

Schema diagnostico terapeutico pilota del cancro della prostata

Schema terapeutico PICURO 1 - 2

Finalità dello studio diagnostico

Il cancro della prostata, che rappresenta il tumore più frequente nell'uomo, ha portato a sviluppare nel tempo tutta una serie di linee guida finalizzate alla diagnosi precoce. Alla luce delle nuove tecnologie disponibili, ritengo che una rivisitazione dei percorsi diagnostici possa rappresentare un modo per giungere ad una più precisa stadiazione e quindi ad una più corretta decisione terapeutica. Ritengo inoltre che attualmente una sotto o sovra stima della stadiazione della malattia porti ad attuare o meno terapie che, come noto, producono importanti invalidità generatrici a loro volta di morbilità correlate. Il poter fare quindi una diagnosi più precisa potrebbe restringere il campo delle terapie invalidanti aprendo un fronte più ampio alla cosiddetta terapia osservazionale, suddivisa in sorveglianza attiva e vigile attesa ed evitare debulking chirurgici laddove il TNM risultasse fuori dalle indicazioni per tale tecnica terapeutica. Si risponderebbe così in maniera positiva all'aforisma *"...se sia possibile il trattamento quando necessario e se sia necessario il trattamento quando possibile..."*.

Inoltre standardizzando questo metodo si potrebbe ridurre il divario attualmente esistente nei paesi della Comunità Europea in termini sia di standard diagnostici che terapeutici e quindi di sopravvivenza.

Economy Health

Questa proposta di studio tiene particolarmente presente il rapporto costo-beneficio. Infatti una diagnostica più sofisticata rappresenta certamente un maggior onere da parte delle strutture sanitarie eroganti. È altrettanto vero però che una riduzione dell'incidenza di terapie invasive abbatterebbe notevolmente i costi per queste ultime. A questo si aggiungerebbe la detrazione di costi inerenti l'incidenza delle separazioni matrimoniali pari ad un 27% nelle famiglie dei pazienti sottoposti a terapie invalidanti ed ai costi sostenuti per supporti psicologici e farmacologici nella misura del 35% del totale.

Bisogna tenere inoltre presente l'impatto occupazionale, in termini di assenza dal lavoro, e previdenziale che scaturiscono dall'invalidità. Nello stesso tempo una valutazione dei costi farmacologici sostitutivi al trattamento chirurgico risulterebbe a beneficio dei primi.

Incidenza e mortalità

Quello della prostata è il cancro più frequente tra gli uomini nell'Europa del nord ed occidentale. L'incidenza annuale si attesta tra i 55 ed i 19 nuovi casi per 100.000 abitanti registrata tra i Paesi dell'Europa occidentale ed orientale rispettivamente.

In molti Paesi europei l'incidenza è aumentata rispetto ad ogni altra tipologia di cancro nelle 2 decenni passate. In Europa è incrementata di circa il 10% ogni 5 anni, tranne in Francia ed in Svezia ove questi valori sono maggiori. La mortalità non è aumentata con questa velocità. In Europa le morti sono circa 80.000/anno. Molte delle variazioni dell'incidenza di cancro della prostata per

aree geografiche rispecchiano le differenze nello screening del PSA, in ragione della pressione diagnostica che ha fatto sì di rivelare cancri clinicamente misconosciuti. Circa l'81% dei pazienti con cancro della prostata hanno superato il sessantacinquesimo anno di età. Il cancro della prostata è infatti raro al di sotto dei 45 anni (0.4 per 100.000/anno), nel gruppo di età tra i 45 ed i 54 anni l'incidenza sale a 6 per 100.000/anno, aumenta sensibilmente nel gruppo tra 55 e 64 anni con una incidenza di 60 per 100.000/anno e giunge ad un valore di 270 per 100.000/anno nel gruppo oltre i 65 anni di età.

Incidenza per fascia di età

< 45 anni	0.4	x	100.000
45-54 anni	6	x	100.000
55 – 64 anni	60	x	100.000
> 65 anni	270	x	100.000 (81%)

L'istotipo più frequente per il cancro della prostata è l'adenocarcinoma. Il cancro epidermoide ed il sarcoma sono poco frequenti. Il tipo istologico di sarcoma è primariamente il rabdomiosarcoma seguito dal leiomiomasarcoma. I casi di cancro prostatico diagnosticati al di sotto dei 30 anni di età sono invariabilmente sarcomi.

Sopravvivenza

Nell'Europa dei primi anni 90 la sopravvivenza relativa a 5 anni dopo una diagnosi di cancro prostatico era del 67%. La sopravvivenza è aumentata lentamente dal 59% del gruppo di età più giovane (minore di 55 anni) al 70% nel gruppo di età più avanzata (tra i 65 ed i 74 anni), per poi cadere al 52% per il gruppo maggiore di 85 anni.

L'aumento della sopravvivenza nel tempo è stato osservato in molti Paesi, fermo restando il fatto che esistono delle grandi differenze tra Nazioni. In effetti in Polonia, Malta, Portogallo e Danimarca la sopravvivenza a 5 anni è mediamente meno del 45% mentre in Austria, Germania, Francia ed Irlanda tale sopravvivenza si innalza a più del 75%. La disomogeneità di tali dati, a livello continentale, è sostenuta dalle differenti modalità di penetrazione delle pratiche della resezione trans-uretrale e di dosaggio del PSA che ha come risultato l'aumento di diagnosi precoci di cancro prostatico ad ottima prognosi. Se vengono prese in considerazione le due macro aree del mondo occidentale, e cioè USA ed Europa, si può facilmente constatare come le sopravvivenze relative aumentino negli Stati Uniti fino ad un valore del 30% in più nelle stratificazioni. Questo grazie ad un più omogeneo metodo d'inclusione nelle diagnosi di lesioni piccole, silenti, riscontrate durante l'applicazione di progetti di screening su vasta scala. La sopravvivenza americana può annoverare valori del 80% per il cancro prostatico confinato all'interno della ghiandola mentre per quelli che hanno dato già origine a metastasi ossee la sopravvivenza a 5 anni crolla a valori del 25%.

Prevalenza

Il cancro della prostata ha assunto la prevalenza del 12% rispetto a tutti gli altri tumori, incluso quello del polmone che si attesta al secondo posto. La prevalenza attuale di uomini con cancro prostatico è stata di 244 su 100.000 nel 2002. La prevalenza a 5 anni, che misura il numero di persone viventi con cancro prostatico a 5 anni o meno dalla diagnosi, era di 153 su 100.000.

Queste ultime cifre dimostrano come vi sia un forte bisogno di follow-up clinico e trattamento delle recidive. La prevalenza non risulta essere omogenea in Europa, presentando differenze tra un Paese ed un altro, passando per esempio da un 44 della Polonia ad un 575 su 100.000 per la Svezia.

Etiologia e fattori di rischio

Le cause del cancro prostatico sono ignote, seppure siano state considerate come causa fattori ormonali e vi sia un'influenza indiretta da parte della dieta. La proporzione dei casi attribuibili alle radiazioni ionizzanti, all'esposizione professionale al cadmio o alla vasectomia sembra essere troppo bassa per potersi dire causale. Un dato importante emerge da considerazioni geografiche. Mentre il cancro della prostata è poco comune nella popolazione giapponese in Giappone, i giapponesi emigrati alle Hawaii hanno incidenze intermedie tra quelle dell'Impero del Sol Levante e quelle dei bianchi abitanti delle Hawaii.

Questo ed altri studi suggeriscono come il rischio delle popolazioni migranti tenda a diventare quello dei Paesi che li accolgono, attribuendo anche per questo tipo di cancro un ruolo all'ambiente.

Termini di confronto tra percorso diagnostico attuale e quello proposto dal protocollo PICURO.

L'acquisizione di tutte le informazioni cliniche e strumentali relative alle caratteristiche del cancro prostatico è condizione indispensabile per l'impostazione di un corretto schema di terapia. È necessario quindi identificare un rigoroso percorso diagnostico con una chiara definizione dei diversi momenti operativi. Attualmente il riscontro occasionale di un valore di antigene prostatico specifico alterato, in pazienti non sintomatici sottoposti ad un'indagine di screening, è la condizione che più frequentemente determina l'attivazione delle procedure finalizzate alla diagnosi di cancro prostatico. Il riscontro di un valore incrementato di PSA congiuntamente ad un'alterazione di profilo, superficie e consistenza della ghiandola prostatica, repertati attraverso l'esplorazione rettale, costituiscono attualmente l'indicazione all'esecuzione di una ecografia transrettale con biopsia. Il dosaggio del PSA viene eseguito su un campione di sangue periferico. È opportuno che nel referto siano indicati anche i valori di PSA libero e la ratio, per quanto quest'ultima non sia attualmente inclusa tra gli indici prognostici principali. Dovrebbe essere incluso in questa diagnostica la valutazione dell'EPCA2, di cui solo in tempi recenti si è iniziato il monitoraggio, marcatore più sensibile del PSA. Sono in corso di validazione la determinazione dell'RNA sel e dell'Elac2 come indici predittivi. L'esecuzione di qualsiasi indagine strumentale per via transrettale deve seguire, o precedere, di almeno due settimane il dosaggio del PSA. La biopsia prostatica deve essere eseguita ogni qualvolta sussista il sospetto di cancro prostatico. È condotta sempre sotto guida ecografica per via transrettale (preferibilmente) o per via trans-perineale (in pazienti selezionati). La biopsia ecoguidata si esegue con sonda endorettale (radiale o multiplanare) con ago da 18-16 gauge. È praticata con anestesia locale dell'angolo vescicolo-prostatico bilateralmente. Al primo accertamento bioptico sono candidati tutti i pazienti con almeno una delle seguenti condizioni: valore patologico del PSA, esplorazione rettale sospetta in senso neoplastico, ecografia prostatica transrettale sospetta in senso neoplastico. Lo schema di esecuzione prevede una mappatura con otto prelievi periferici (apice, zona intermedia mediale, zona intermedia laterale, e base per ciascun lobo, oltre a prelievi mirati sulle eventuali lesioni focali clinicamente sospette). In caso di esito negativo della prima agobiopsia è indicato un ulteriore accertamento nei pazienti con PSA persistentemente elevato e/o comparsa di aree clinicamente sospette. Un ulteriore accertamento è ancora indicato qualora una precedente biopsia abbia documentato la presenza di una PIN (*neoplasia prostatica intraepiteliale*) di alto grado o di ASAP (*atipie ghiandolari isolate*), rilievi predittivi di presenza o di evoluzione in malattia invasiva.

L'agoaspirato con ago sottile non è attualmente più indicato poiché non garantisce un livello accurato di diagnosi istologica. Attraverso la biopsia prostatica si repertano campioni di tessuto sui quali viene eseguita la gradazione secondo il sistema di Gleason. Il sistema di Gleason rappresenta il riferimento internazionale per la valutazione del grado istologico. L'attribuzione del grado si basa sull'analisi delle caratteristiche architetturali (pattern) del tessuto neoplastico. Il punteggio (score) è definito dalla combinazione del pattern primario, che è quello predominante, e di quello secondario. Il suo range è potenzialmente compreso tra 2 (1+1) e 10 (5+5). Il grado di Gleason viene riportato per ogni singolo campione bioptico e la biopsia con il più alto grado viene considerata rappresentativa del Gleason del paziente. Con un punteggio di Gleason inferiore o uguale a 4 si ricorre alla valutazione del PSA. Qualora il dosaggio sia inferiore a 20 ng/ml non si procede oltre nella diagnostica e si dà luogo al trattamento. Il trattamento è diversificato sulla base di classe di rischio, aspettativa di vita stimabile (superiore od inferiore a 10 anni) e profilo psicologico del paziente. Qualora il dosaggio sia superiore a 20 ng/ml è previsto un approfondimento diagnostico con Tc e scintigrafia ossea dal risultato delle quali si procede al trattamento.

Con un punteggio di Gleason maggiore di 4 si ricorre alla valutazione del PSA che se è inferiore a 10 ng/ml non comporta ulteriore diagnostica e si dà luogo al trattamento per le cui diversificazioni valgono i parametri sopra esposti. Qualora il dosaggio sia superiore a 10 ng/ml è previsto un approfondimento diagnostico con Tc e scintigrafia ossea sui risultati delle quali si procede al trattamento. Seguendo questo protocollo diagnostico si evince chiaramente come il primo step diagnostico significativo sia rappresentato dalla biopsia prostatica, indagine in vero cruenta ed invasiva ed eseguita su larga scala indipendentemente dalla stadiazione del cancro prostatico. Sulla base delle più nuove tecniche diagnostiche si propone un nuovo algoritmo pianificato come segue. Il riscontro di valori di PSA superiori a 5 ng/ml costituisce indicazione alla valutazione del rapporto PSA totale/PSA free. La valutazione di questo rapporto presenta un cut-off significativo a 20. Per valori inferiori a 20 si propone l'esecuzione di risonanza magnetica con bobina endorettale e spettrografia colina/citrato. Per valori superiori a 20 ng/ml si propongono due ulteriori valutazioni: ecografia transrettale con PSA density (parametro che pone in relazione i livelli di PSA con il volume prostatico) e PSA velocity (indice di incremento nel tempo dei valori del PSA). Un PSA density stabile nel tempo ed un lento incremento del PSA velocity indicano la possibilità di limitare la diagnostica ad un regime osservazionale con controlli del PSA ripetuti nel tempo. Per contro con una positività del PSA velocity si propone l'esecuzione di risonanza magnetica con bobina endorettale e spettrografia colina/citrato.

La risonanza magnetica con bobina endorettale e spettrografia colina/citrato è un'indagine che consente di espletare uno studio dimensionale, morfologico e biocinetico della prostata, consente cioè di osservare il volume della prostata, porlo in relazione con la sua struttura e quindi identificare sovvertimenti architetturali della ghiandola indice di proliferazione neoplastica, ed infine attraverso la spettrografia colina/citrato identificare le aree di ghiandola ad elevata attività metabolica e quindi sospette per la presenza di stipiti cellulari ad elevata attività metabolica patognomonici per aree di carcinoma. Attraverso questa metodica i tre parametri posti in esame possono essere:

tre negativi: si propone il controllo del PSA ogni tre mesi (tornando quindi all'inizio della flow chart)

uno positivo: si propone un nuovo controllo del PSA e ripetizione della risonanza magnetica con bobina endorettale e spettrografia colina/citrato a distanza di sei mesi

due o tre positivi: si propone una ecografia transrettale con biopsia prostatica guidata dalla spettrografia colina/citrato in caso di positività di quest'ultima. In caso di biopsia prostatica negativa si propone osservazione per mezzo di una ripetizione del dosaggio del PSA a tre mesi. In

caso di biopsia prostatica positiva, a seguito di questo protocollo diagnostico, ci troviamo già in possesso di una valutazione del T (molto più accurata e sensibile per lo sviluppo di malattia extracapsulare rispetto all'ecografia transrettale) e di una valutazione del Gleason, ma soprattutto la valutazione del T non è più in funzione della sola biopsia. Si propone a completamento della stadiazione l'esecuzione di una PET total body con colina allo scopo di eseguire uno studio accurato anche su N ed eventuali M.

Conclusioni

Lo scopo di questo diagramma di flusso diagnostico, gravato da costi d'impatto iniziale apparentemente più alti, a causa dell'utilizzo su larga scala della risonanza magnetica con bobina endorettale e spettrografia colina/citrato, è quello di ridurre drasticamente la quantità di biopsie prostatiche con l'intento di migliorare la compliance dei pazienti per una diagnostica precoce, diminuire la morbilità derivante da biopsie prostatiche indebite, diminuire i costi di utilizzo delle strutture di anatomia patologica. In secondo luogo l'utilizzo di una diagnostica per immagini funzionale in prima istanza consente di ottenere una maggiore sensibilità e specificità nell'identificazione di malattia extracapsulare, ha cioè lo scopo di aumentare l'identificazione preoperatoria dei T3 e dei T1 con Gleason inferiore a 7. Queste sono le due categorie di pazienti che andrebbero escluse dall'approccio chirurgico ed avviate ad un protocollo osservazionale ovvero ad un trattamento farmacologico, diminuendo così il numero di soggetti gravati dalla morbilità postoperatoria che si estrinseca in impotenza ed incontinenza traducendosi in invalidità fisica e psichica con elevati costi sociali.