

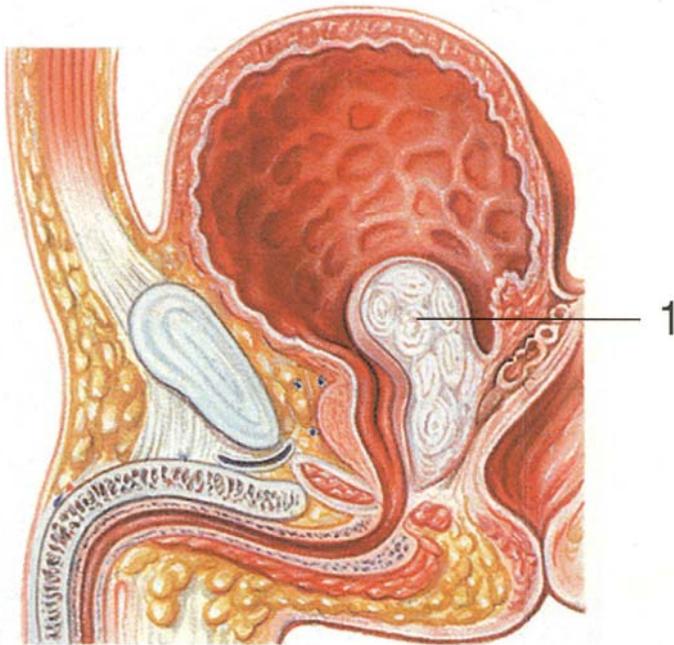
CANCRO DELLA PROSTATA

www.fisiokinesiterapia.biz

EPIDEMIOLOGIA

- 400.000 nuovi casi/anno nel mondo
- quarto tumore per incidenza dopo polmone, stomaco, colon-retto nel mondo ma il secondo dopo quello del polmone nei paesi sviluppati
- in Italia 6300 morti/anno, 11000 nuovi casi/anno

IPERTROFIA PROSTATICA



Il lobo medio ipertrofico forma una sorta di valvola sopra l'orifizio uretrale interno

CARCINOMA PROSTATICO



Estensione del tumore all'interno della vescica urinaria e del retto

EZIOLOGIA

- La patogenesi del carcinoma prostatico rimane in gran parte sconosciuta.
- Non vi è dubbio tuttavia che l'eziologia sia multifattoriale e sia il risultato di una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali con l'età e lo stato ormonale dei soggetti a rischio.

FATTORI DI RISCHIO

- ereditarietà (tre forme di cancro: sporadica, familiare, ereditaria)
- razza (bassa incidenza nei Paesi del Sud-Est asiatico, alta incidenza nella popolazione di colore degli Stati Uniti)
- abitudini alimentari (dieta ricca di proteine e di grassi animali)
- fattori esogeni (ambientali)
- influenza degli ormoni maschili

STORIA NATURALE

Il carcinoma della prostata è una neoplasia che presenta evoluzione difficilmente prevedibile e che differisce da un caso all'altro.

Generalmente è una neoplasia a lenta crescita, con tempo di raddoppiamento di circa 2 anni e con una lunga storia naturale.

La storia naturale è influenzata da fattori quali l'età del paziente, il volume del tumore primitivo, il grading, lo stadio, la presenza di altre patologie.

SINTOMATOLOGIA

- Negli stadi precoci la maggior parte dei pz e' asintomatica
- LUTS (malattia localmente avanzata)
- Anuria ostruttiva o IR (da infiltrazione degli ureteri a livello del trigono o da compressione da LN metastatici)
- Dolori ossei (da secondarismi ossei)
- Parestesie, dolori o deficit motori agli arti inferiori, incontinenza fecale o urinaria (da compressione midollare da metastasi vertebrali)
- Ematuria (<15% dei casi)
- Ritenzione acuta d'urine (raramente)
- Perdita di peso, astenia (10% dei casi)

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CaP

- **Adenocarcinoma NAS**
- **Adenocarcinoma tipo acinare**
- **Carcinoma duttale (endometrioide)**
- **Carcinoma mucinoso**
- **Carcinoma a cellule con castone**
- **Carcinoma neuroendocrino**
- **Carcinoma a piccole cellule (oat-cell)**
- **Carcinoma indifferenziato non a piccole cellule**
- **Carcinoma a cellule transizionali***
- **Carcinoma squamoso ed adenosquamoso**
- **Carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma)**

* La stadiazione TNM non deve essere applicata a questo istotipo

Classificazione TNM (UICC2002)

- T_x** Tumore primitivo non può essere definito
- T₀** Non segni del tumore primitivo
- T₁** Diagnosi non clinica
 - T_{1a}** Tumore scoperto casualmente <5% tessuto asportato
 - T_{1b}** Tumore scoperto casualmente >5% tessuto asportato
 - T_{1c}** Diagnosi con agobiopsia (PSA elevato)
- T₂** Tumore limitato alla prostata , diagnosticabile clinicam.
 - T_{2a}** Tumore che interessa metà o meno di un lobo
 - T_{2b}** Tumore che interessa > della metà di un lobo
 - T_{2c}** Tumore che interessa entrambi i lobi
- T₃** Tumore che si estende attraverso la capsula
 - T_{3a}** Estensione extraprostatica
 - T_{3b}** Tumore che invade la vesc. seminale
- T₄** Tumore fisso che invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali .

SEDE PRIMITIVA DEL CaP

70% PORZIONE PERIFERICA (DRE)

20% ZONA DI TRANSIZIONE (IPB)

5% ZONA CENTRALE (invasione)

MULTIFOCALE

LINFONODI REGIONALI (N)

- NX I linfonodi non sono definiti
- N0 Non metastasi ai linfonodi regionali
- N1 Metastasi in linfonodo regionale

METASTASI A DISTANZA (M)

- MX Metastasi a distanza non accertata
- M0 Non metastasi a distanza
- M1 Metastasi a distanza
- M1 a Metastasi in linfonodo\i extraregionali
- M1 b Metastasi ossee
- M1 c Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee

GRADO ISTOLOGICO

- Il sistema di Gleason e' considerato il sistema di riferimento internazionale. Vengono riconosciuti 5 diversi pattern in base all'aspetto della neoplasia.
- I pattern primario predominante e secondario vengono valutati separatamente e poi combinati nello score di Gleason. Il suo range e' da 2 (1+1) a 10 (5+5).

DIAGNOSI DI CaP

La diagnosi di CaP si basa sulle seguenti indagini:

- Esplorazione digito-rettale (DRE)
- Dosaggio del PSA
- Tecniche di immagini (TRUS, RMN...)
- Agobiopsie prostatiche

ESPLORAZIONE DIGITO-RETTALE

La DRE deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica.

Con la DRE si riescono ad apprezzare solo tumori che originano nella zona periferica della ghiandola (70% dei casi); classicamente si “sente un’indurimento a livello della ghiandola. Sfuggono quei tumori a partenza dalla zona di transizione o di dimensioni ridotte.



Non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità e di valore predittivo positivo specialmente nella diagnosi precoce del tumore.

PSA

Il PSA è una glicoproteina che viene prodotta quasi esclusivamente dalle cellule epiteliali della prostata.

In ambito diagnostico il PSA, valutato come variabile indipendente, rappresenta il miglior predittore di neoplasia prostatica; non è però un marker ideale poiché risulta organo-specifico, ma non cancro-specifico. Può essere infatti elevato anche in caso di IPB e di prostatiti croniche o acute.

Oltre alle patologie prostatiche, altri fattori comportano un'aumento del PSA: UTI, massaggio prostatico, biopsia prostatica, cistoscopia, intensa attività fisica, cateterizzazione...; gli inibitori della 5- α -reduttasi al contrario (finasteride, dutasteride) causano un dimezzamento dei livelli di PSA.

PSA

Uno dei problemi principali per l'interpretazione del PSA è che, essendo questo marker dotato di sensibilità e specificità non ottimali, il suo cut-off è fissato in modo arbitrario. La sensibilità con cut-off ≥ 4 ng/ml è del 67.5-80%.

Abbassando il cut-off la sensibilità migliora ma questo però comporta problemi sostanziali:

- aumenta la possibilità di diagnosticare dei tumori “ clinicamente non significativi ”
- aumenta in maniera considerevole il numero di pazienti che vengono sottoposti inutilmente alla biopsia prostatica.

La specificità è ancora più bassa: con PSA compreso tra 4 e 10 ng/ml (zona grigia) essa si attesta su valori del 25-35%, mentre con PSA superiore a 10 ng/ml la specificità è del 50-80%.

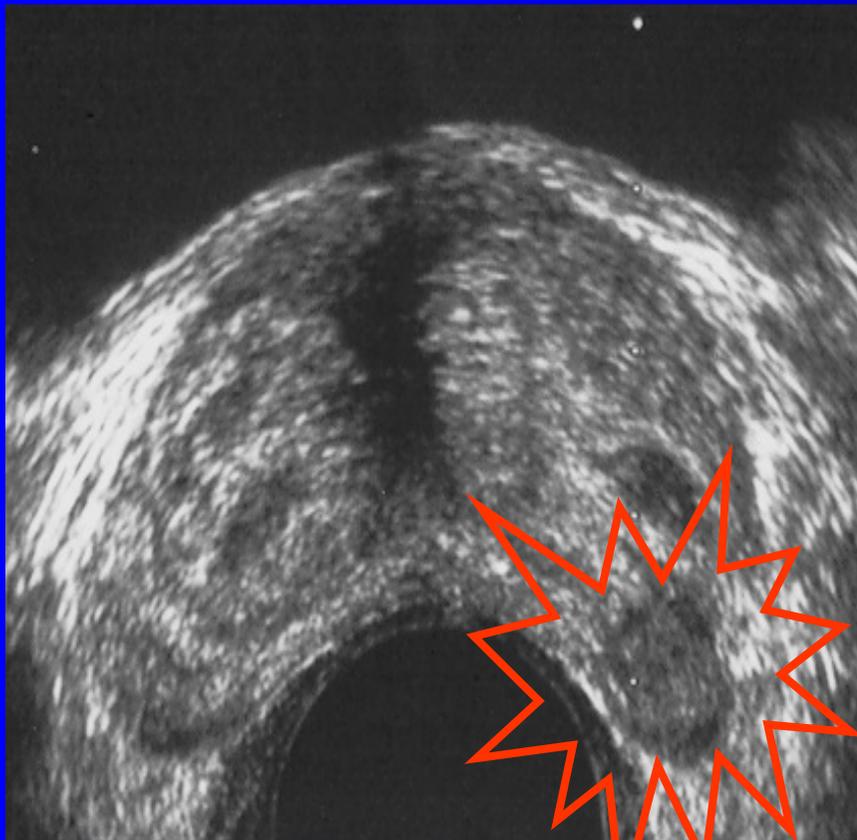
Per migliorare la specificità del PSA ed evitare ai pazienti sani di essere sottoposti a biopsia, sono stati proposti diversi "strumenti": PSA density, PSA density della zona transizionale, PSA velocity, PSA doubling time, range età correlati, dosaggio delle frazioni di PSA. Dato che anche questi dosaggi hanno valori arbitrari e possono comportare difficoltà di interpretazione, nessuno di loro ha modificato in maniera decisa la pratica clinica.

TECNICHE DI IMMAGINI

Le comuni indagini di imaging poco aggiungono alla sensibilita'-specificita' della combinazione PSA-DRE per la diagnosi precoce del CaP.

ECOGRAFIA TRANSRETTALE

Carcinoma ipoecogeno



RMN

Come appare il carcinoma



**LESIONE IPOINTENSA NELLE
ACQUISIZIONI T2 PESATE**

AGOBIOPSIA PROSTATICA

La certezza diagnostica di neoplasia prostatica viene raggiunta solo con la biopsia.

Viene eseguita in tutti i casi in cui vi sia il sospetto di CaP alla DRE, alla TRUS o nel caso vi sia una variazione “sospetta” del PSA.

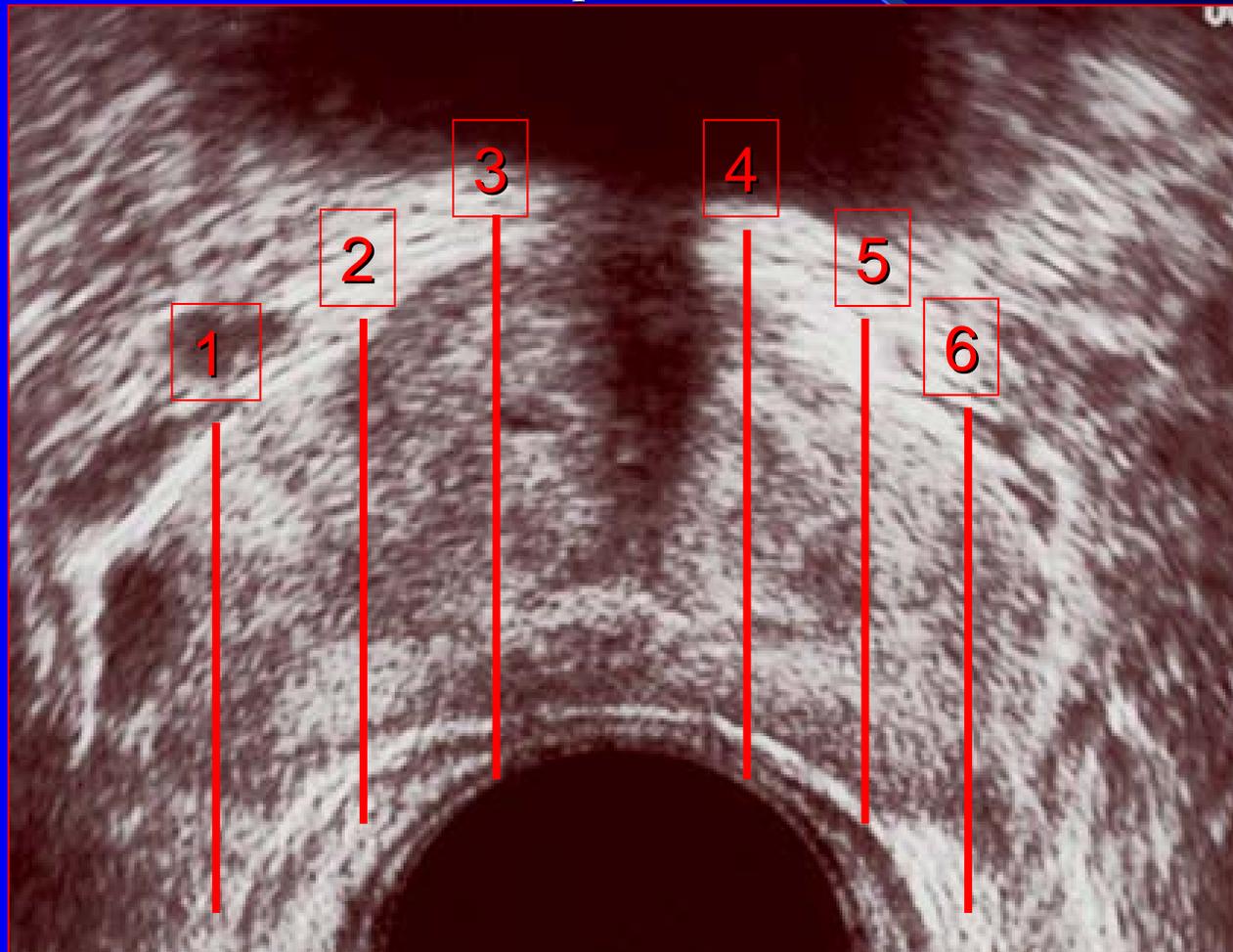
In genere viene eseguita sotto guida ecografica, effettuando un mappaggio a sestante per via transperineale o transrettale

Si eseguono almeno 6 biopsie spazialmente separate nei sei sestanti della prostata (i migliori risultati nella diagnosi di CaP si ottengono utilizzando uno schema bioptico che includa almeno 10-12 prelievi)

Biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore; in alcuni casi è necessario ripetere la biopsia

AGOBIOPSIA PROSTATICA

Schemi Biottici "a sestanti"



STADIAZIONE

Una corretta stadiazione rappresenta il punto di partenza indispensabile per stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica, ottenere informazioni riguardo alla prognosi e confrontare i risultati delle varie possibilità terapeutiche

Di solito si ritiene infatti che la miglior indicazione all'impiego della prostatectomia sia rappresentata da un tumore perfettamente localizzato nel contesto della ghiandola prostatica (neoplasia intracapsulare), riservando radio e ormonoterapia ai pazienti con malattia piú avanzata.

STADIAZIONE

Il mezzo di stadiazione ideale dovrebbe possedere un elevato grado di accuratezza sia per la valutazione dell'estensione locale sia per la valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza della neoplasia.

Va comunque sottolineato come, a tutt'oggi, la stadiazione clinica risulti poco accurata, con una sottostadiazione, rispetto alla stadiazione postchirurgica, che va dal 50% al 68%

DRE

Permette di valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica.

Nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, la DRE sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore.

PSA

La determinazione del PSA sierico non presenta sufficiente attendibilità ai fini della stadiazione, anche se esiste una correlazione tra livelli di PSA ed estensione del tumore.

I livelli di PSA sierico, infatti, sono correlati con il rischio di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di presenza di malattia metastatica linfonodale o a distanza.

TRUS E BIOPSIA PROSTATICA

L'impiego della **TRUS** nella stadiazione del CaP rimane ancora di scarsa efficacia

L'utilizzo della **biopsia prostatica** pur avendo valore pressoché esclusivamente a livello diagnostico, può fornire informazioni importanti anche ai fini prognostici e della scelta del trattamento primario e quindi contribuire alla stadiazione.

Le biopsie a sestanti consentono infatti di ottenere informazioni utili sull'estensione della neoplasia, seguendo la regola che quanto più elevati sono il numero di biopsie positive o la percentuale di neoplasia evidenziabile in ogni singolo campione bioptico, tanto più alta è la probabilità di estensione extracapsulare della neoplasia.

RMN

La RMN eseguita con bobina endorettale o con bobina phased array consente di valutare l'infiltrazione capsulare, l'interessamento delle vescichette seminali, dei peduncoli vascolari e dell'apice prostatico.

Mentre la TC...

Non permette una valutazione attendibile del volume tumorale e del interessamento capsulare e quindi non ha un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale della malattia

La TC ha, però, un ruolo propedeutico al trattamento radiante curativo del carcinoma della prostata.

INTERESSAMENTO LINFONODALE

L'interessamento linfonodale è un importante fattore prognostico associato a un rischio di progressione della malattia dell' 80% a 5 anni

Il drenaggio linfatico della prostata è diretto ai linfonodi ipogastrici (primari), otturatorii (secondari), iliaci esterni (terziari) e presacrali (quaternari).

Le metastasi linfonodali pelviche sono nella maggioranza dei casi asintomatiche e, contrariamente a quelle ossee, sono raramente individuate anche dalle più sofisticate tecniche diagnostiche per immagini a causa delle dimensioni microscopiche.

L'aumento di dimensioni dei linfonodi avviene solo negli stadi avanzati della malattia.

METASTASI A DISTANZA

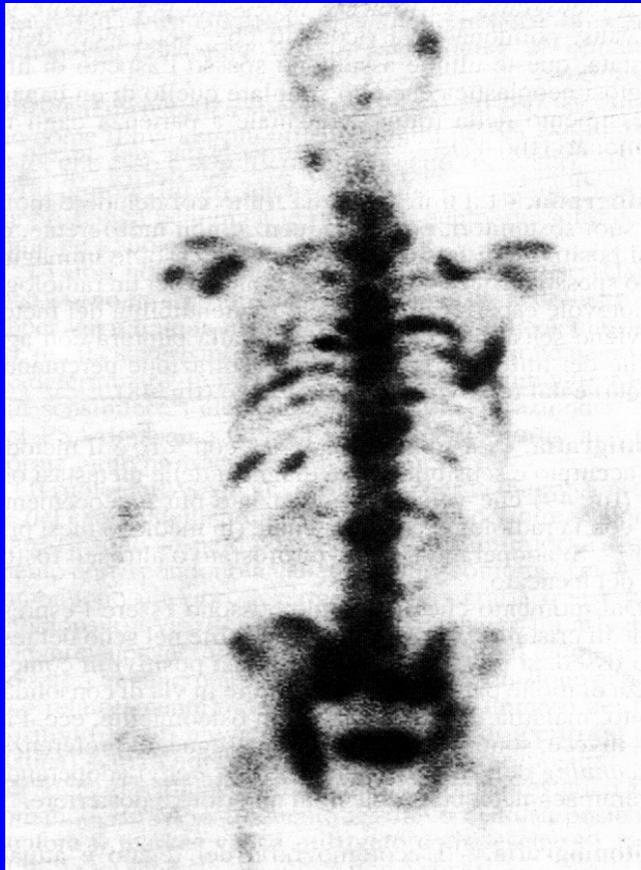
Le metastasi piu' frequenti da CaP sono quelle ossee di tipo osteoblastico (90% dei casi) a localizzazione assiale lombare o dorsale

La scintigrafia ossea con Tecnezio 99 e' l'esame di riferimento per la ricerca di metastasi ossee

La **PET** permette di visualizzare anche le lesioni nei visceri e nei tessuti molli; utile nel follow-up di pz sottoposti a trattamenti loco-regionali con fini di radicalita' o in trattamento ormonale per malattia avanzata

METASTASI A DISTANZA

SCINTIGRAFIA OSSEA



PET



FATTORI PROGNOSTICI

Stadiazione tumorale

- Infiltrazione capsulare
- Margini chirurgici
- Invasione vescicole seminali
- Interessamento linfonodale

Gleason score

- Biopsia
- Pezzo operatorio

Livelli di PSA

- Pre-trattamento
- Post-trattamento

OPZIONI TERAPEUTICHE

- Trattamenti con fini di radicalita'
 - Prostatectomia radicale (RP)
 - Retropubica
 - Perineale
 - Laparoscopica
 - Trans-coccigea
 - Radioterapia (RT)
 - RT con fasci esterni
 - RT conformazionale 3-D
 - RT a intensita' modulata (IMRT)
 - Brachiterapia con impianto permanente
 - Crioterapia, HIFU, RITA
 - Combinazioni di terapie
- Ormonoterapia
 - Orchiectomia bilaterale
 - LHRH-A
 - Antiandrogeni
 - Blocco androgenico totale
- Vigile Attesa

PROSTATECTOMIA RADICALE

Con il termine di prostatectomia radicale si intende l'intervento chirurgico che prevede l'asportazione in blocco di prostata e vescicole seminali e la successiva anastomosi vescico-uretrale. Può essere preceduta da una linfadenectomia pelvica i cui limiti di dissezione sono dati dal margine mediale dell'arteria iliaca esterna lateralmente, dalla parete vescicale medialmente, dalla biforcazione dell'arteria iliaca comune cranialmente e dalla fossa dell'otturatorio inferiormente.

Indicata per neoplasia localizzata (T1b, T1c, T2)

La tecnica retropubica è quella più usata.

RADIOTERAPIA

La RT del CaP localizzato, somministrata con fasci esterni o con materiale radioattivo inserito direttamente nella prostata (brachiterapia), offre a parità di variabili pretrattamento (stadio, PSA, Gleason) risultati paragonabili a quelli della prostatetomia radicale.

Indicazioni

T1, T2a —→ RT esterna conformazionale

—→ Brachiterapia

T2b, T3, T4 —→ RT esterna (se possibile RT conformazionale)

ALTRE TERAPIE

CRIOTERAPIA: temperature molto basse ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) seguite da lento scongelamento causano uno shock termico e conseguente morte cellulare

HIFU: necrosi coagulativa completa mediante effetto termico e di cavitazione da ultrasuoni focalizzati ad alta intensità' per via transrettale

RITA: Correnti alternate ad alta frequenza trasportate nei tessuti mediante elettrodi producono un effetto termico locale che risulta in un netto innalzamento della temperatura con conseguente vaporizzazione dei liquidi intra ed extra cellulari, coagulazione vascolare e necrosi

ORMONOTERAPIA

MODALITA' TERAPEUTICHE

Monoterapia: Anti-androgeni steroidei; non steroidei / LH-RH A

Blocco Androgenico Totale: Anti-androgeni non steroidei + LH-RH A

INDICAZIONI

Terapia d'elezione: malattie concomitanti, volonta' del pz, eta' (>75 aa)

Terapia neo-adiuvante

Terapia adiuvante

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA A 5 ANNI

93% post RP (T1-T2, N0, M0)

76% post RT (T1-T2, N0, M0)

SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA A 10 ANNI

69% post RP (T1-T2, N0, M0)

56% post RT (T1-T2, N0, M0)