

**Presentazione dei Simposi di Villa Donatello** *Francesco Tonelli*

Villa Ragionieri Firenze 8 Giugno 2019

**Diagnosi del Carcinoma Prostatico**

Moderatori: **Giulio Nicita- Andrea Amorosi**

- ore 09.45      **Clinica** *Giulio Nicita*
- ore 10.00      **Valutazione per immagini** *Ilario Menchi*
- ore 10.15      **Indicazione alla Biopsia** *Andrea Gavazzi*
- ore 10.30      **Biopsia** *Ernesto Mazza*
- ore 10.45      **Valutazione isto-patologica** *Andrea Amorosi*
- ore 11.00      **Indagini molecolari** *Gabriella Nesi*
- ore 11.15      **Fattori prognostici ai fini della terapia o della sorveglianza attiva**  
*Donata Villari*
- ore 11.30      **Conclusioni** *Giulio Nicita*



VILLA DONATELLO  
CLINICA APERTA

I SIMPOSI SULLA SALUTE | INCONTRI MENSILI PER L'AGGIORNAMENTO MEDICO SU PROCEDURE  
DI VILLA DONATELLO | DI PREVENZIONE, DIAGNOSI E TERAPIA DELLE PIU' FREQUENTI  
MALATTIE METABOLICHE, CARDIOVASCOLARI ED ONCOLOGICHE.

Sabato 8 giugno 2019

## Diagnosi del CARCINOMA PROSTATICO

2 crediti ECM



VILLA DONATELLO

PIÙ SPAZIO ALLA TUA SALUTE

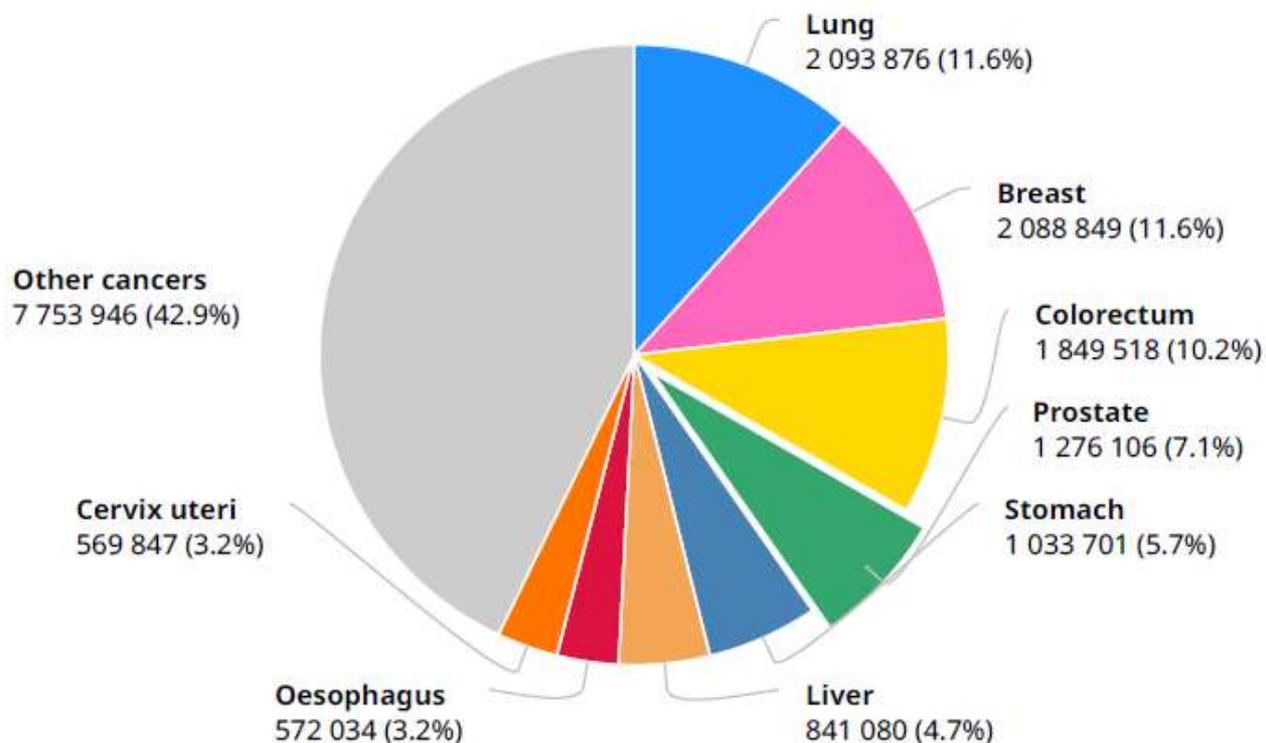
**Clinica  
Giulio Nicita**

# EPIDEMIOLOGIA DEL CANCRO DELLA PROSTATA (CaP)

## Incidenza della diagnosi

**Secondo cancro più comune nell'uomo, pari al 15 % di tutti i tumori**

Ferlay, J., et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359



Total: 18 078 957 cases

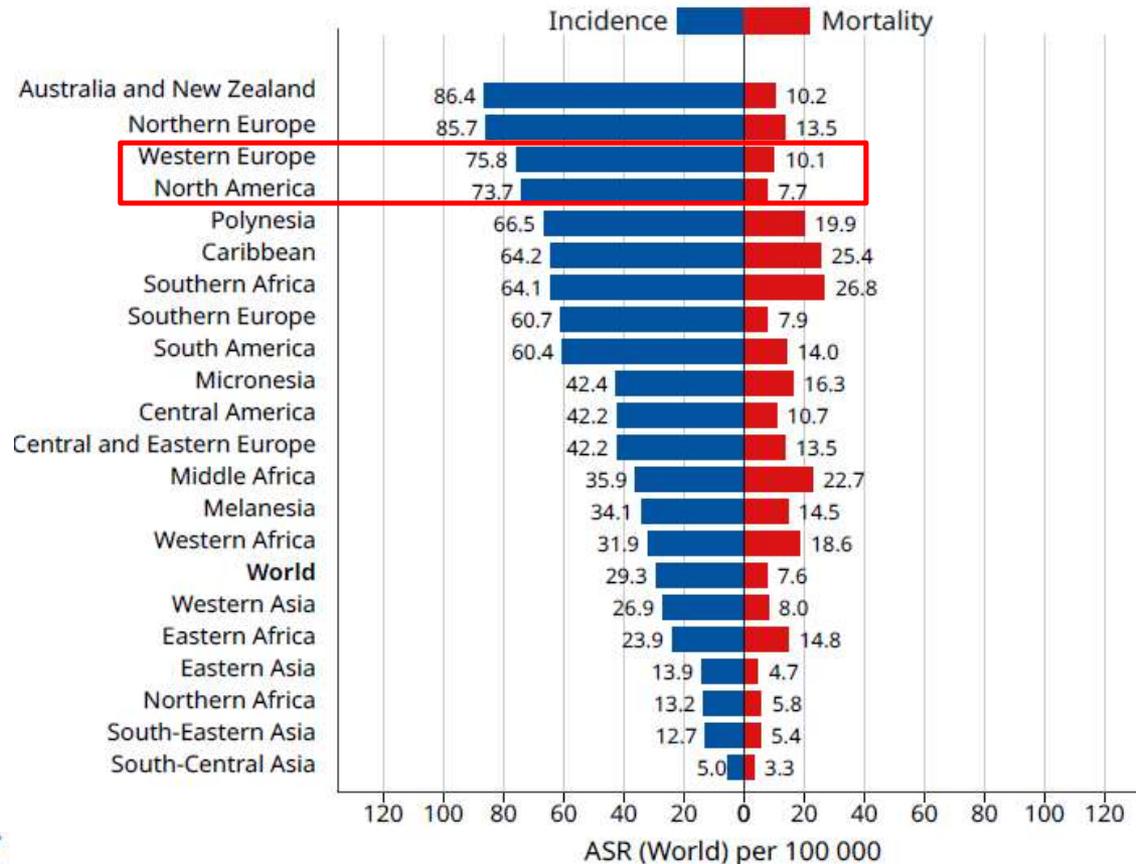


# EPIDEMIOLOGIA DEL CaP

## Incidenza della diagnosi

In una revisione di studi autoptici la prevalenza prima dei 30 anni è del 5% (95% CI: 3-8%), il rapporto di previsione (odds ratio) aumenta di 1.7 per decade, fino a una prevalenza del 59% (48-71%) da 79 anni in su

Haas, G.P., et al. The worldwide epidemiology of prostate cancer: perspectives from autopsy studies Can J Urol, 2008. 15: 3866



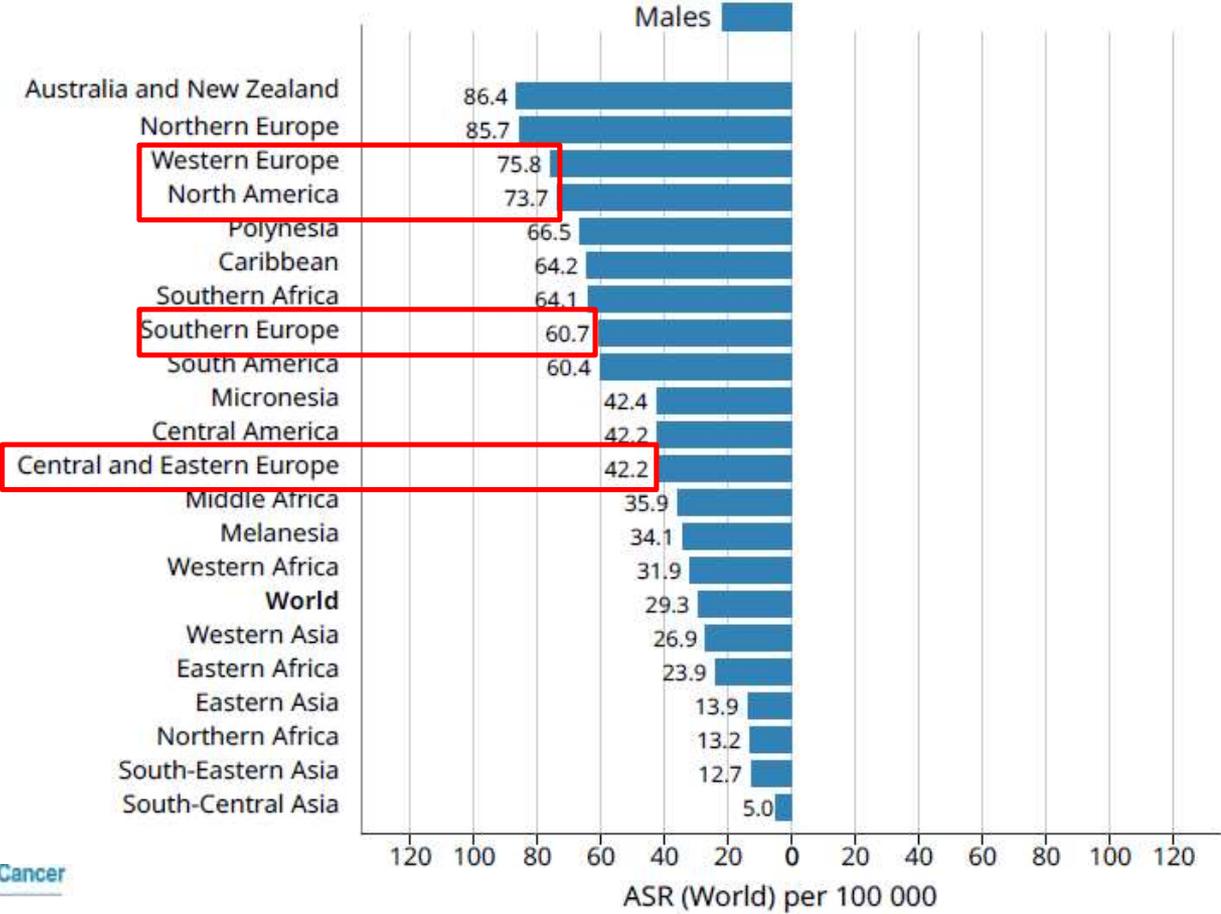


# EPIDEMIOLOGIA DEL CaP

## Incidenza della diagnosi

L'incidenza di diagnosi dipende dall'uso del test del PSA e dalla senescenza della popolazione, in Nord America ed Europa Occidentale è equivalente, era bassa nel Sud ed Est Europa ove è in aumento

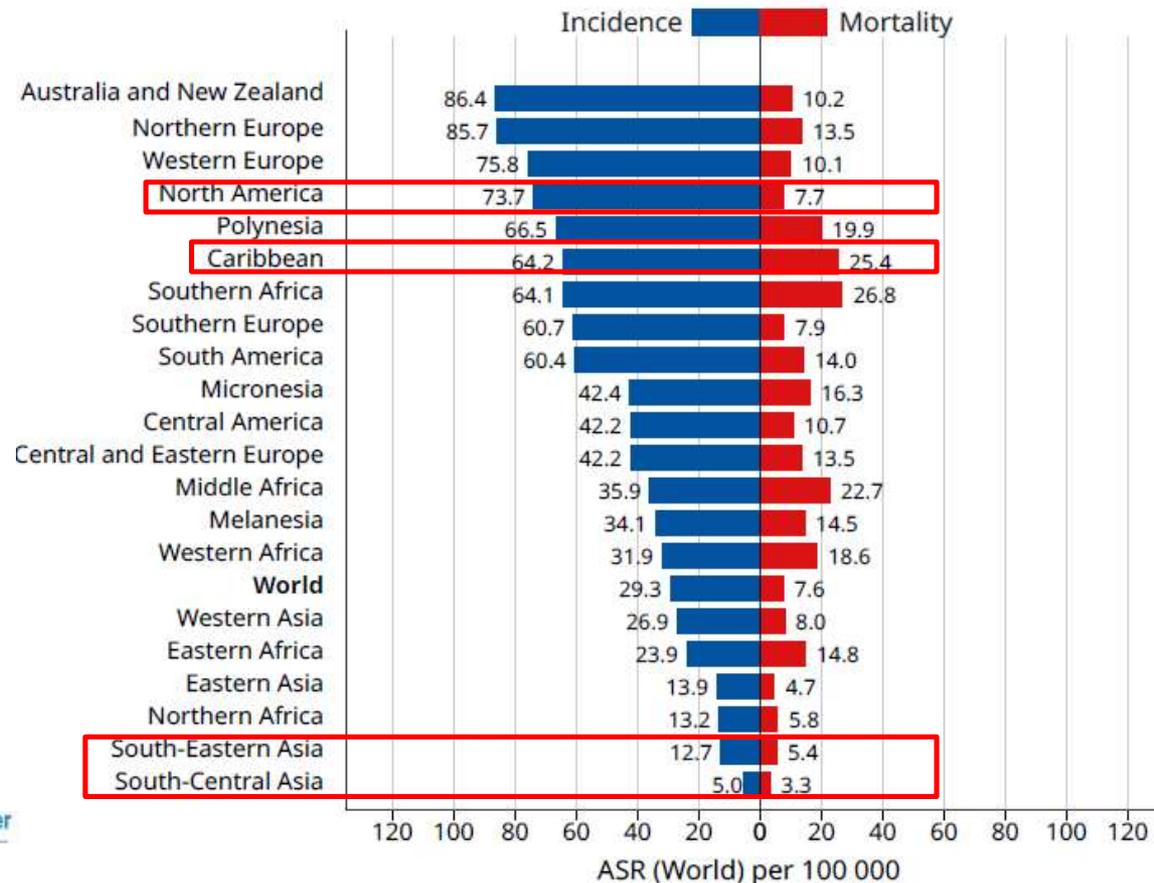
Bell, K.J., et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies Int J Cancer, 2015. 137: 1749-51





# MORTALITÀ DEL CaP

I tassi di mortalità sono relativamente modesti in tutto il mondo. Sono alti nelle popolazioni di origine africana (Caraibici: ASR\* 29, Africa Sub-Sahariana: ASRs 19-24), intermedi negli USA, bassi in Asia (Centro-Sud-Asia: ASR 2.9) \*Age Standardized Rates: tassi standardizzati per età x 100.000 abitanti  
Ferlay, J., *et al.* Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*, 2015. 136: E359

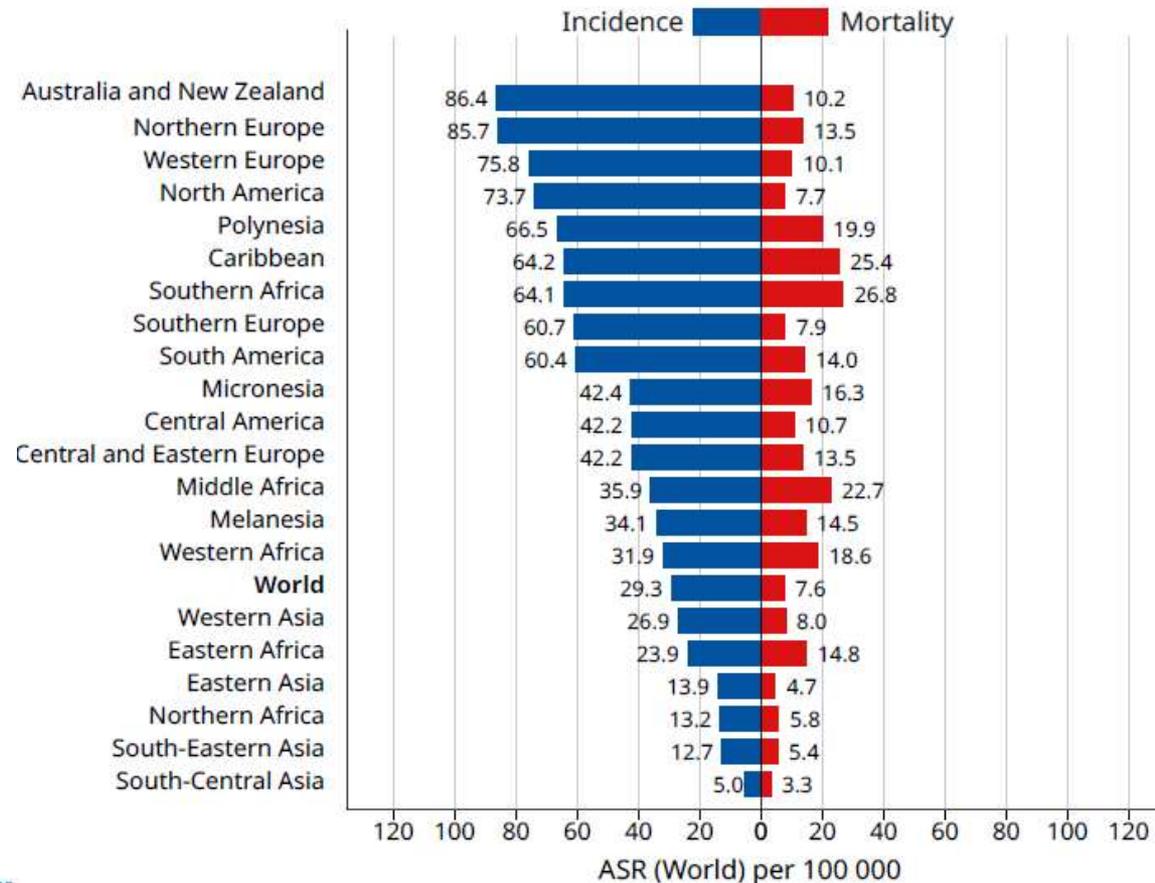




# MORTALITÀ DEL CaP

L'incidenza è aumentata ed è maggiore nei paesi a più alto sviluppo economico, la mortalità è diminuita nella maggior parte dei paesi. L'incidenza ha mostrato grandi variazioni geografiche e nel tempo, con minori variazioni nella mortalità

Wong MC et al. Global Incidence and Mortality for Prostate Cancer: Analysis of Temporal Patterns and Trends in 36 Countries. Eur Urol. 2016 Nov;70(5):862-874





## EZIOLOGIA DEL CAP

### Storia familiare/Ereditarietà

**Esiste una predisposizione genetica, è davvero ereditario ( ~9%) quando sono affetti 3 o più consanguinei o almeno in due insorge prima dei 55 anni. Anche se si presenta prima, aggressività e decorso clinico non cambiano**

Hemminki, K. Familial risk and familial survival in prostate cancer *World J Urol*, 2012. 30: 143.  
Randazzo, M., *et al.* A positive family history as a risk factor for prostate cancer in a population based study with organised prostate-specific antigen screening: results of the Swiss European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC, Aarau). *BJU Int*, 2016. 117: 576

**Nella razza nera è più frequente e aggressivo che nelle altre razze**

Tan, D.S., *et al.* Cancer Genomics: Diversity and Disparity Across Ethnicity and Geography. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 91

**Alcune mutazioni genetiche si associano a aumentato rischio  
Sono in corso studi di analisi genomica mirata per identificare  
le famiglie ad alto rischio**

Lynch, H.T. *et al.* Screening for familial and hereditary prostate cancer. *Int J Cancer*, 2016. 138:2579  
Ewing, C.M. *et al.* Germline mutations in HOXB13 and prostate-cancer risk. *N Engl J Med*, 2012.366: 141  
Bancroft, E.K. *et al.* Targeted Prostate Cancer Screening in BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: Results from the Initial Screening Round of the IMPACT Study. *Eur Urol*, 2014. 66: 489



## **EZIOLOGIA DEL CAP FATTORI DI RISCHIO**

**Sindrome metabolica ? Obesità aumenta rischio di CaP di alto grado?  
Diabete/metformina: riduce rischio Colesterolo/statine: no rischio**

**Fattori dietetici: Latticini, Grassi, Licopene, Carotene, Carne rossa, ?  
Fitoestrogeni: riducono rischio, Vitamina D aumenta rischio?  
Vitamina E/Selenio ??**

**Farmaci attivi sul sistema endocrino: Testosterone no rischio, Aspirina,  
Fans ?? Inibitori 5-alpha-reduttasi (5-ARIs) rischio CaP alto grado?**

**Calvizie ? Gonorrea aumenta rischio, Fumo rischio di morte per Cap**

**Esposizione ai raggi ultravioletti, Circoncisione, Eiaculazione frequente  
(≥ 21 volte al mese) riducono rischio**

**NON ESISTONO DIETE O MISURE PREVENTIVE SPECIFICHE PER  
RIDURRE IL RISCHIO**



## CaP – STORIA NATURALE DEL TUMORE ASINTOMATICO

Con basso volume tumorale, a basso grado, il rischio di progressione entro dieci anni dalla diagnosi è < del 6%

Per chi persegue la sorveglianza attiva la mortalità è al di sotto dell'1% dopo un follow-up mediano di 6.8 anni

Fino a 1/3 dei pazienti abbandona la sorveglianza attiva per la progressione del PSA o della biopsia

Circa il 10% abbandona la sorveglianza attiva per l'ansia

Sono in corso studi d'immagine e di markers genetici per selezionare i pazienti i cui tumori progrediranno

Per ora i pazienti devono valutare la minaccia posta dalla malattia nei confronti dei possibili benefici e danni associati all'intervento

Per alcuni la sorveglianza attiva è una scelta appropriata

Albertsen PC: Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015 May;25(3):232-7



## CaP - Antigene Prostatato Specifico (PSA)

**L'uso del PSA come marcatore ha potenziato la diagnosi**

**Il PSA è organo, non cancro specifico. Aumenta nelle ipertrofie benigne, prostatiti, condizioni non maligne**

**Il PSA ha valore predittivo del cancro superiore all'ER o all'ecografia trans rettale**

**I livelli alti indicano molta probabilità di tumore**

**Un basso PSA serico non esclude una forma latente**



## RISCHIO DI CAP RAPPORTATO A BASSI VALORI DI PSA

Livello PSA (ng/mL)	Rischio CaP (%)	Rischio CaP con Gleason > 7 (%)
0.0-0.5	6.6	0.8
0.6-1.0	10.1	1.0
1.1-2.0	17.0	2.0
2.1-3.0	23.9	4.6
3.1-4.0	26.9	6.7

La tavola dimostra l'incidenza di Cap GS  $\geq 7$  (ISUP grado 2) a bassi valori di PSA, che esclude un valore soglia ottimale per scoprire un CaP non palpabile ma clinicamente significativo



## CAP - SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE

Lo screening di popolazione o di massa è l'esame sistematico di uomini asintomatici "a rischio", organizzato dalle autorità sanitarie

La ricerca precoce o l'analisi "ad-hoc" sono iniziative individuali (del paziente e/o del suo medico)

Entrambe le strategie hanno l'obiettivo primario di:

- ridurre la mortalità
- conservare la qualità negli anni di vita (QoL)

Attualmente lo screening per il CaP è uno degli argomenti più controversi della letteratura urologica

Loeb, S. Guideline of guidelines: prostate cancer screening. BJU Int, 2014. 114: 323



## **CaP - LINEE GUIDA PER SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE**

### **Società Europea di Urologia**

**Informare i pazienti che:**

**1) La diagnosi precoce (test PSA) può dare vantaggi se le condizioni generali sono buone e l'aspettativa di vita è di almeno 10-15 aa**

**2) Eseguire precocemente il PSA è indicato nei soggetti:**

**> 50 aa**

**> 45 aa con familiarità di CaP**

**africani > 45 aa**

**3) È opportuno controllare ogni due anni i soggetti con livelli iniziali:**

**PSA > 1 ng/mL a 40 aa**

**PSA > 2 ng/mL a 60 aa**

**4) Si può postporre fino a 8 anni il controllo nei soggetti a basso rischio**

**5) È improbabile che tragga vantaggi da un test precoce chi ha breve aspettativa di vita o si trova in scadenti condizioni generali**



## CAP - CLASSIFICAZIONE TNM CLINICA (cTNM)

### T – Tumore primario

TX Tumore primario non valutabile

T0 Nessuna evidenza di tumore primario

T1 Tumore primario clinicamente non palpabile

T1a Tumore istologico incidentale, fino al 5% del tessuto resecato

T1b Tumore istologico incidentale, in più del 5% del tessuto resecato

T1c Tumore identificato all'agobiopsia eseguita per aumento del PSA

T2 Tumore palpabile confinato entro la prostata

T2a Tumore esteso in metà lobo o meno

T2b Tumore esteso in più di metà di un solo lobo

T2c Tumore esteso a entrambi i lobi

T3 Tumore esteso oltre la capsula prostatica

T3a Estensione extracapsulare incluso il collo vescicale

T3b Tumore invade le vescicole seminali

T4 Tumore esteso a vescicole seminali, retto, elevatori, parete pelvica

### N – Linfonodi regionali 1

NX Linfonodi regionali non valutabili

N0 No metastasi ai linfonodi regionali

N1 Metastasi ai linfonodi regionali

### M – Metastasi a distanza 2

M0 No metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

La stadiazione patologica (pTNM) è più precisa  
perchè fonda sull'esame istopatologico



## CAP - GLEASON SCORE E GRADO ISUP

(INTERNATIONAL SOCIETY OF UROLOGICAL PATHOLOGY)

**GLEASON SCORE:** scala che esprime l'aggressività biologica del CaP  
Ottenuto dalla somma del grado di Gleason del carattere più esteso  
e del secondo carattere del tumore

L'ISUP limita il numero dei gradi del Cap da 1 a 5

Gleason score	ISUP grade
2-6	1
7 (3+4)	2
7 (4+3)	3
8 (4+4 or 3+5 or 5+3)	4
9-10	5

### Categorie di rischio

#### Basso

PSA < 10 ng/mL  
GS < 7 (ISUP grade 1)  
cT1-2a cT2b

#### Intermedio

PSA 10-20 ng/mL  
GS 7 (ISUP grade 2/3)  
cT2c

#### Alto

PSA > 20 ng/mL  
GS > 7 (ISUP grade 4/5)  
cT3-4

ogni PSA  
ogni GS (ogni grado ISUP )  
cN+



## CaP – DIAGNOSI CLINICA ESPLORAZIONE RETTALE(ER)

**L'ER e/o il valore del PSA fanno sospettare il tumore**

**La maggior parte si trova sulla zona periferica della prostata, diventa palpabile quando ha volume è  $\geq 0.2$  mL**

**In ~18% si scopre solo con ER, a prescindere dal valore del PSA**

**La diagnosi richiede il riscontro istopatologico**

**In ~10% reperto incidentale post interventi per ipertrofia benigna**

**T1a Tumore incidentale trovato in 5% del tessuto resecato**

**T1b Tumore incidentale trovato in più del 5% del tessuto resecato**

**L'ER sospetta con PSA  $\leq 2$  ng/mL diventa positiva nel 5-30%**

**Carvalho, G.F., *et al.* Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng./ml. or less. J Urol, 1999. 161: 835**

**L'ER anormale si associa a rischio di GS alto, è indicata la biopsia**

**Gosselaar, C. The role of the digital rectal examination in subsequent screening visits in the European randomized study of screening for prostate cancer (ERSPC) Eur Urol 2008.54: 581**



## CaP – CARATTERISTICHE DEL PSA

### Densità del PSA

Si ottiene dividendo il valore del PSA per volume prostatico

Alta se il tumore è clinicamente significativo

### Velocità del PSA e tempo di raddoppio

- Velocità (VPSA): aumento annuale assoluto PSA (ng/mL/anno)
  - Tempo di raddoppio(TDPSA): aumento esponenziale PSA nel tempo
- Hanno ruolo prognostico soprattutto nelle recidive del CaP trattato

### Rapporto PSA F/T

È utile con PSA tra 4-10 ng/mL e ER negativa

La biopsia trova CaP nel 56% di uomini con PSA F/T < 0.10  
e solo nell'8% con PSA F/T > 0.25 ng /mL

Non va eseguito con PSA totale < 4 ng/ml o > 10 ng/mL  
nè durante i controlli per un CaP già diagnosticato



## CaP – MARKER PCA3/SELECTMDX

**Il gene 3 del Cap (PCA3) è un marker prostatico-specifico rilevabile nel sedimento delle urine ottenuto dopo tre manovre di massaggio prostatico effettuato durante l'ER**

**Il kit commerciale per il dosaggio del PCA3 è più affidabile del PSA L/T nel selezionare i soggetti idonei per la biopsia**

**Tuttavia l'effettiva affidabilità è ancora incerta**

**Nicholson, A. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of the PROGENSA(R) prostate cancer antigen 3 assay and the Prostate Health Index in the diagnosis of prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1**

**L'evidenza attuale richiede nuovi biomarkers per discriminare i tumori più aggressivi**



## CaP - VALUTAZIONE CONDIZIONI DI SALUTE E ASPETTATIVA DI VITA

**Il CaP è comune negli uomini più anziani (età media 68 anni), le diagnosi in uomini > 65, fino al 2030, aumenteranno del 70% per anno in Europa e in USA**

**Nella malattia organo confinata solo un'aspettativa di vita di almeno dieci anni ottiene vantaggio dal trattamento, altrimenti il beneficio è piccolo perchè la mortalità cancro specifica è bassa**

**Tuttavia Rx terapia e terapia ormonale riducono il rischio di metastasi tra gli uomini più anziani, che rischiano l'under treatment.**

**Il 71% delle morti connesse al CaP avvengono in soggetti  $\geq 75$  anni, probabilmente per la più alta incidenza di malattia avanzata**

**In USA curano solo il 41% dei pazienti di età > 75 anni con malattia a rischio intermedio o alto, nei confronti dell'88% di quelli tra i 65-74 anni**



## **CaP - SCREENING DELLO STATO DI SALUTE**

**Pazienti fragili con patologie reversibili, dopo la soluzione dei problemi ricevono lo stesso trattamento dei pazienti sani**

### **Comorbidità**

**Sono più importanti dell'età nel predire la mortalità non cancro specifica del CaP organo confinato. Si muore per cause competitive**

### **Stato nutrizionale**

**Si stima dal peso corporeo**

### **Funzioni cognitive**

**Questionari misurano le capacità cognitive e di giudizio indispensabili per giungere a una decisione informata**

### **Funzioni fisiche**

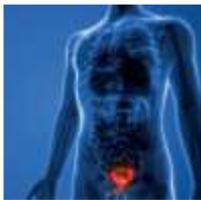
**Misurano l'autosufficienza**



## CaP - CONCLUSIONI

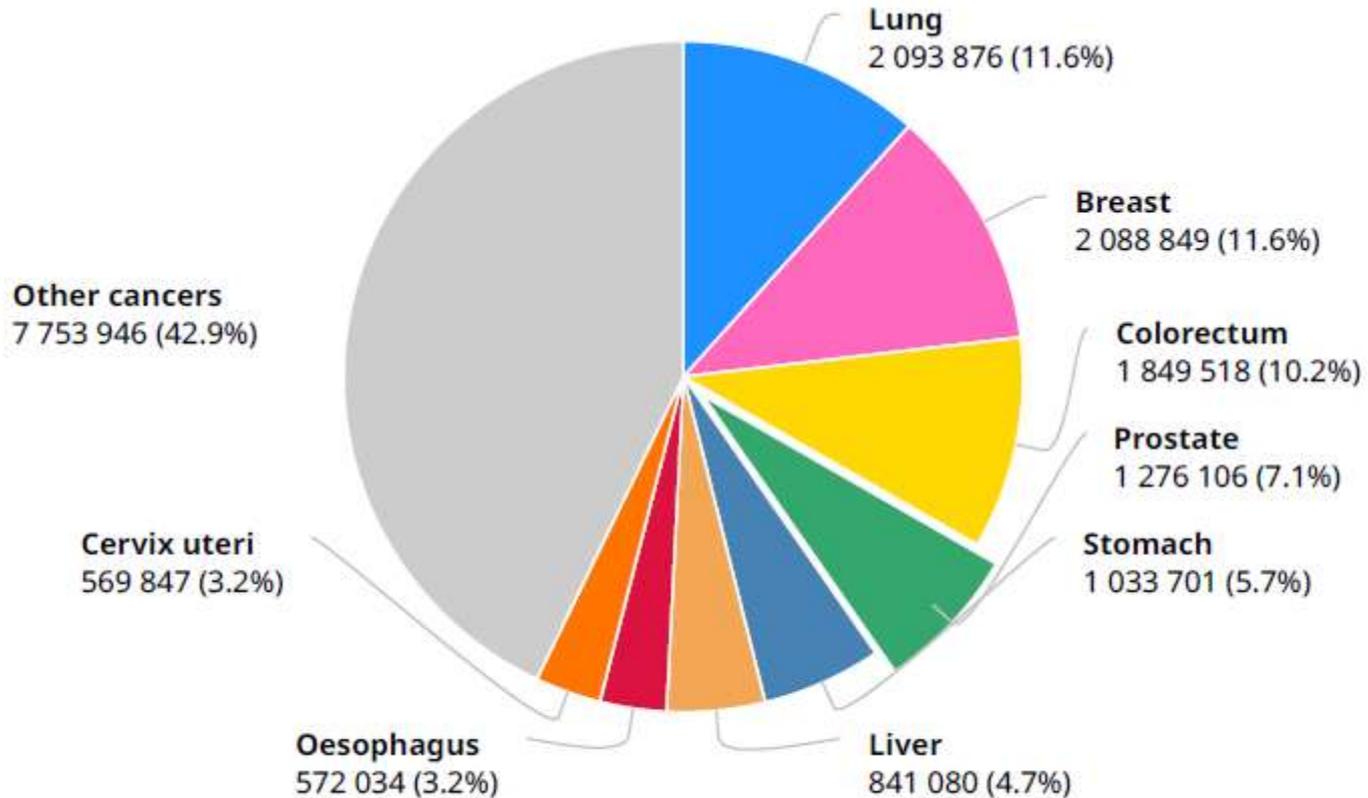
**Le decisioni sullo screening, la diagnosi e il trattamento del CaP devono tener conto dell'età, dello stato di salute e delle comorbidità**





# CaP: LINEE GUIDA PER SCREENING E DIAGNOSI PRECOCE

## Società Europea di Urologia



Total: 18 078 957 cases

International Agency for Research on Cancer



International Agency for Research on Cancer



International Agency for Research on Cancer





## **CaP - SINTESI EZIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO**

**Fattori genetici associati al rischio di > aggressività**

**Studi in corso definiranno la possibilità di individuare la predisposizione genetica al CaP**

**Diversi fattori esogeni e ambientali possono avere impatto sull'incidenza e sul rischio di progressione**

**Il selenio o un supplemento di vitamina E non hanno effetti preventivi**

**Negli ipogonadici un supplemento di testosterone non aumenta il rischio di CaP**