

Università degli Studi di Foggia
Clinica Urologica e Centro Trapianti di Rene

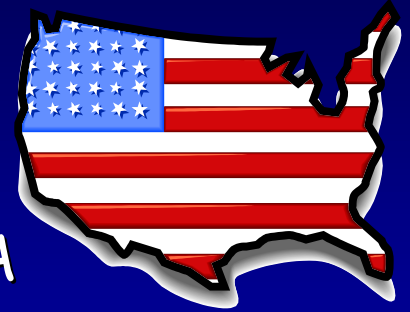
IL CARCINOMA DELLA PROSTATA


Carcinoma prostatico

- Patologia dell'età avanzata
- Destinata ad avere un ruolo molto importante per la quota di anziani nella popolazione



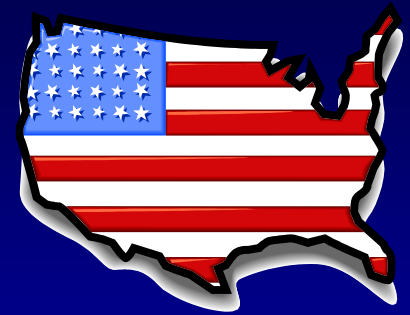
Incidenza




- NEOPLASIA PIÙ DIFFUSA NEGLI USA
- SECONDA CAUSA DI MORTE PER CANCRO
- 230,100 CASI/ANNO
- INCIDENCE RATE  2% ANNO DAL 1995



Mortalita'



- 29,000 DECESSI / ANNO
- 1 DECESSO / 5 NUOVI CASI per anno
- 16% RISCHIO DI PCA 3,6% DECESSI PER PCA
- MORTALITY RATE  4% ANNO DAL 1994

Fattori di rischio generici per ca prostatico

- Età
 - Fattori sessuali
 - Esposizioni occupazionali
 - Cadmio - Miniere di carbone -
Gomma - Tipografie
 - Situazione socio-economica
 - Fattori razziali
 - Fattori ormonali

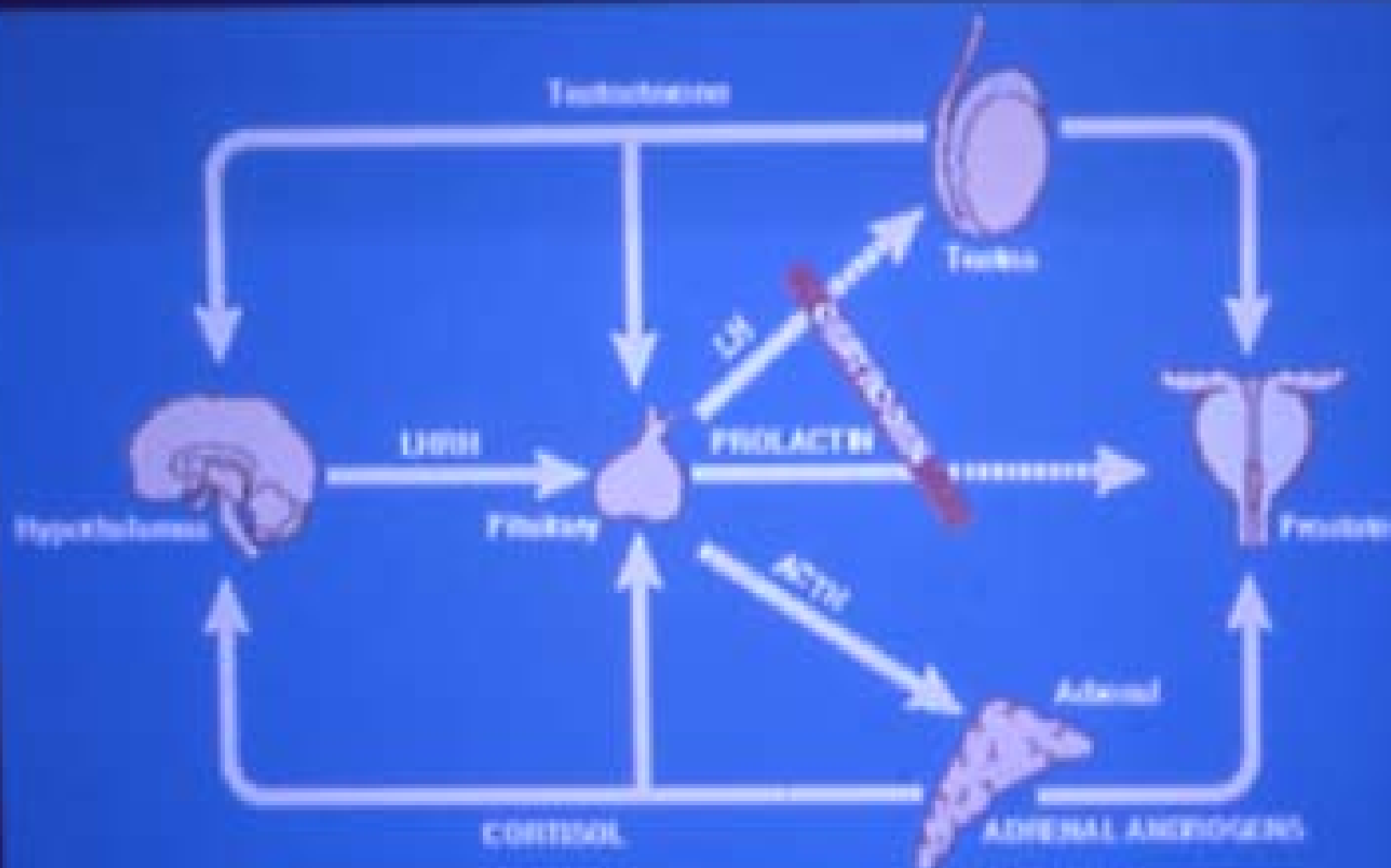
Carcinoma prostatico

Androgeni

La prostata è una ghiandola androgeno-dipendente il cui sviluppo e crescita sono regolati dal testosterone

La determinazione della concentrazione degli ormoni steroidei e polipeptidici del plasma nei pazienti affetti da carcinoma prostatico **non** ha evidenziato alterazioni

Hypothalamo-pituitary axis and the prostate





BIOLOGIA DEL PCa

"The slow growing cancer"

10 anni per progredire dalla forma
localizzata a quella metastatica



Rosen et al urology 1995



STORIA NATURALE

30% CISTOPROSTATECTOMIE

- Montironi et al. Human Path. 2005

42% AUTOPSIE DI UOMINI > 50 ANNI

- 10-25% di questi cancri diventano clinicamente evidenti
- 20-25% dei pazienti con diagnosi clinica di PCa muoiono a causa del cancro



Caratteristiche patologiche e prognosi del tumore prostatico

Ohori et al J Urol 1994

- **INDOLENT** : < 0,5 gm, confined, no poorly differentiated elements
- **CURABLE** : > 0,5 gm, confined and/or poorly differentiated elements
- **ADVANCED** : high grade (gleason sum 7-10), extracapsular extension, s.v. invasion

**CLINICALLY
THREATING**

Il carcinoma prostatico oggi

Sintomatologia

- Silente
- Disturbi "prostatici"
 - Irritativi
 - Pollachiuria
 - Stranguria
 - Nicturia
 - Ostruttivi

Il carcinoma prostatico oggi

Diagnosi

- Esplorazione digito-rettale
- Marcatori biologici (PSA, PAP)
- Ecografia prostatica trans-rettale (TRUS)
- Biopsia

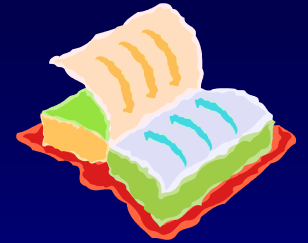


Diagnosi precoce = Screening





SCREENING



“Lo screening per una determinata patologia e' definito come l'esecuzione di esami diagnostici in una popolazione asintomatica, generale o pre-definita, al fine di verificare se i membri della stessa siano portatori di una particolare patologia”

“End point dello screening e' la riduzione della mortalita' cancro correlata e non la identificazione di un maggior numero di tumori”

“Lo screening non e' necessariamente eseguito a livello istituzionale ma puo' anche essere messo in atto individualmente nella quotidiana pratica clinica da ognuno di noi ”

Diagnosi precoce e fattori predittivi del comportamento del cancro della prostata



Gli effetti dello screening per PCa La migrazione dello stadio

Localizzati

Avanzati

68%

1983

32%

90%

2003

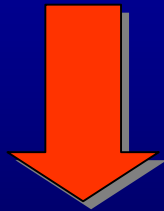
10%

SCREENING



METODOLOGIA

- DRE → Non rileva 40% PCa curabile
- PSA → Non rileva 25% PCa curabile
- DRE + PSA (cdr 78%) **Consigliabile**



Catalona WJ, J Urol 1994

SCREENING ENDPOINT = MIGLIORE SELEZIONE
PER BIOPSIA PROSTATICA

Esplorazione rettale



Carcinoma prostatico

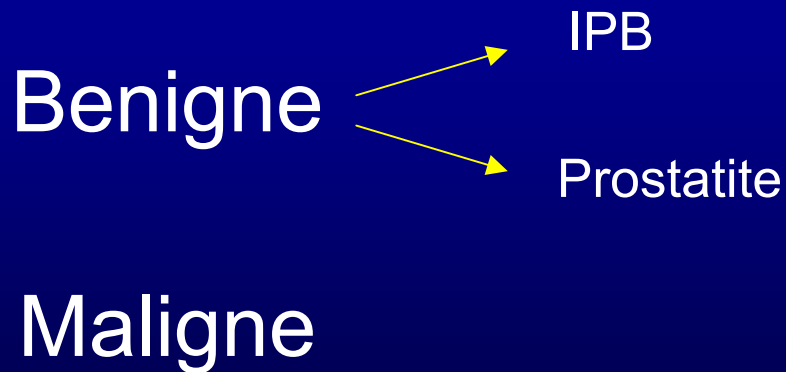
Diagnosi precoce

PSA

Esami umorali

Antigene prostatico specifico (PSA)

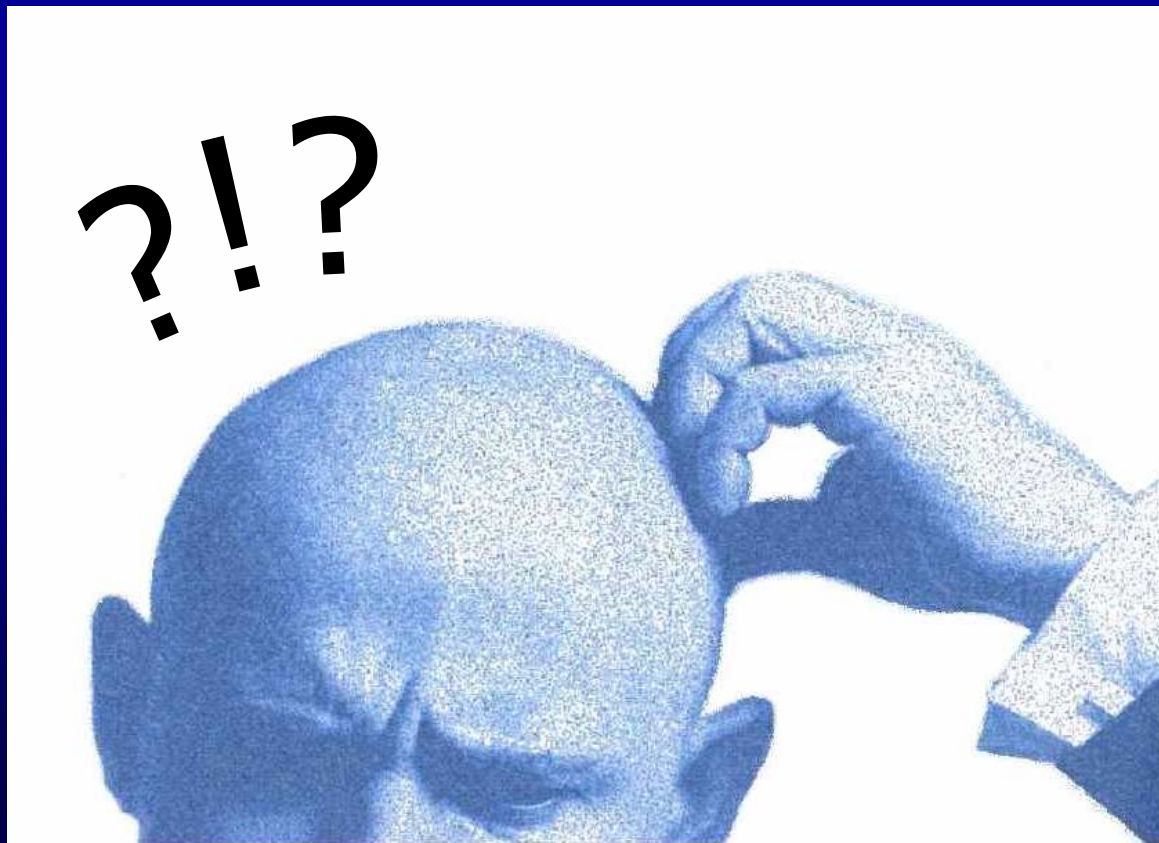
Valori elevati si riscontrano solo nelle
patologie prostatiche



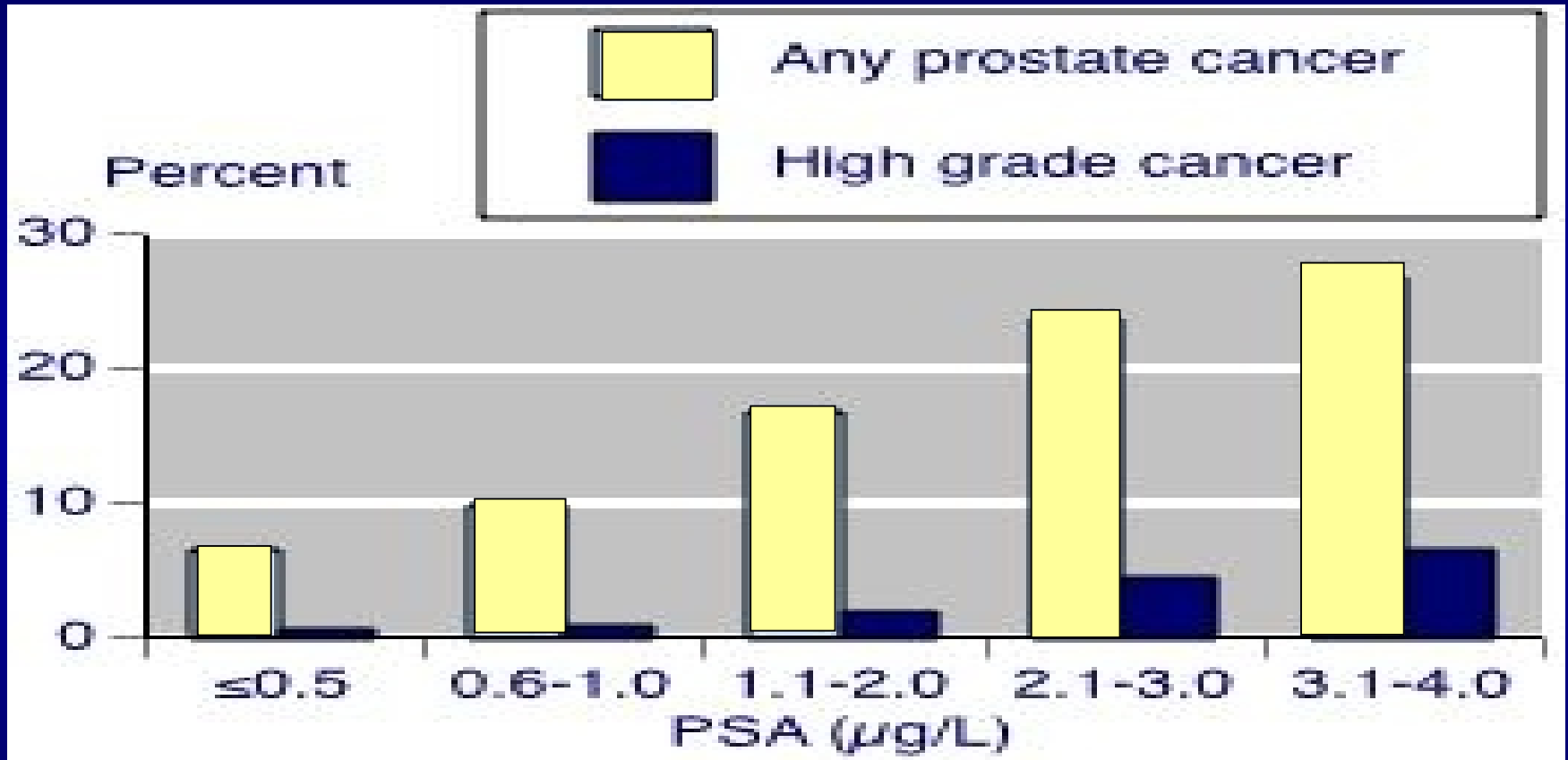
PSA and Prostate Cancer

PSA	Number	Cancer	HG Cancer
≤ 0.5	486	6.6%	0.83%
0.6-1.0	791	10.1%	1%
1.1-2.0	998	17%	2.1%
2.1-3.0	482	23.9%	4.6%
3.1-4.0	193	26.9%	6.7%
Total	2950	15.2%	2.26%

Il problema del cut-off: possiamo fidarci di 4 ng/mL?



Prevalenza del PCa in PSA < 4 ng/ml



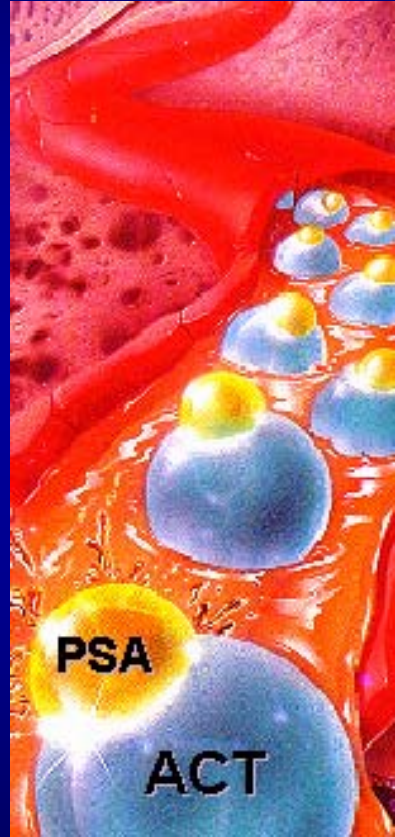
Thompson IM et al., N Engl J Med 2004
Thompson IM et al., Jama 2005



PSA Libero



BPH



Ca-P

L'85-90% del PSA Tot.
è complessato all' α -1-
antichimotripsina (ACT)

Rapporto
F/T



Cut-off: 0,15 ?

PROBABILITA' DI CANCRO IN BASE AL PSA ED AL PSA FREE/TOTAL

PSA(ng/ml)	% DI CANCRO	% FREE	% DI CANCRO
2	1	0-10	56
2-4	15	10-45	28
4-10	25	15-20	20
> 10	> 50	20-25	16

BRAWER MK et al., CANCER J CLIN 1999

PSAD

Rapporto tra PSA sierico e volume prostatico
misurato ecograficamente

Rischio di carcinoma prostatico

PSAD < 0.01 = 5%

PSAD tra 0.1 e 0.15 = 15%

PSAD > 0.15 = 25%

Benson MC et al., J Urol 1992
Bazinet M et al., Urology 1995

PSA Velocity *(PSAV)



PSA iniziale < 4 ng/ml + Incremento
annuale
del PSA > 0.75 ng/ml

o

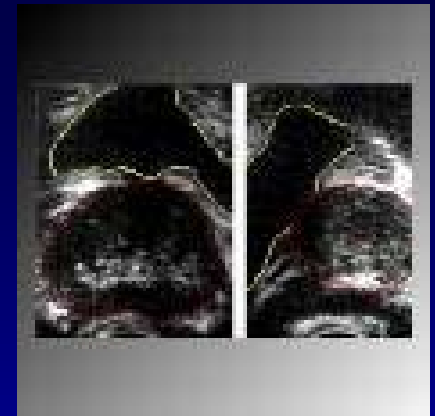
PSA iniziale > 4 ng/ml + Incremento
annuale
del PSA > 0.4 ng/ml

Carter HB et al., JAMA 1992

* Per ottenere max beneficio da uso del PSAV si raccomanda eseguire almeno 3 misurazioni ad intervalli di 1,7-2 anni



TRUS



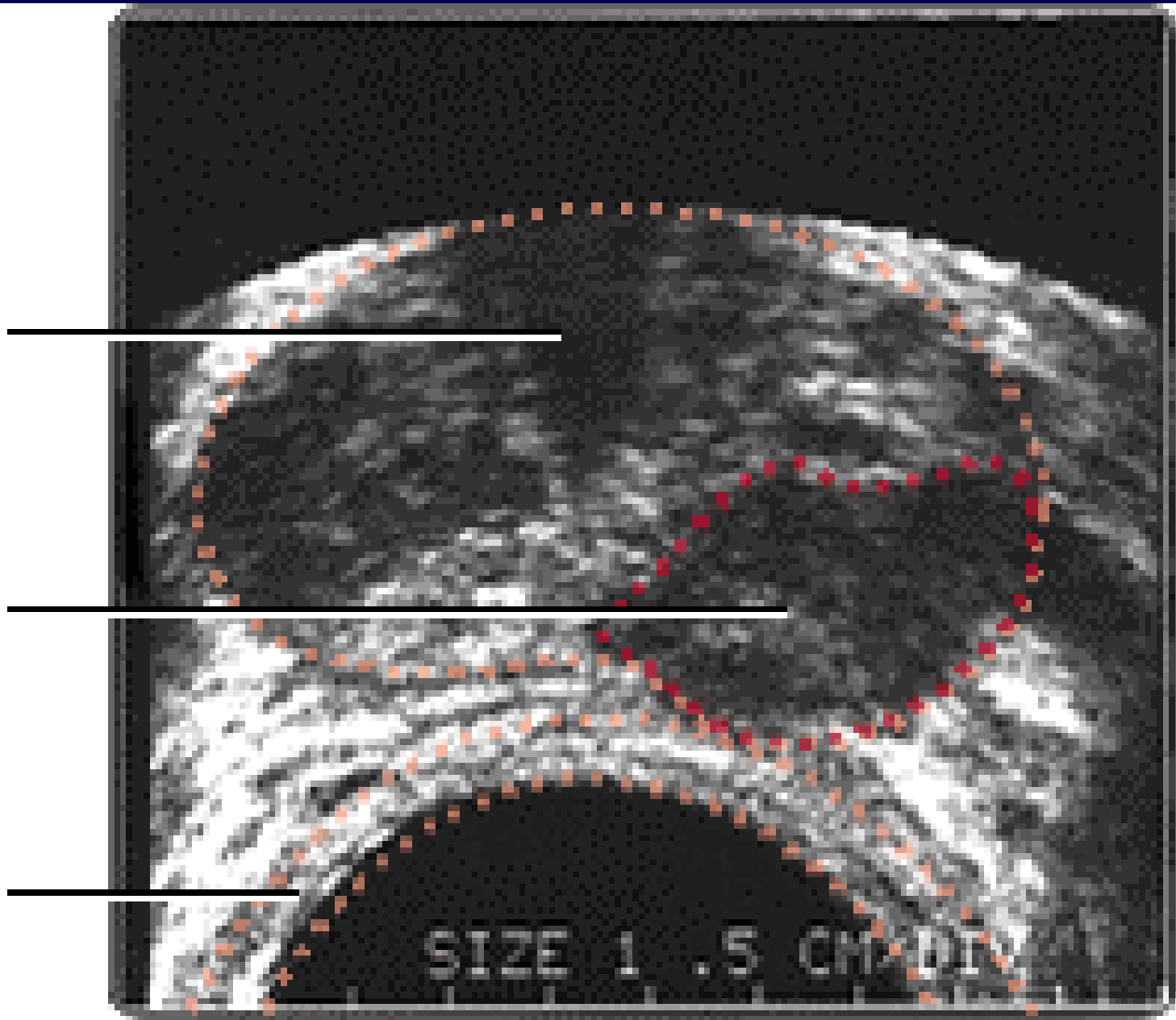
- IS EXTREMELY USEFUL FOR GUIDING NEEDLE BIOPSES OF THE PROSTATE
- DOES NOT REFLECT PRESENCE, LOCATION, SIZE, OR EXTENT OF CANCER (65% of CaP \oplus \longrightarrow PREVIOUS TRUS \ominus)
- ACCURACY \leq DRE

Greene DR et. al., Campbells Urology 1992
Rifkin MD. et al., N Engl J Med 1992
Wolf JS et al., BJU 1992

Prostate

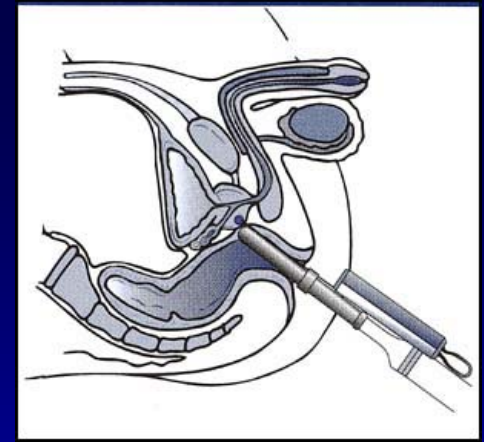
Cancer

Rectum





BIOPSIA PROSTATICA



- Incremento del numero dei cores = Incremento del detection rate

Coogan CL et al., BJU 2005

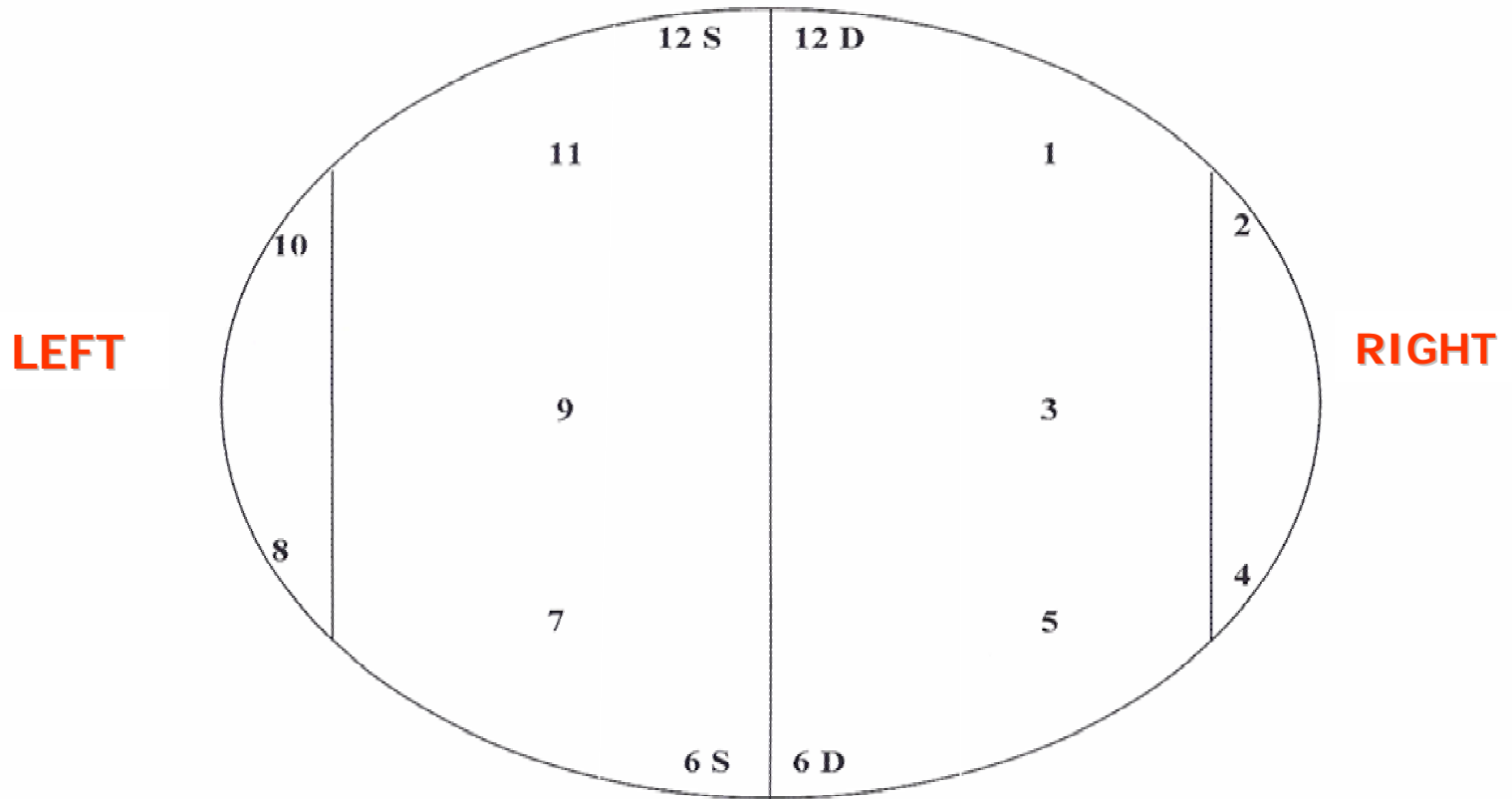
- Complicanze
 - Incremento del numero dei cores non aumenta l'incidenza di complicanze

Berger AP et al., J Urol 2004

- Compliance
 - Anestesia locale (Ketorolac, Neomicina, Fluocinolone acetone, Lidocaina)

NOSTRO SCHEMA 14 BIOPSIE

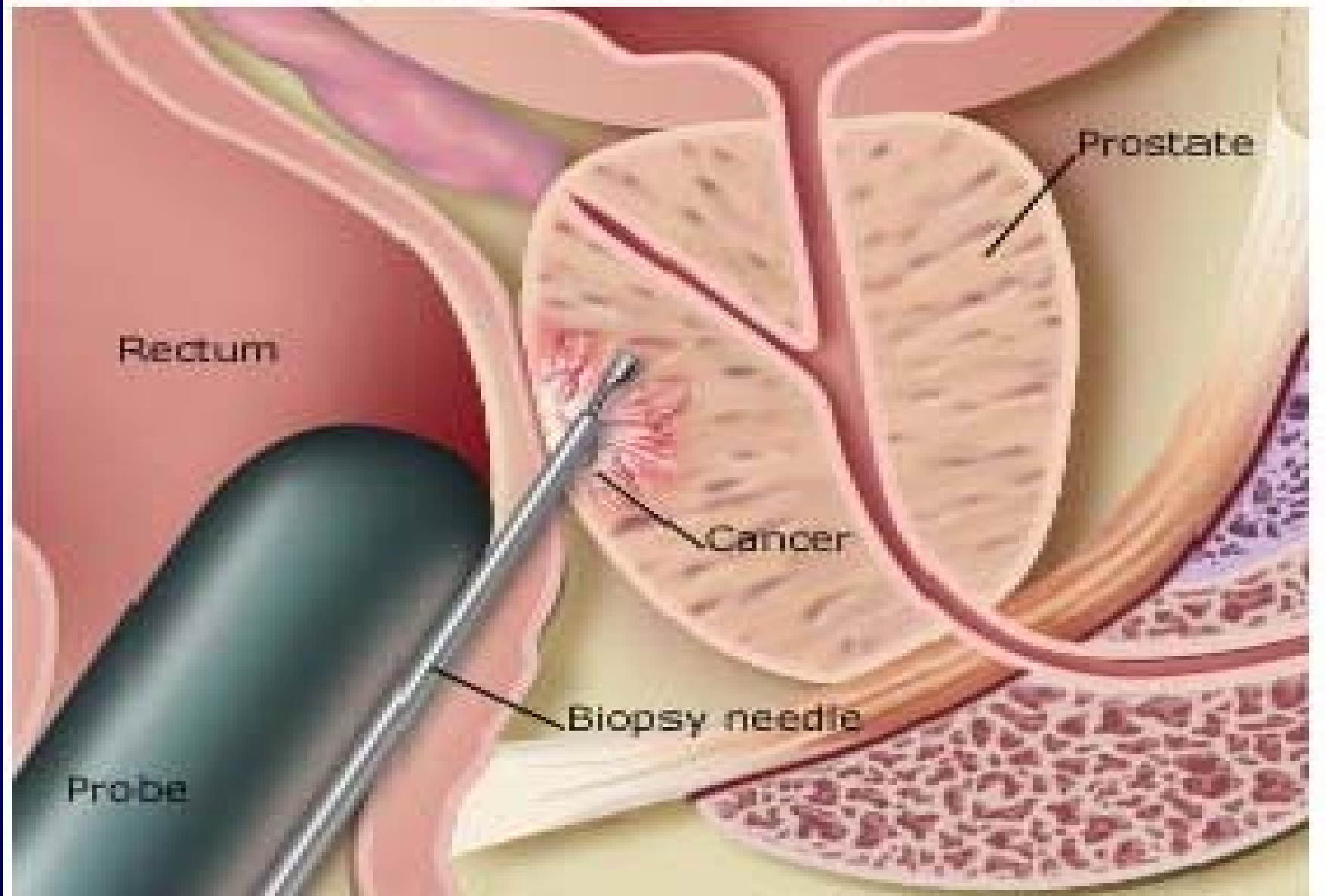
BASE



APEX

**LOCALIZZAZIONE E QUANTIFICAZIONE
DELLA MALATTIA**

BIOPSIA PROSTATICA



Il carcinoma prostatico oggi

Esami Strumentali di Stadiazione

- Rx torace in duplice proiezione
- TC addomino-pelvica con lastre urografiche
 - RM
 - Scintigrafia ossea

RX TORACE





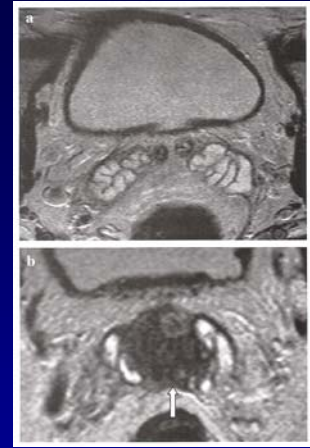
TC



**PERDE DI SENSIBILITA' E SPECIFICITA'
NEL LOCALIZZARE UN'ESTENSIONE
TUMORALE EXTRAPROSTATICA**



RM



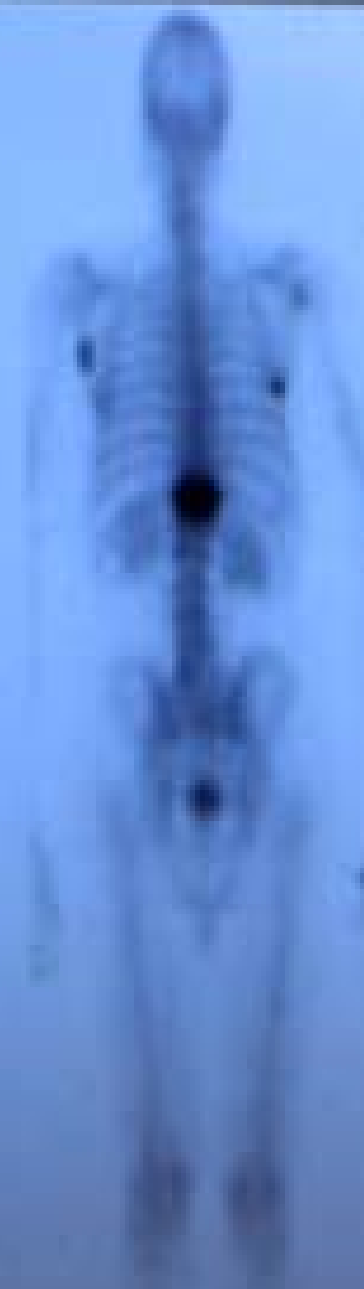
PROVEDE A DARE MAGGIORI
INFORMAZIONI CIRCA LA SEDE E LE
DIMENSIONI DELLA NEOPLASIA
RISPETTO ALLA RM E ALLA TRUS MA
NON INDIVIDUA ESTENSIONI
EXTRACAPSULARI

HRICAK H et al., Radiology, 1994

Scintigrafia ossea

Metodica fondamentale per evidenziare la presenza di metastasi ossee

Il 23% dei pazienti con radiografie dello scheletro nella norma presenta metastasi alla scintigrafia.



TOROXBLPD. 11

SCINT. SKELETO
99mTc-MDP
0201 1984



CLASSIFICAZIONE TNM

Prostata

T1: non palpabile né visibile

T1a: $\leq 5\%$

T1b: $> 5\%$

T1c: agobiopsia

T2: confinato alla prostata

T2a: un solo lobo

T2b: entrambi i lobi

T3: supera la capsula prostatica

T3a: extracapsuale

T3b: invade vescichetta (e) seminale (i)

T4: fisso o invade le strutture adiacenti

N1: linfonodo (i) regionale (i)

M1a: linfonodo (i) non regionale (i)

M1b: osso (a)

M1c: altra (e) sede (i)

Gleason score

Gleason 1: Tumore composto da noduli di ghiandole ben delimitati, strettamente ravvicinate, uniformi, singole e separate l'una dall'altra.

Gleason 2: Tumore ancora abbastanza circoscritto, ma con eventuale minima estensione delle ghiandole neoplastiche alla periferia del nodulo tumorale, nel tessuto prostatico non-neoplastico.

Gleason 3: Tumore che infiltra il tessuto prostatico non-tumorale; le ghiandole presentano notevole variabilità di forma e dimensione.

Gleason 4: Ghiandole tumorali con contorni mal definiti e fuse fra loro; possono essere presenti ghiandole cribriformi con bordi irregolari.

Gleason 5: Tumore che non presenta differenziazione ghiandolare, ma è composto da cordoni solidi o da singole cellule.

Il patologo descrive sul preparato istologico i due pattern più frequenti che vede e quindi la somma è relativa ai due pattern, si andrà perciò da un minimo di 2 ad un massimo di 10.

GLEASON

2 - 4

ben differenziato

5 - 7

mediamente differenziato

8 - 10

scarsamente differenziato

Il normogramma di Partin combina 4 fattori indipendenti tra loro: T stage clinico, Biopsia, Gleason grade e PSA

PSA	Gleason score	Per cent correlation of clinical to pathological stage		
		cT1c	cT2a	cT2b
0–4.0 ng/ml	2–6	78–89	64–81	52–72
	7	63	47	34
	8–10	52	36	24
4.1–10 ng/ml	2–6	67–83	51–71	43–66
	7	49	33	22
	8–10	37	23	14
10.1–20 ng/ml	2–6	55–75	38–60	26–48
	7	35	22	13
	8–10	23	14	7
>20 ng/ml	2–6	35–58	22–41	13–29
	7	18	10	5
	8–10	10	5	3



PROSTATE CANCER

PATIENT-RELATED FACTORS

- Life expectancy (Age, Comorbidity)
- Probability of metastases/death from CaP over time if untreated
- Patient preference/physician preference

DISEASE-RELATED FACTORS

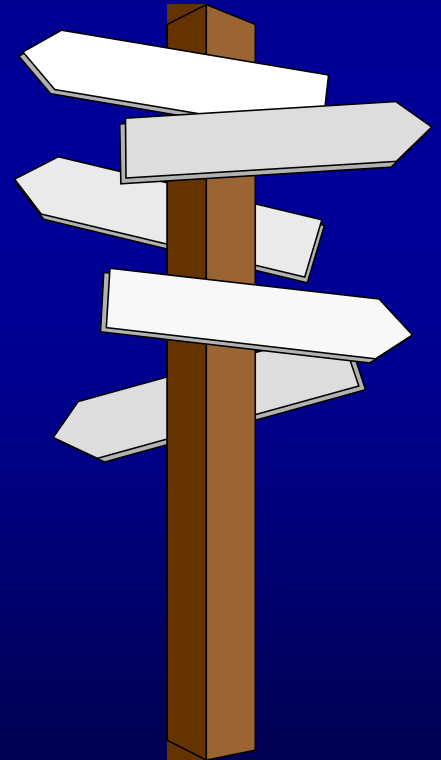
- PSA,
- Gleason Score
- Clinical Staging



PROSTATE CANCER

OPZIONI DI TRATTAMENTO

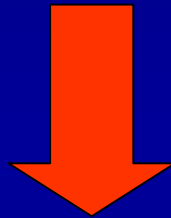
- Attesa
- Prostatectomia radicale
- Radioterapia esterna
- Brachiterapia
- Crioterapia
- Terapia ormonale
- Trattamento multimodale





LOCALISED PROSTATE CANCER

Watchful Waiting



- <10 yrs life expectancy
- cT1-cT2 WELL-MODERATELY DIFFERENTIATED
- PTS DO NOT ACCEPT TREATMENT-RELATED COMPLICATIONS

NO INTERVENTION IF PSA DOUBLING TIME > 2 YRS OR NO GRADE INCREASE ON REPEAT BIOPSIES

Carcinoma della prostata

Ruolo della chirurgia

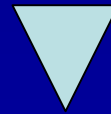
Negli ultimi anni si sta assistendo ad un'ampia revisione dei criteri di indicazione alla prostatectomia radicale, da un lato grazie alle nuove acquisizioni sullo staging e sul grading



PROSTATE CANCER

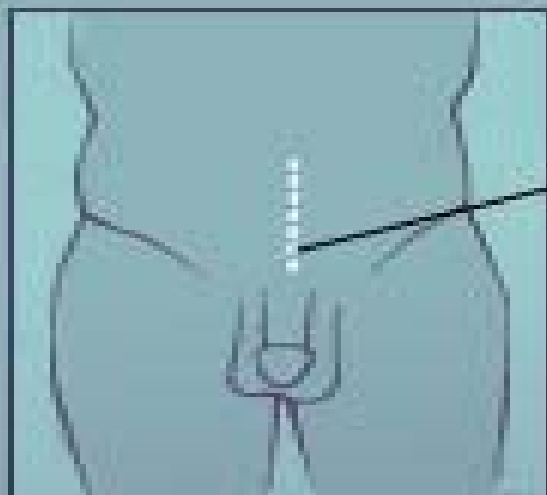
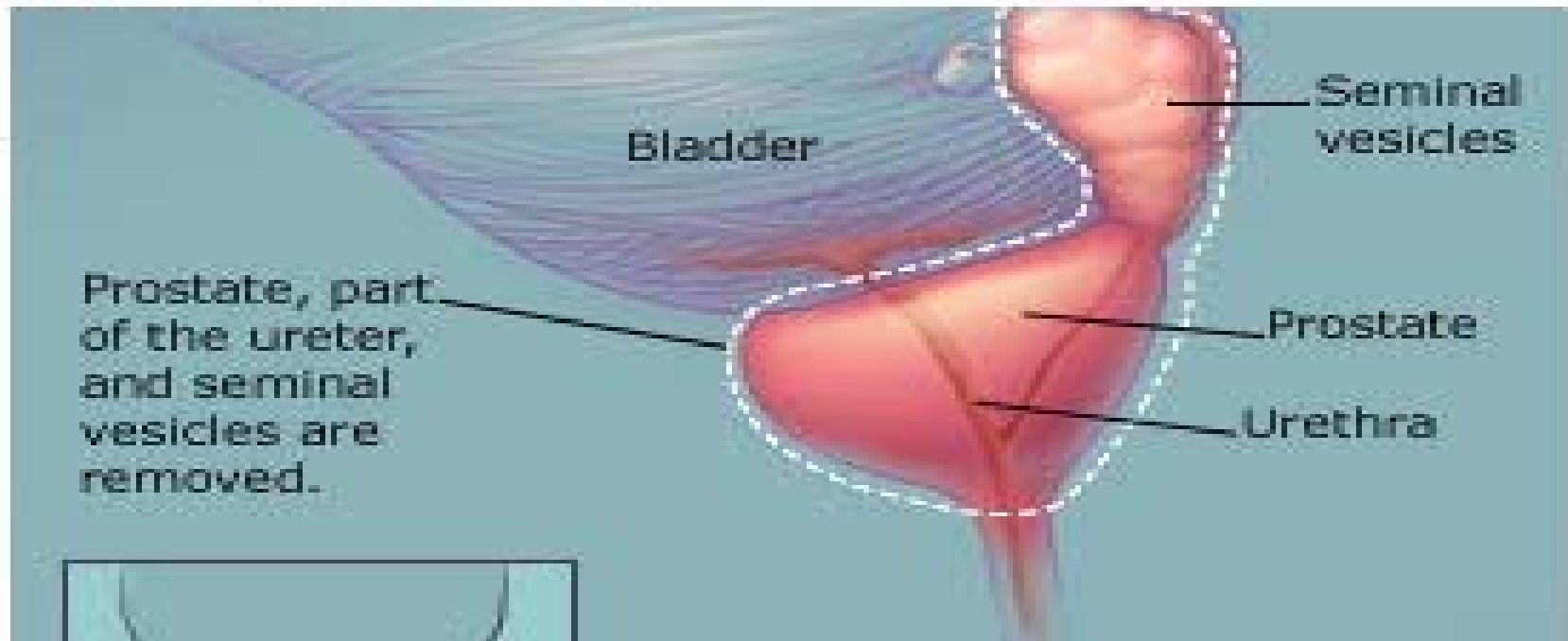
EAU GUIDELINES 2005 *INDICATIONS*

RADICAL PROSTATECTOMY

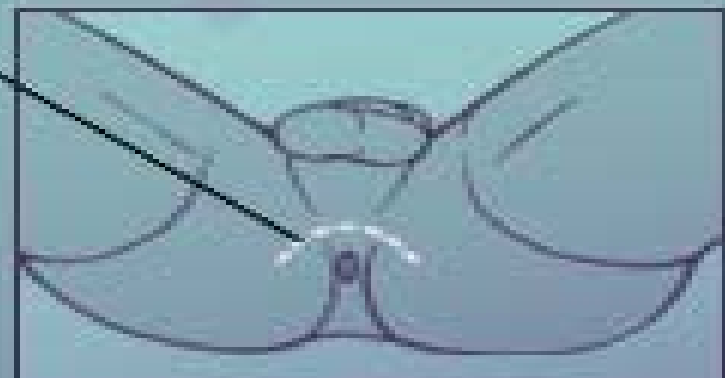


- CLINICALLY LOCALISED CANCER (cT1-T2, N0 or Nx, M0 or Mx)*
- ACCEPT TREATMENT-RELATED COMPLICATIONS*
- LIFE EXPECTANCY OF 10 OR MORE YEARS*

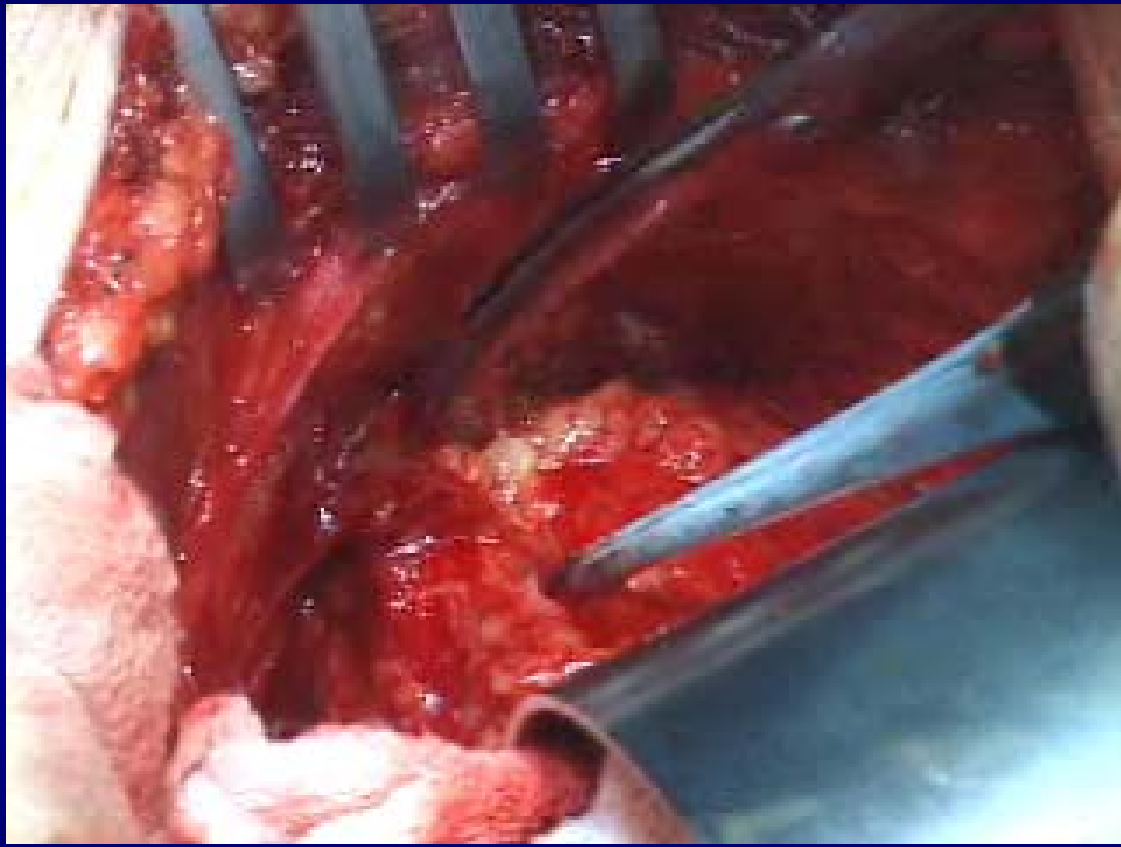
PROSTATECTOMIA RADICALE



Retropubic approach



Perineal approach





CHANCE OF CURE AFTER RRP



- Resezione completa del tumore con margini chirurgici negativi
- PSA non significativo dopo intervento

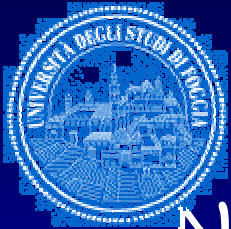


81% DFS for 15 yrs or more

Cancer-control probabilities at 5, 10, and 15 years after radical prostatectomy

Parameter	Probability (95% CI)		
	5 Years	10 Years	15 Years
Clinical stage (TNM, 2002)			
T1ab	89 (82–96)	86 (78–94)	86 (78–94)
T1c	92 (89–95)	92 (89–95)	92 (89–95)
T2a	89 (86–92)	87 (83–91)	87 (83–91)
T2b	72 (66–78)	66 (59–73)	66 (59–73)
T2c	70 (65–75)	60 (54–67)	56 (49–65)
T3	51 (41–64)	47 (36–62)	
PSA (ng/mL)			
≤4	94 (91–97)	92 (89–96)	90 (84–96)
>4 and <10	89 (87–91)	83 (79–87)	80 (74–87)
≥10 and <20	74 (69–80)	65 (58–73)	65 (58–73)
≥20	48 (39–58)	47 (38–57)	
Biopsy Gleason sum score			
≤6	88 (86–90)	84 (81–87)	83 (80–86)
7	70 (66–75)	64 (58–71)	59 (48–72)
8–10	43 (32–57)	31 (19–51)	
Pathologic stage			
Organ confined	94 (93–96)	91 (89–94)	91 (89–94)
Extracapsular extension	73 (69–78)	67 (62–73)	66 (59–73)
Seminal vesicle invasion	40 (32–50)	32 (24–44)	
Nodal metastasis	23 (15–36)	18 (10–32)	
Specimen Gleason sum score			
≤6	95 (93–96)	91 (88–94)	91 (88–94)
7 (grade 3 + 4)	79 (75–83)	73 (69–78)	69 (61–77)
7 (grade 4 + 3)	60 (53–69)	54 (43–67)	54 (43–67)
8–10	32 (24–44)	24 (15–37)	
Surgical margin			
Negative	86 (84–88)	82 (79–85)	81 (77–84)
Positive	51 (44–59)	42 (34–51)	42 (34–51)

CI = confidence interval; TNM, 2002 = tumor, node, metastasis staging guidelines as of 2002.



PROSTATE CANCER

Neo-Adjuvant hormonal therapy and RRP



- ↓ Positive margins from 41% (r.33-57) to 17% (r.10-32)
- ↓ PSA levels by 96% (r.90-99)
- ↓ Prostate volume by 34% (r.12-52)

BUT

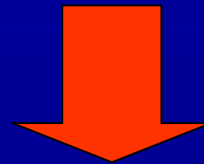
NO IMPROVEMENT IN PROGRESSION FREE SURVIVAL

Soloway J.Urol 154 1995
Nudell Urology 54 1999
Bolla NEJM 337 1997



PROSTATE CANCER

Neo-Adjuvant Chemotherapy
(Docetaxel + Estramustine)



Did not increase complete response rate
over RP alone in high risk pts



PROSTATE CANCER

Laparoscopic radical prostatectomy

- Established approach for organ confined PCa
- Low morbidity profile
- Equivalent cancer control to open approach?

Positive surgical margins

12% (LRP)

10% (RRP)

MSKCC

*Comparable data on long term progression
free survival not available yet*

RRP

Incidenza di malattia extracapsulare



24 - 39%

Complicanze



Emorragie Linfoceli Tromboflebiti

Incontinenza 3 - 10%

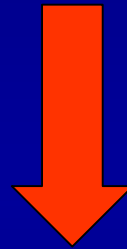
Impotenza 30 - 80%



PROSTATE CANCER

EAU GUIDELINES 2005

RADIOTERAPIA



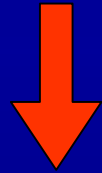
STAGE T1b-T2b

- Aspettativa di vita >10 anni e
- Controindicazioni all'intervento
- 5-10 anni di aspettativa di vita e tumori poco differenziati



PROSTATE CANCER

COMBINATION
NHT + EBRT



Miglior controllo locale rispetto alla sola
EBRT

PROSTATE CANCER

BRACHYTHERAPY



Optimum inclusion criteria

Clinical Stage (T1a-T2a)

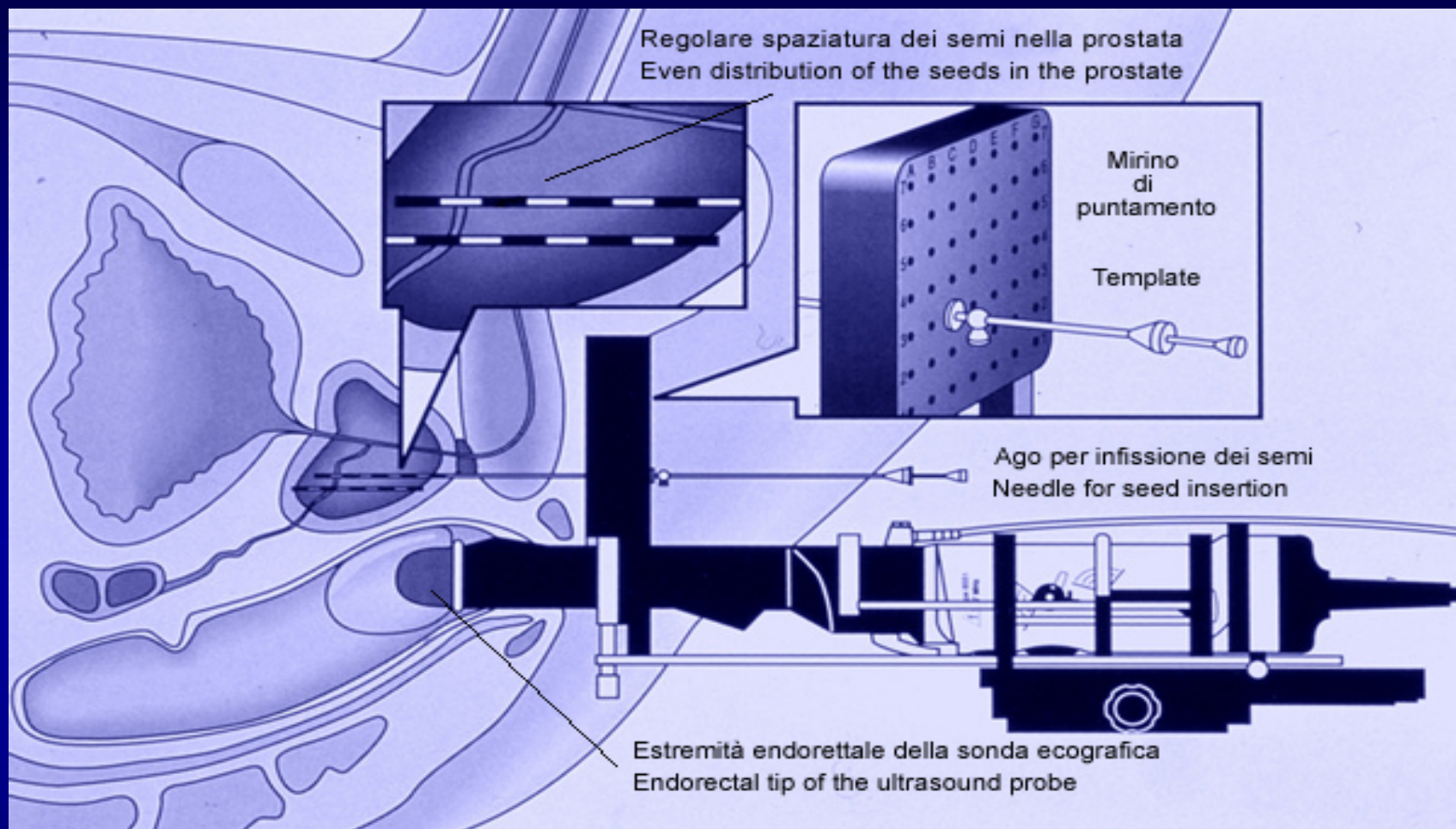
Gleason sum (2-6)

PSA (≤ 10 ng/ml)

Prostate volume (< 60 cm³)

Urine flow rate > 15 ml/sec

AUA symptom score $< 10-12$



Infissione transperineale di semi radioattivi nella prostata controllata mediante ecografia transrettale

Transperineal insertion of radioactive seeds into the prostate under transrectal ultrasound guidance

Indicazioni alla terapia medica

- Carcinoma prostatico localizzato in paziente inoperabile per età o patologie concomitanti
- Carcinoma prostatico localmente avanzato o con metastasi
- Pazienti sottoposti a chirurgia o radioterapia che presentano recidiva di malattia

Tumori localmente avanzati o metastatici

Farmaci anti-androgeni

- Analoghi dell' LHRH
- Antiandrogeni periferici
- Inibitori della 5- α reduttasi

Analoghi LHRH

- Goserelin
- Buserelin
- Leuprolide

Esaurimento funzionale della produzione
ipofisaria di FSH e LH

Formulazioni depot  Somministrazione mensile o bimestrale

Antiandrogeni periferici

- Ciproterone acetato
- Flutamide
- Bicalutamide
- Nilutamide
- Casodex

Inibizione competitiva degli androgeni sul recettore nucleare delle cellule prostatiche

Inibitori della 5 α reduttasi

- Finasteride

Blocco androgenico totale

Analoghi LHRH

+

Antiandrogeni periferici



Flare – up

Analoghi LHRH nelle prime settimane di assunzione favoriscono il rilascio di gonadotropine inasprendo la sintomatologia del ck

Terapia medica nel carcinoma prostatico

Chemioterapia

- Azione citostatica
- Risposte obiettive < 10%
- Sopravvivenza non superiore alla t. ormonale di II linea e/o a terapie di supporto

Carcinoma ormono-resistente

- Estramustina fosfato
- Etoposide
- Vinblastina
- Suramina
- Mitoxantrone
- Docetaxel