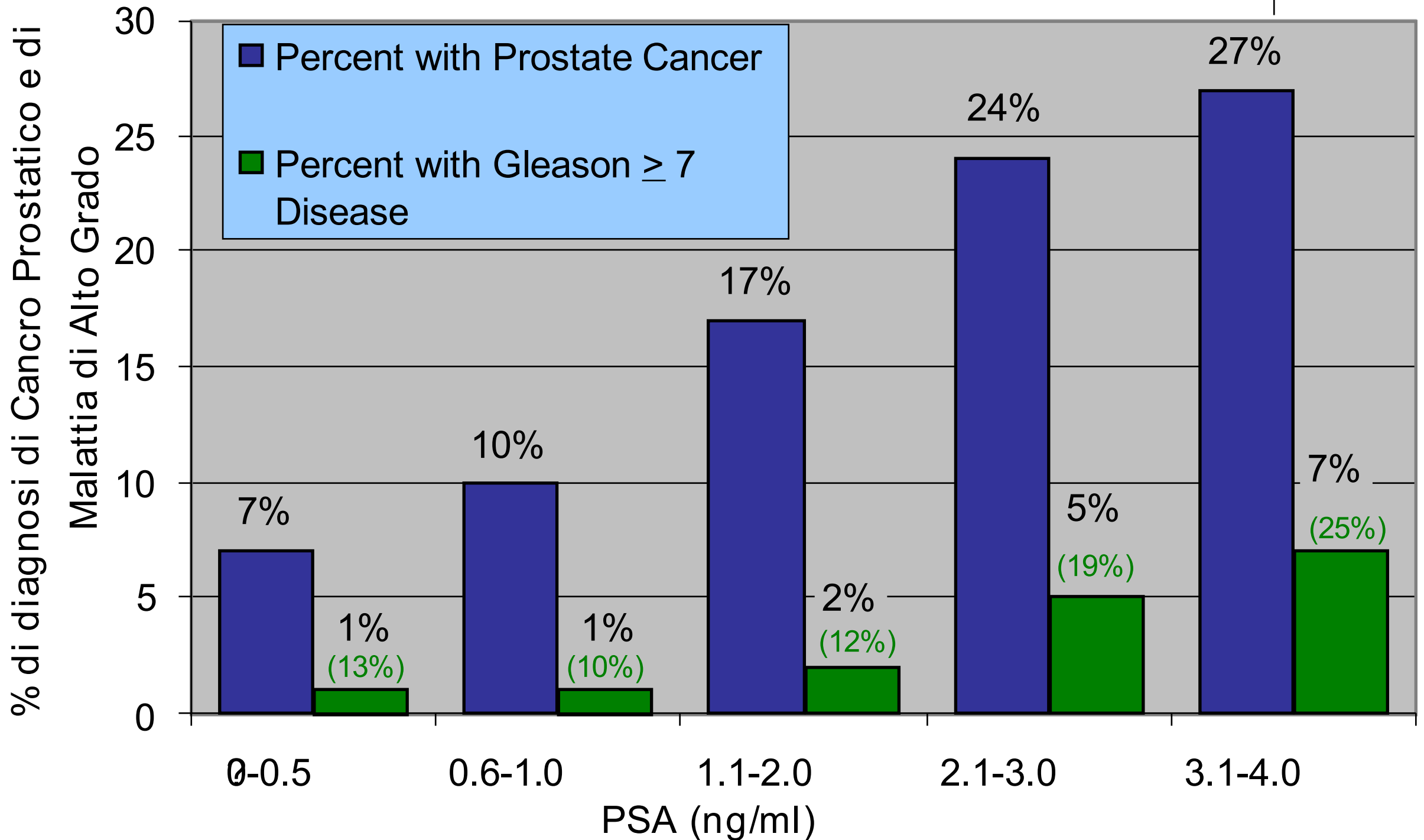
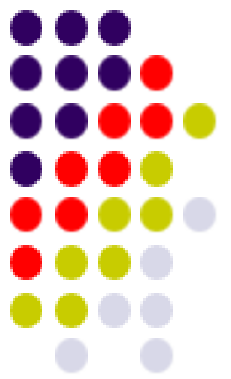
Diagnosi: PSA



La storia naturale dell'adenocarcinoma della prostata è stata rivoluzionata dopo l'introduzione del dosaggio del PSA

Il *PSA totale* è fondamentale per definire il rischio di un uomo di sviluppare il cancro della prostata. Per convenzione, un PSA superiore a 4 ng/mL necessita un approfondimento diagnostico, inteso come biopsia prostatica. Infatti, una singola misurazione di $\text{PSA} > 4$ ha una sensibilità del 71% nel diagnosticare un cancro prostatico entro 4 anni di follow up, ed una complessiva specificità del 91%. Circa il 70-80% dei tumori prostatici viene diagnosticato quando la malattia è ancora organo confinata (rispetto al solo 20-30% nell'epoca pre-PSA).

Prevalenza per PSA < 4.0 ng/mL

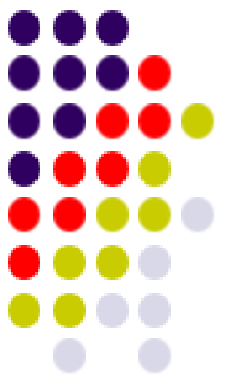




Diagnosi: PSA e detection rate

2,5-4 ng/ml	→	Detection rate 20-27%
4-10 ng/ml	→	Detection rate 30-33%
> 10 ng/ml	→	Detection rate 30-50%

In corso di trattamento un PSA > 0.3 per 2 misurazioni consecutive è indicatore di progressione biochimica di malattia.



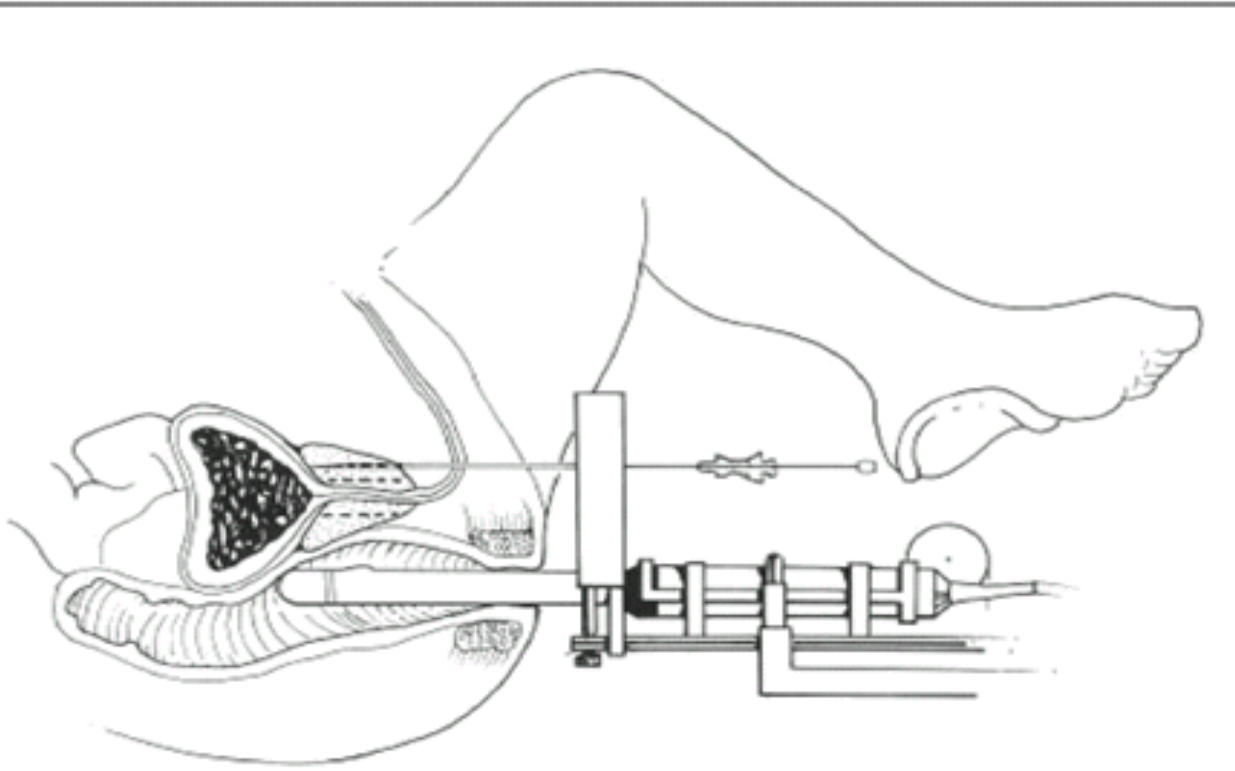
Diagnosi: PSA

Nel corso di questi anni il tentativo di aumentare le sensibilità e specificità del PSA ha portato alla misurazione di parametri diversi:

- PSA velocity: velocità di crescita annuale del PSA
- PSA density: la concentrazione del PSA rispetto al volume ghiandolare
- PSA libero: quota non legata alle proteine plasmatiche
- Age adjusted PSA: il rapporto del PSA rispetto all'età del paziente



Diagnosi: biopsia prostatica



- La biopsia prostatica è il punto in cui tutti i sospetti confluiscono.
- Non è possibile prendere decisioni terapeutiche in assenza di una diagnosi di carcinoma confermata istologicamente.
- Viene sempre eseguita sotto guida ecografica transrettale.
- Si eseguono da 6 a 20 prelievi mediante accesso transrettale o transperineale.

Figure 1. Sagittal view, transperineal prostate biopsy

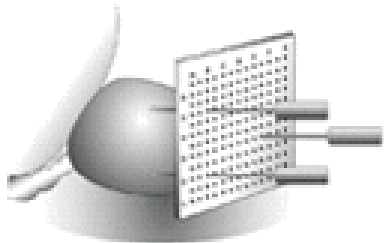
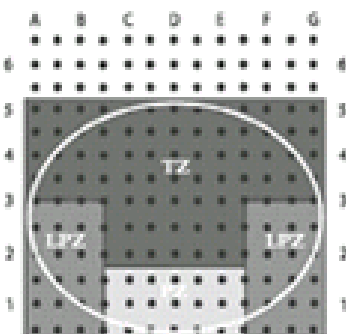
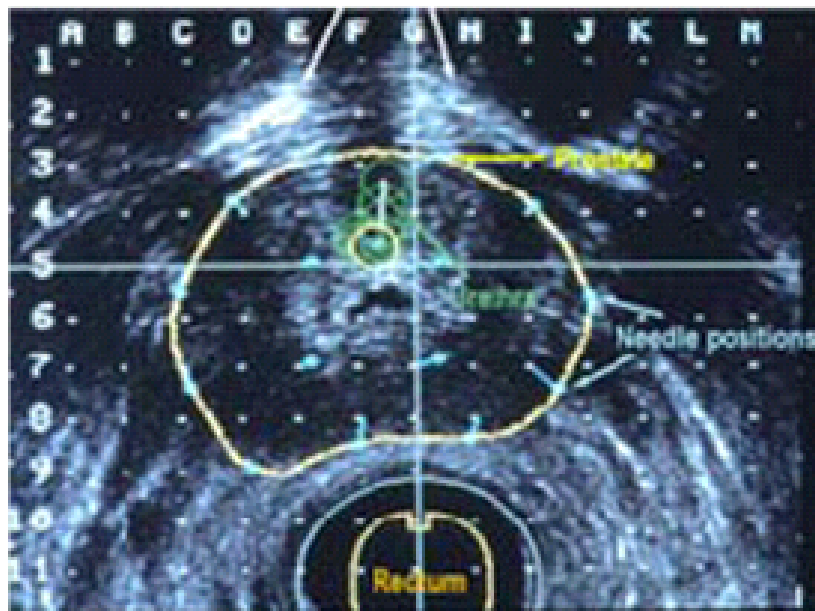
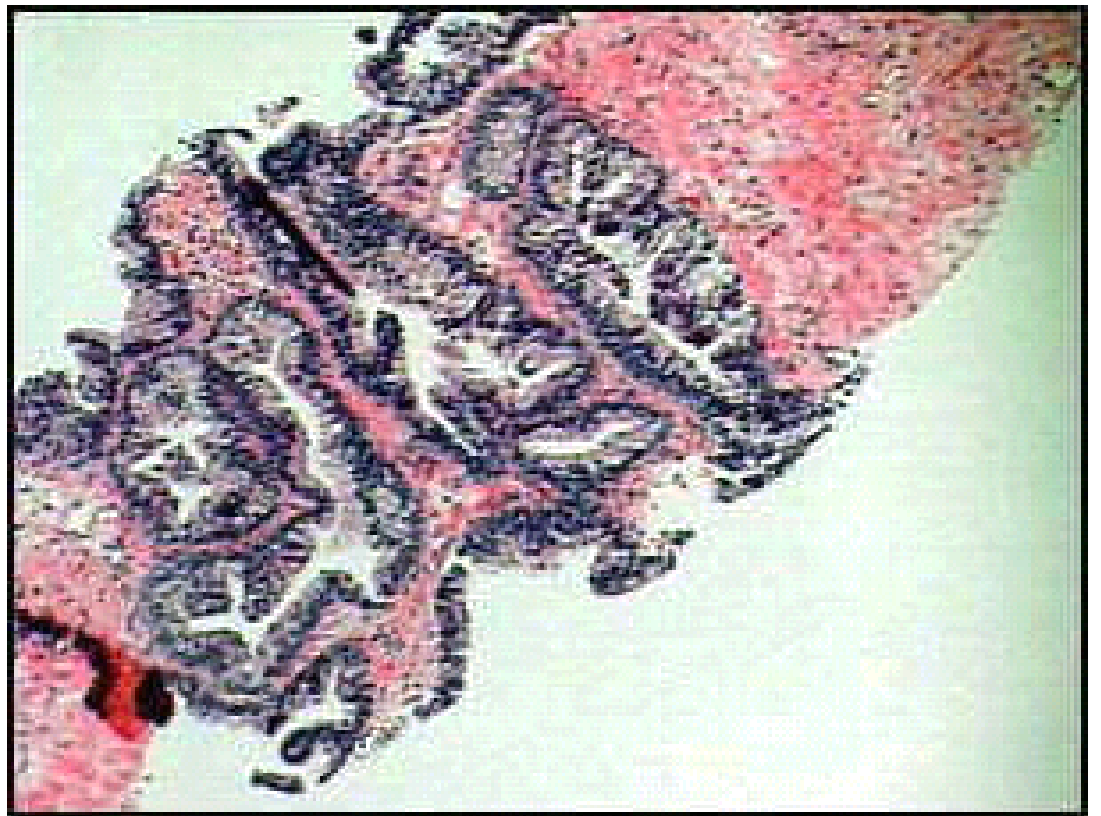
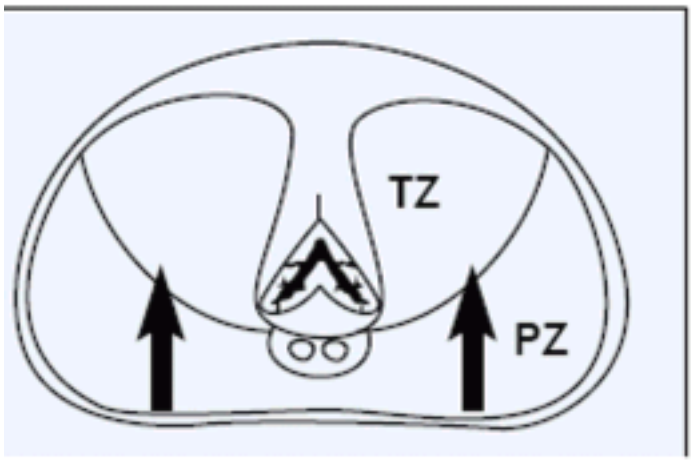
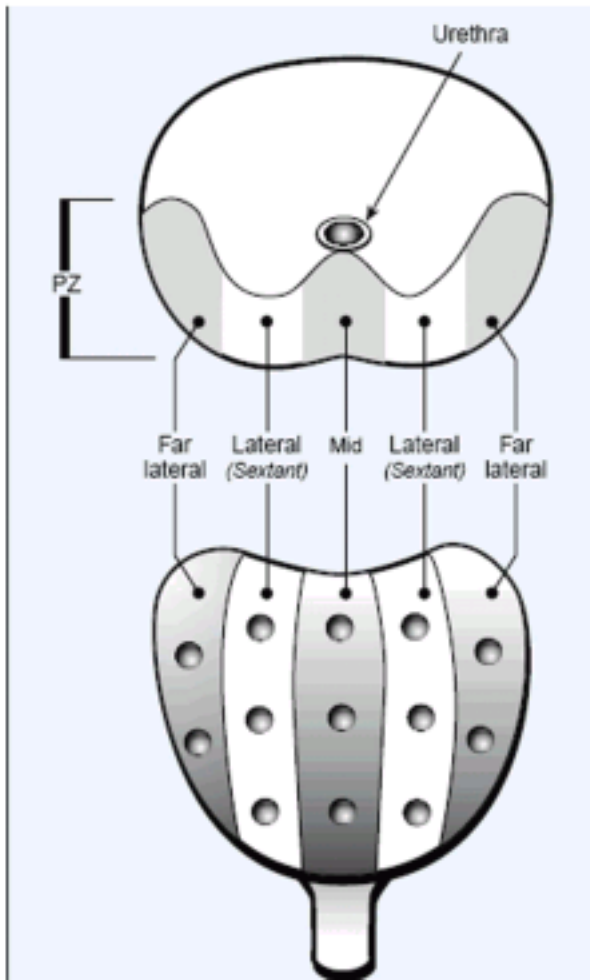
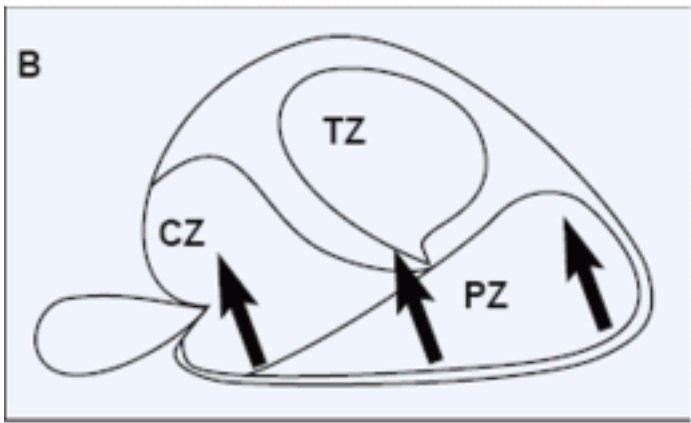
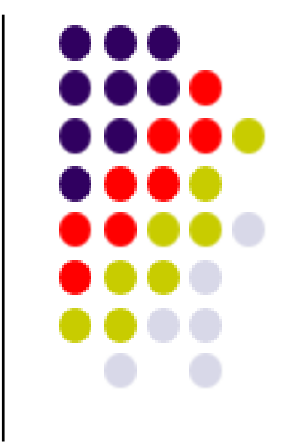
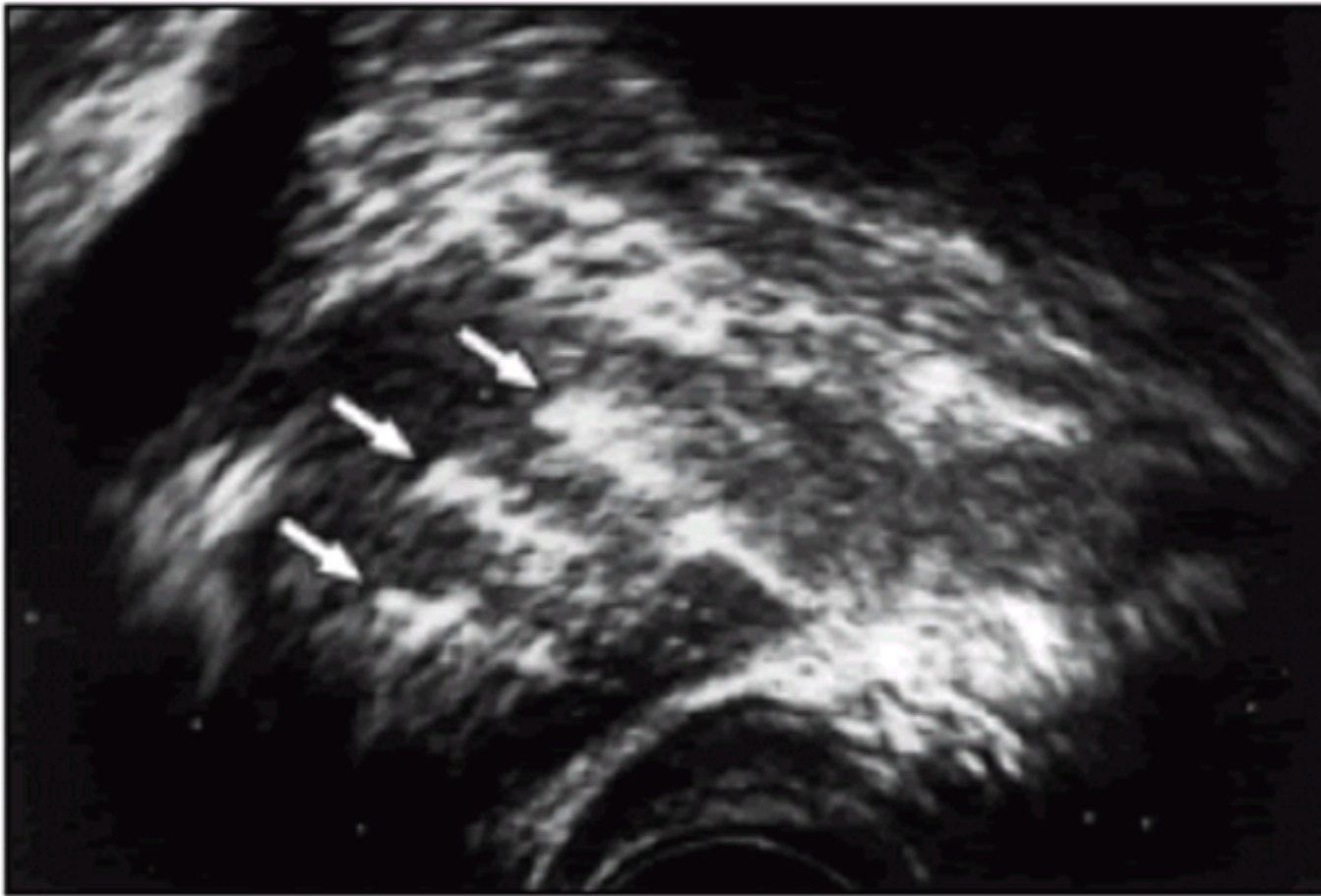
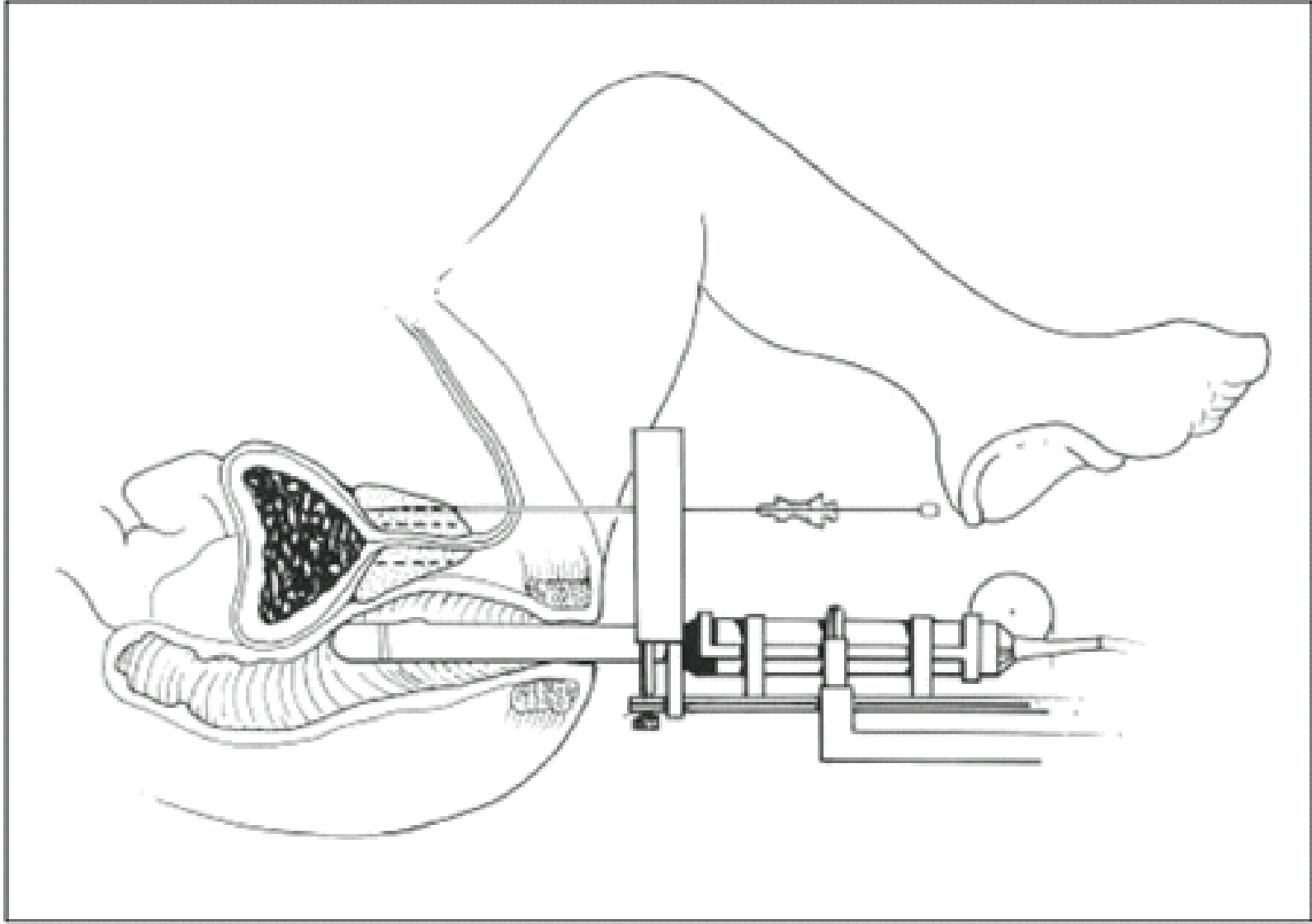
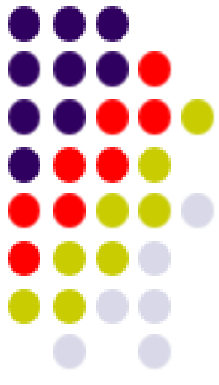
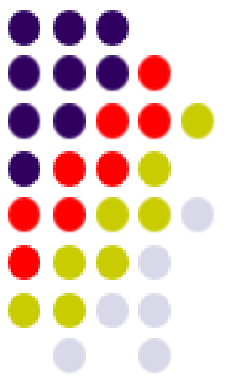


Figure 2. Sagittal view, transrectal prostate biopsy









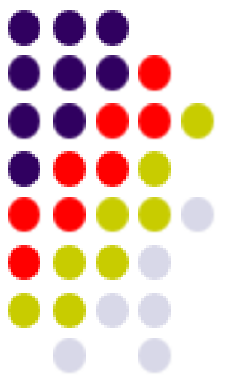
Diagnosi:

biopsia prostatica: i limiti

- Ha una specificità del 100%
- La sensibilità non è valutabile, ma simulazioni al computer calcolano che, varia dal 60 al 90%
- Il carcinoma della prostata è multifocale e i noduli sono spesso di piccole dimensioni.
- Complicanze: ematuria, emospermia, proctorragia, prostatite acuta, sindromi vagali.



IMAGING



Imaging: ruolo di stadiazione

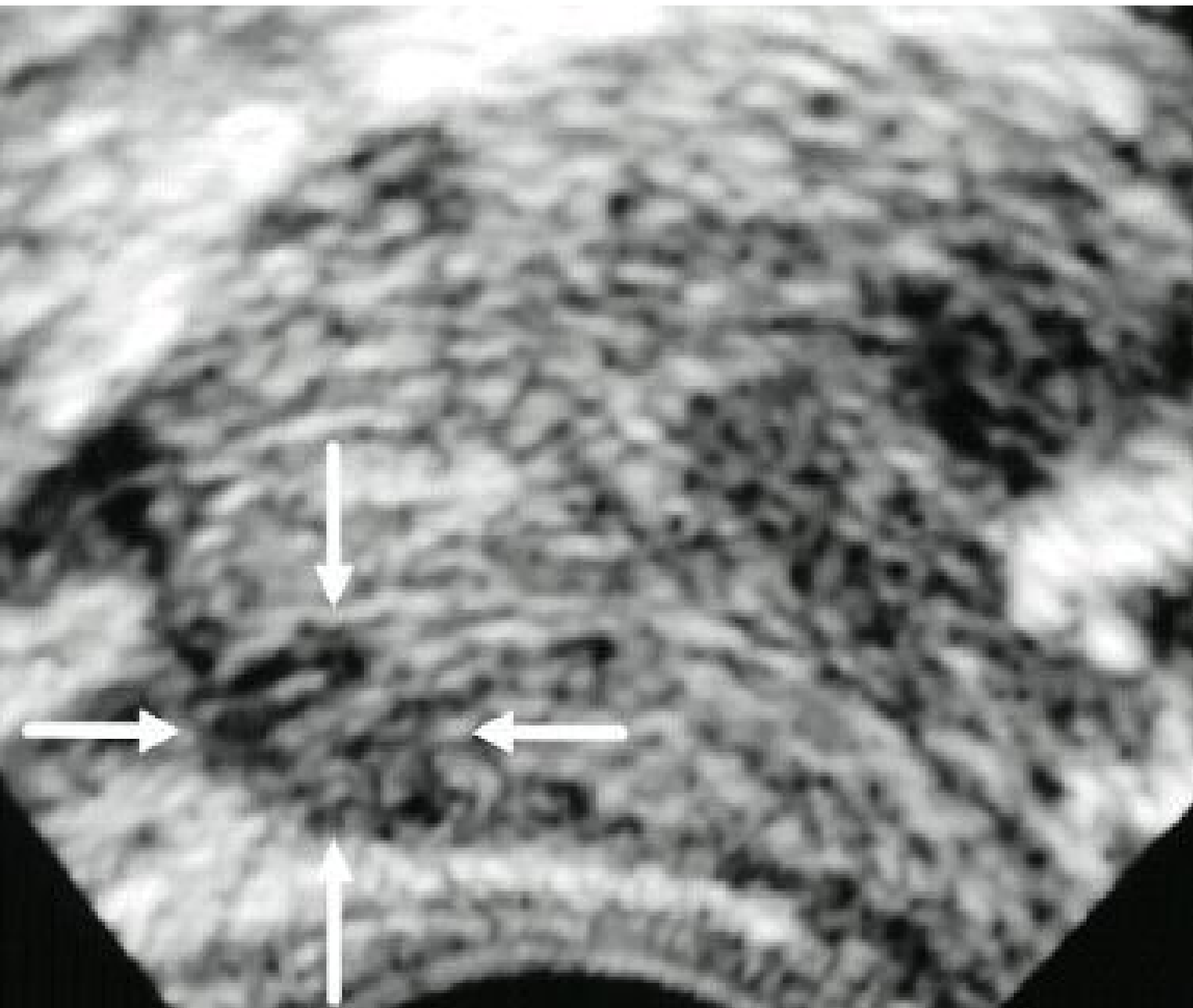
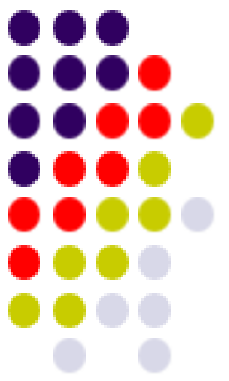
1. Ecografia transrettale
2. Tomografia computerizzata
3. Risonanza Magnetica Nucleare
4. Positron Emission Tomography (PET)
5. Scintigrafia ossea total body

In era post-PSA non hanno alcun ruolo diagnostico.

In caso di malattia avanzata sono di aiuto nella definizione di:

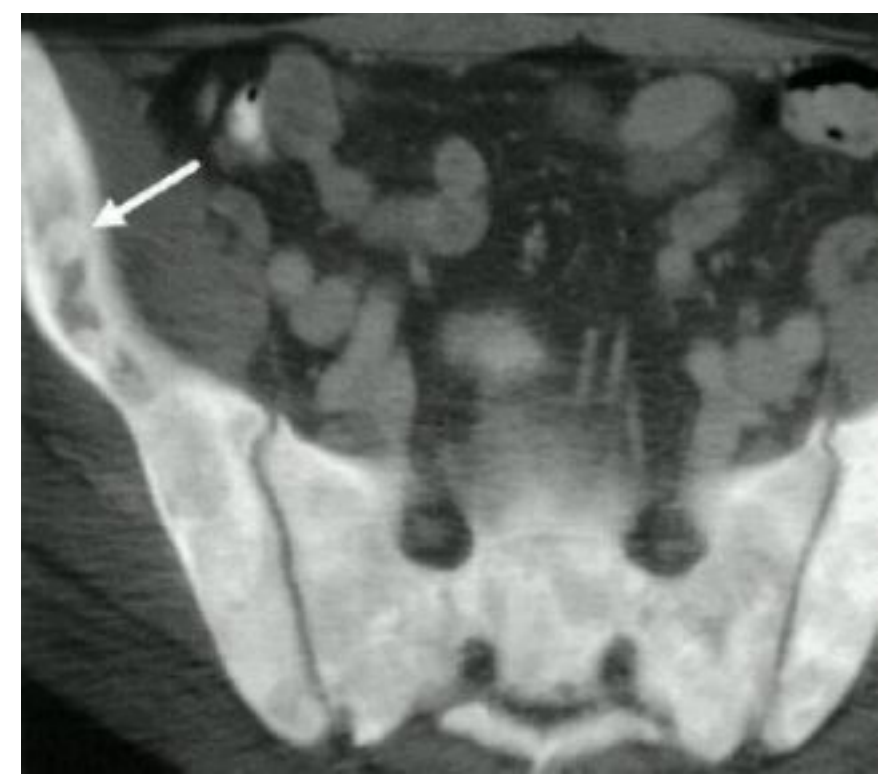
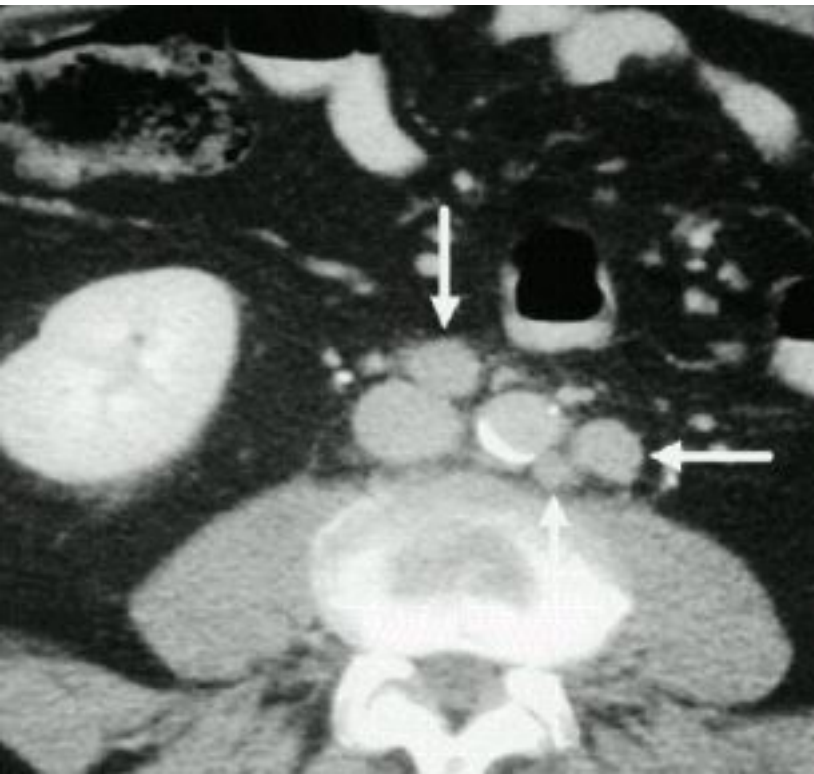
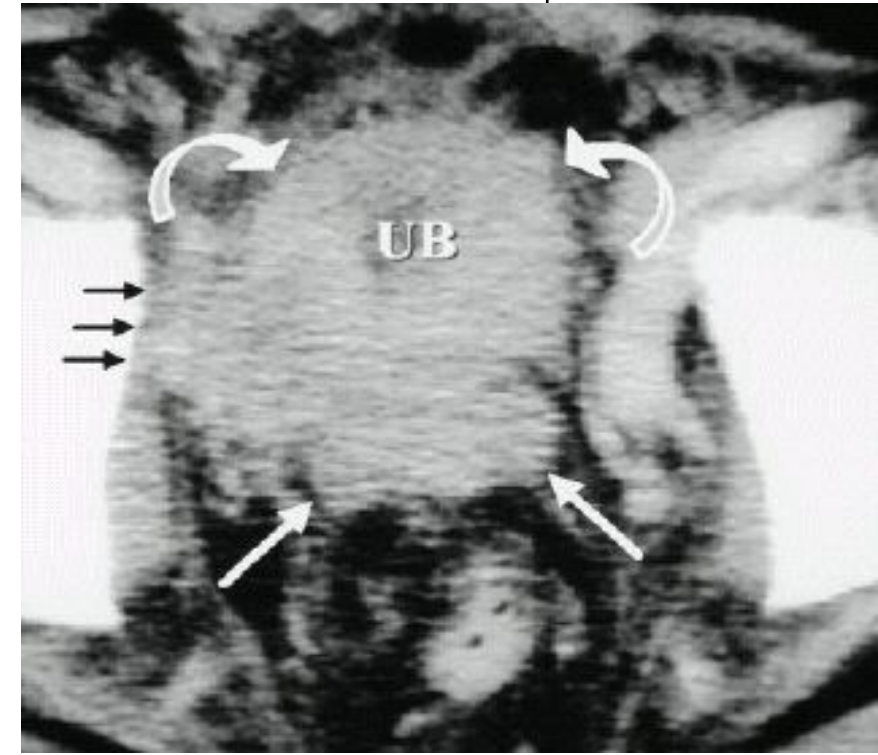
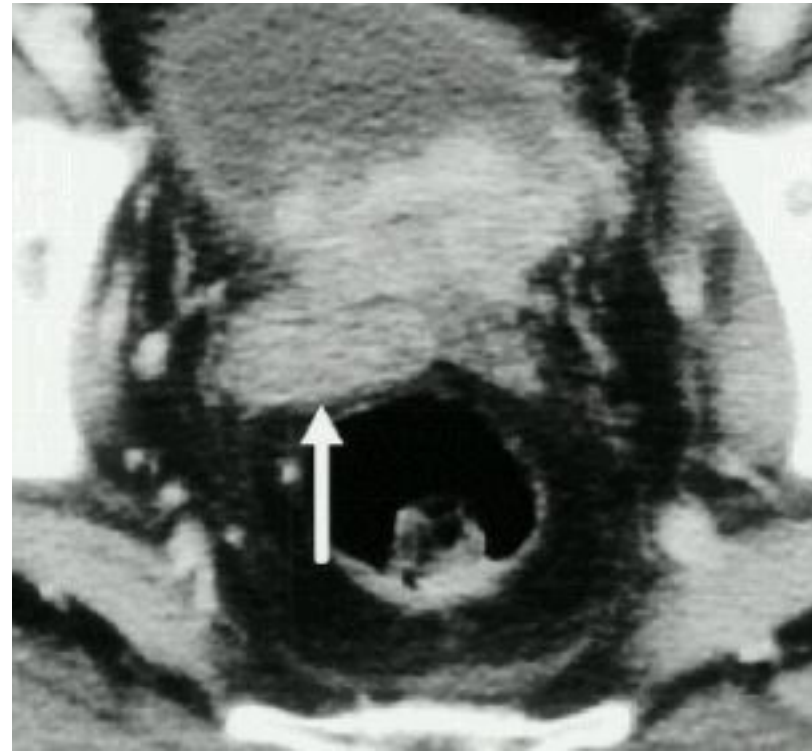
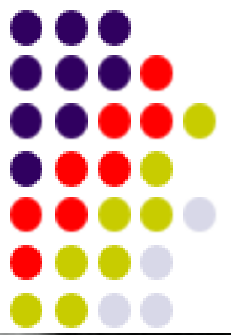
- estensione locale di malattia
- metastasi linfonodali
- metastasi a distanza

Imaging: eco transrettale

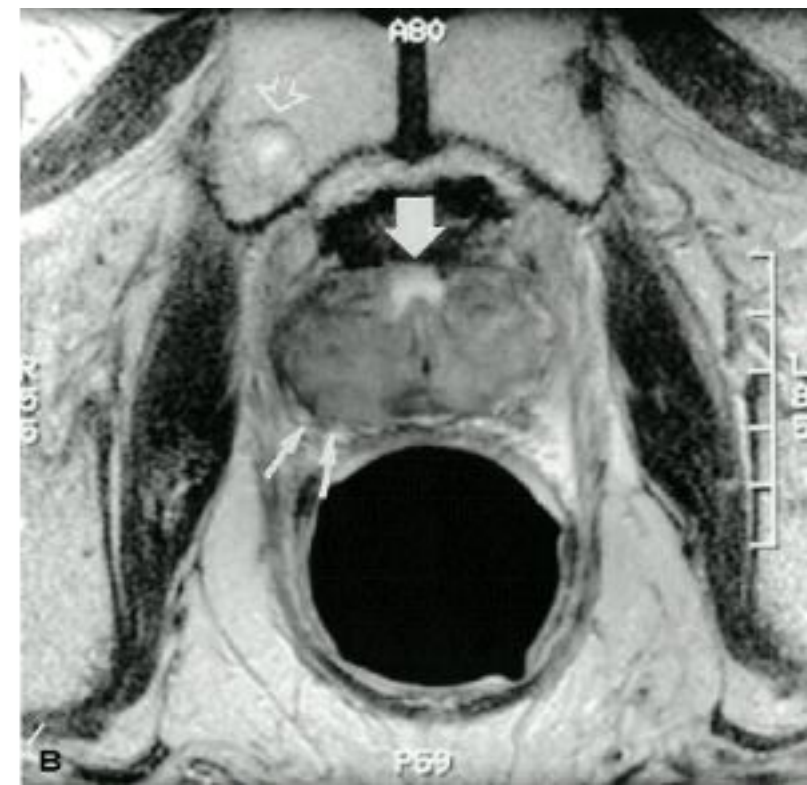
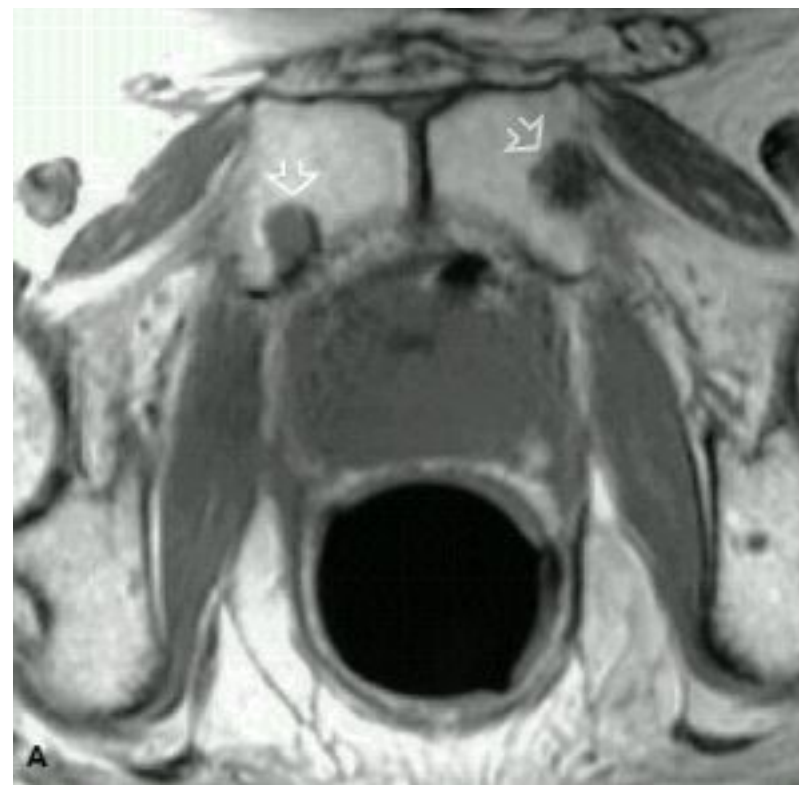
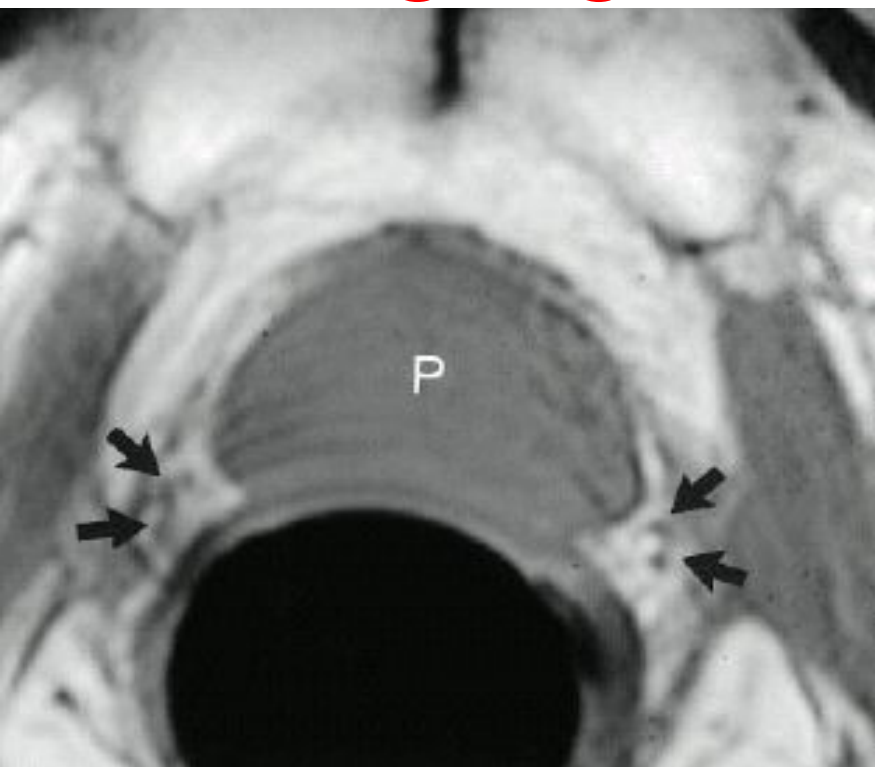
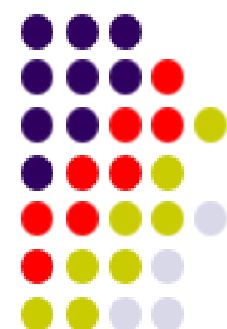


Un nodulo neoplastico viene riconosciuto da una zona ipoecogena. E' altamente aspecifica e non attendibile. Se la zona viene biopsizzata spesso risulta negativa. Non è di per sé indicazione alla biopsia.

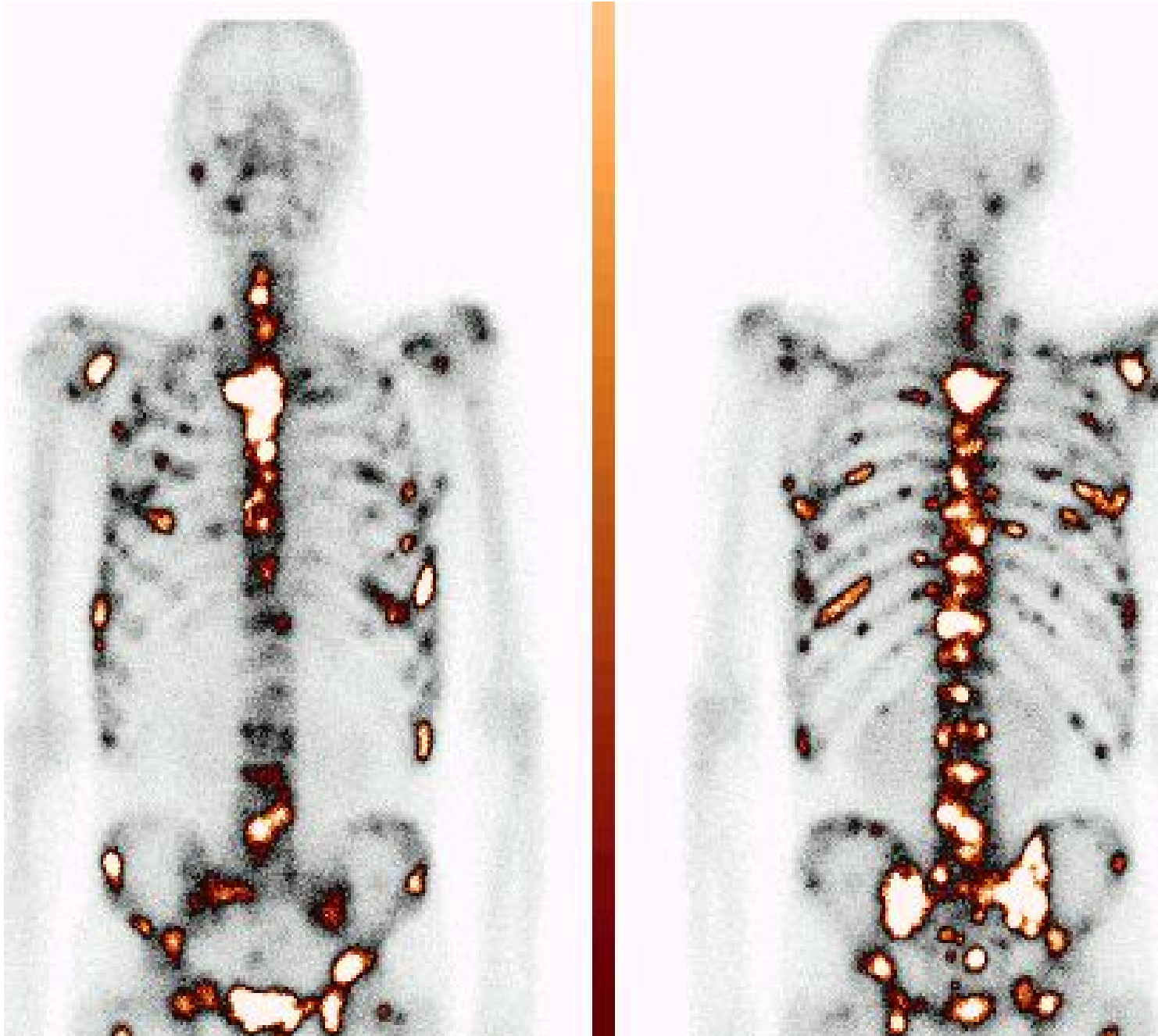
Imaging: T. C.



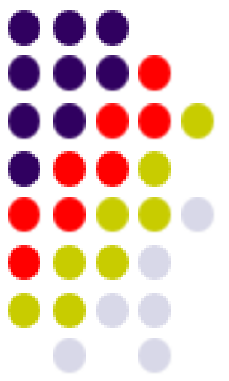
Imaging: R. M. N.



Imaging: scintigrafia ossea Tc 99m



E' fondamentale per la ricerca delle metastasi ossee, che sono la principale manifestazione di malattia sistemica. Diagnosi differenziale con lesioni da osteoporosi, o artrosi, o pregresse fratture



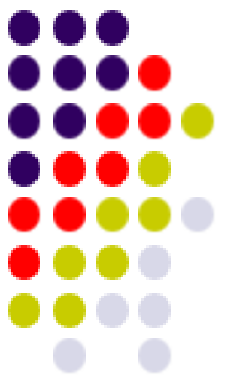
TERAPIA

Terapia: malattia localizzata cT1-3



- Chirurgia → Prostatectomia radicale e linfadenectomia ileo otturatoria
- Radioterapia → Convenzionale → Dose tot 70
Conformazionale → -72 Gy
- Brachiterapia → Impianto di semi radioattivi sotto guida ecografica

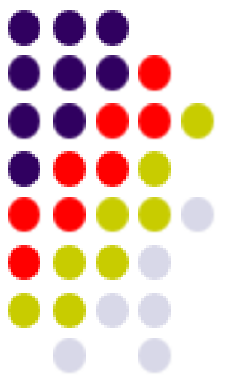
Terapia: malattia avanzata N+, M+



Qualunque trattamento locale è palliativo.

Deprivazione androgenica:

1. Orchiectomia
2. LhRh analoghi
3. Antiandrogeni non steroidei (flutamide e bicalutamide)
4. Antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato)



Terapia: malattia resistente alla castrazione

Dopo un numero variabile di mesi o anni il carcinoma della prostata diventa androgeno insensibile.

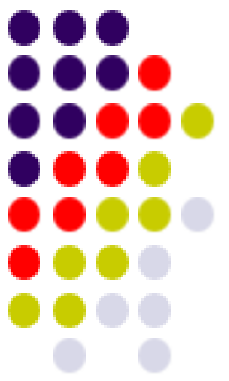
Terapie di seconda linea:

1. Mitoxantrone
2. Docetaxel
3. Estramustina
4. Acido zoledronico (zometa)
5. Terapia sperimentale



SURVIVAL

Sopravvivenza a 10 anni



Malattia localizzata, solo WW	—————→	80%
Malattia localizzata, trattata	—————→	> 90%
Malattia N+	—————→	50-60%
Malattia M+	—————→	2 anni