Il Manuale di Clinica Pratica

Titolo Cancro della prostata
Data 26 febbraio 2006 alle 19:18:00
Autore R. Rossi

LA TERAPIA DEL CANCRO PROSTATICO

Rossi:
Pochi argomenti sono così controversi come il management del cancro prostatico. Abbiamo visto parlando del PSA che esistono molte forme di neoplasia non evolutiva che non portano mai al decesso del paziente per cui vi è incertezza sul trattamento da adottare nelle forme localizzate iniziali.

Ressa:
Partiamo, come per tutti i tumori, dalla stadiazione

Rossi:
La stadiazione universalmente usata è quella TNM
Tumore
T1 = tumore clinicamente inapparente non visibile e non palpabile diagnosticato in seguito ad un esame istologico dopo TURP (T1a = presente nel 5% o meno del tessuto resecato, T1b = presente in più del 5% del tessuto resecato) o ad una agobiopsia per un PSA elevato (T1c)
T2 = tumore confinato alla prostata, T2a se ad un solo lobo, T2b se ad entrambi i lobi
T3 = tumore esteso alla capsula prostatica (T3a) oppure anche alle vescichette seminali (T3b)
T4 = tumore che invade le strutture adiacenti (collo vescicale, retto, ecc)
TX = tumore non valutabile
Linfonodi
0 = no interessamento linfonodale
N+ = interessamento linfonodale
NX = linfonodi non valutabili
Metastasi sistemiche
M0 = non metastasi a distanza
M+ = metastasi a distanza. M1a = linfonodi non regionali – M1b = ossa – M1c = altri tessuti

Poi esiste un criterio istopatologico del campione prelevato con la biopsia prostatica: viene usato lo score di Gleason che lo classifica in base alla differenziazione: l'anatomopatologo sceglie sul vetrino le due popolazioni cellulari più rappresentate numericamente e le classifica entrambe in un punteggio crescente, più e' alto, più il tumore è indifferenziato.

Score 2-6 = ben differenziato
Score 7 = moderatamente differenziato
Score 8-10 = poco differenziato o indifferenziatoRessa:
In realtà è meglio dire Gleason 3 + 3 anziché Gleason 6; sembra la stessa cosa ma non lo è.
La somma 6 , ad esempio, può essere il risultato di 3+3 o 4+2 ed e' importante che ENTRAMBI gli addendi non superino il valore 3 perché si possa dire che il rischio metastatico è bassissimo. Il primo addendo rappresenta il grado primario (da 1 a 5) cioè il grado di differenziazione della popolazione cellulare più rappresentata, il secondo addendo rappresenta il grado secondario (da1 a 5) cioè il grado di differenziazione della seconda popolazione cellulare più rappresentata.

Rossi:
Dal punto di vista operativo di solito i valori del PSA, lo score di Gleason e i dati derivanti dalla esplorazione rettale e dalla ecografia addomino-pelvica e transrettale permettono di inquadrare il paziente. La TAC stadiante e la scintigrafia ossea sono esami di seconda linea da richiedere se i valori di PSA sono superiori a 20, se lo score di Gleason è superiore a 8 o se i dati ecografici fanno sospettare una diffusione extracapsulare del tumore.

Ressa:
Passiamo alla stratificazione del rischio evolutivo

Rossi:
E' possibile inquadrare il paziente a rischio evolutivo basso, intermedio ed elevato.

Sono a basso rischio i tumori T1 e T2a, quelli che hanno uno score di Gleason inferiore o uguale a 6 e un PSA inferiore a 10

Sono a rischio elevato i tumori T3 e T4, quelli con uno score di Gleason superiore a 7 o un PSA superiore a 20

Il rischio intermedio identifica tumori T2b oppure quelli con PSA compreso tra 10 e 20 e quelli con score di Gleason uguale a 7.

Facciamo attenzione però: nella stratificazione del rischio basta la presenza di uno dei parametri per identificare la classe di rischio.
Per esempio un tumore stadiato come T2a – vale a dire un tumore intracapsulare limitato ad un lobo - che però abbia un PSA > 20 o uno score di Gleason > 7 e' tout court classificabile come un tumore ad alto rischio evolutivo.Ressa:
Ci sono tuttavia dei problemi di difficile soluzione: dando per affidabile il risultato del PSA, spesso, purtroppo, le risultanze post operatorie degli altri 2 parametri, l'invasione della ghiandola e l'indice di Gleason sono differenti dal pre-operatorio, facendo slittare il paziente da una categoria di rischio ad un'altra.
Poi c'è ovviamente l'influenza dell'occhio dell'anatomopatologo, che potrebbe dare una classificazione istologica non affidabile, magari un Gleason 3 diventa 4 o quella del radiologo, che in fase preoperatoria ha negato un'invasione capsulare la quale, invece, si riscontra al tavolo operatorio.

Rossi:
Questo è una difficoltà reale: succede spesso che un cancro che si pensava localizzato si dimostra al tavolo operatorio in stadio più avanzato, con invasione della capsula o delle vescichette seminali o dei tessuti circostanti.
La scelta in questi casi è ovviamente del chirurgo il quale deciderà in base alla fattibilità tecnica di eseguire o meno l'intervento. E' evidente che però in questi casi il paziente avrà un più elevato rischio di recidiva e probabilmente alla prostatectomia si aggiungerà la radioterapia e/o l'ormonoterapia.
In effetti quello della stadiazione è un problema di non facile soluzione. L'esplorazione rettale è il primo metodo usato per dire se il cancro è localizzato alla prostata, se è localmente avanzato o se o extracpasulare ma ha il rischio, anche se effettuato da medici esperti, di cosiddetta sottostadiazione molto alto (fino al 70% dei casi). L'ecografia prostatica trans-rettale migliora la performance ma può dare comunque degli errori (può non riconoscere fino al 50% e oltre dei cancri che hanno già invaso capsula e vescichette). TAC e RMN per ora non sembrano migliorare di molto le cose.

Ressa:
Comunque, lasciando aperte queste problematiche, resta il grosso problema di cosa fare nella terapia del cancro localizzatoRossi:
Rientrano nella definizione di cancro localizzato i tumori stadiati come T1 e T2.
Le opzioni terapeutiche nelle forme localizzate sono: la prostatectomia radicale,la radioterapia, l'osservazione vigile (watchful waiting degli autori anglosassoni), la soppressione androgenica.
Sfortunatamente vi sono pochi dati di letteratura che permettano di stabilire con sufficiente sicurezza quale di queste scelte sia preferibile.
A causa di queste incertezze molte società scientifiche danno indicazioni non tassative sul management del cancro prostatico localizzato, raccomandando di discutere con il paziente i rischi e i benefici di ogni opzione.
La scelta deve prendere in considerazione l'età del paziente, la comorbidità, la sua aspettativa di vita, lo score di Gleason, i valori di PSA e infine le preferenze del paziente correttamente informato. Secondo uno studio possono essere candidati al watchful waiting i pazienti che soddisfano i seguenti parametri: PSA < 10 ng/mL, stadio T2A o inferiore, score di Gleason 3+3 o inferiore (De Vries SH et al. J Urol 2004;172:2193-2196). Un altro studio dimostra che il rischio di morire per cancro della prostata, in 20 anni di follow-up, è minimo in chi ha un tumore localizzato con score di Gleason 2-4, mentre è elevato con score di 8-10 (Albertsen PC et al. 20-Year Outcomes Following Conservative Management of Clinically Localized Prostate Cancer.JAMA. 2005 May 4; 293:2095-2101).
In uno studio (Bill-Axelson A et al. N Engl J Med 2005 May 12; 352:1977-1984). la prostatectomia si è dimostrata superiore alla semplice sorveglianza. Tuttavia bisogna considerare che il cancro prostatico era stato scoperto grazie all'esplorazione rettale oppure con esame istologico dopo una resezione trans-uretrale per ipertrofia prostatica e non tramite screening con PSA. Attualmente invece molti cancri della prostata sono diagnosticati grazie al dosaggio del PSA. Non sappiamo quindi se i risultati di questo studio si possano automaticamente estendere ai cancri scoperti in questo modo, che potrebbero essere meno aggressivi. In secondo luogo l'analisi per sottogruppi ha dimostrato che i benefici della prostatectomia erano evidenti nei pazienti con età inferiore ai 65 anni mentre l'intervento chirurgico non è superiore alla semplice sorveglianza senza dosaggio seriato del PSA nei soggetti più anziani.Ressa:
Nel 2003 ho scoperto 8 cancri della prostata, solo a uno ho sconsigliato vivamente la terapia chirurgica pesche, per le sue numerose patologie non sarebbe, probabilmente, uscito vivo dalla sala operatoria.
Tutti gli altri hanno scelto la prostatectomia, anche gli ultrasettantenni, su nessuno di loro ha fatto presa il discorso: "stiamo in vigile attesa".
Un cinquantenne, nuovo paziente, romagnolo sanguigno,con un'anamnesi positiva per k prostatico nel padre, ha esclamato "C****, alla prima visita che mi fai mi scopri un cancher!". Adesso va avanti con vasodilatatori per un'impotenza post-chirurgica.
Non penso che nessun 50 enne possa campare serenamente con la tattica della vigile attesa, quelli che mi hanno stupito sono gli ultra 70 enni che, senza esitare si sono sottoposti ad un intervento di 4 ore senza fiatare, uno di essi addirittura con anestesia spinale.
Ovviamente dicono in giro che ho salvato loro la pelle; io mi schermisco dicendo che non so quale di loro sarebbe morto per quel cancro e che su 17 prostatectomie ben 16 sono inutili.
Niente! Nessuno ha cambiato idea: "Il dottor Ressa mi ha salvato la vita!".

Rossi:
Io attualmente ho "solo" 4 pazienti con cancro prostatico: un cinquantacinquenne a cui è stato scoperto per un dosaggio del PSA e che è stato sottoposto a prostatectomia radicale, un settantaquattrenne che ha preferito sottoporsi a radioterapia e due ottantenni a cui il tumore è stato riscontrato in seguito all'esame dei frustoli tissutali prelevati dopo intervento di TURP (uno è in terapia ormonale mentre un altro, con valori di PSA inferiori a 1, del tutto asintomatico, viene tenuto in vigile attesa).
Per ritornare alla prostatectomia, questa può avere una mortalità operatoria variabile a seconda delle casistiche dallo 0,5% all'1% (fino al 2% nei soggetti > 75 anni).
Può comportare complicanze a carico della sfera sessuale, soprattutto disfunzione erettile che attualmente risulta meno frequente grazie alla tecnica chirurgica che tende a salvaguardare le fibre nervose (cosiddetta nerve-sparing radical

prostatectomy). In genere dal 60% all'80% dei casi recupera la funzione sessuale in media dopo 9 mesi, ma il disturbo può persistere anche per due anni (JAMA. 2005 Jun 1; 293:2648-2653).Ressa:
Io le vedo sempre anche nei soggetti operati dai chirurghi più alla moda.

Rossi:
... l'incontinenza urinaria, la stenosi uretrale, l'incontinenza fecale.
D'altro canto l'intervento chirurgico può essere curativo nei casi di tumore localizzato a tendenza evolutiva e potrebbe portare alla guarigione definitiva.
La radioterapia non richiede il ricovero e non è gravata dalle complicanze post-operatorie ma può portare a complicanze intestinali, impotenza o incontinenza urinaria. La sua efficacia, almeno per 10 anni, sembra paragonabile a quella della prostatectomia.
La semplice sorveglianza (con terapia alla comparsa di progressione) evita le complicanze del trattamento ma lascia il tumore e quindi non ne impedisce l'evoluzione se si tratta di una forma aggressiva.
Non esistono a priori scelte giuste o sbagliate perché ogni caso va valutato alla luce di molte variabili.

Ressa:
Giusto, ma dacci uno schema orientativo di massimaRossi:
Potrebbe essere quello che segue.

Nel T1a bisogna procedere ad una ristadiazione (dosaggio del PSA + ecografia addomino-pelvica + agobiopsia prostatica transrettale + biopsia endoscopica della loggia prostatica).
Se questa riconferma la classe T1a consigliamo di proporre la osservazione vigile con periodici controlli.

Ressa:
Ripeto che, nelle mia esperienza, nessuno aderisce, comunque.

Rossi:
La mia esperienza , come ho testè riferito, è un poco diversa.
In ogni caso, nei pazienti giovani, in buone condizioni generali, con aspettativa di vita superiore ai 20 anni (orientativamente soggetti nella quinta decade di vita) concordo con una strategia più aggressiva che preveda la prostatectomia o la radioterapia.
Negli stadi T1b, T1c e T2 le scelte si possono così riassumere:
·nei pazienti < 70, con aspettativa di vita > 10 anni, in condizioni generali buone, senza patologie gravi concomitanti può essere proposta la prostatectomia o la radioterapia. Probabilmente nei pazienti più giovani la prostatectomia è la scelta più ragionevole.
·nei pazienti > 70 anni, con aspettativa di vita < 10 anni o con gravi patologie associate può essere indicata la radioterapia o in alternativa la semplice sorveglianza.
La soglia dei 70 anni, pur prevista dalle linee guida , non è comunque tassativa: l'intervento chirurgico può essere proposto anche a soggetti di qualche anno più anziani se in buone condizioni generali.
Per la verità secondo uno studio osservazionale il trattamento (chirurgico o radiante) del cancro prostatico localizzato aumenterebbe la sopravvivenza anche nei soggetti anziani, ma data la natura dello studio è necessaria prudenza nell'interpretare questi risultati [30].

La terapia androgeno-soppressiva nel cancro prostatico localizzato non ha al momento evidenze forti di letteratura e il suo uso dovrebbe essere pesato rispetto agli effetti collaterali (Sharifi 2005). Teniamo conto che l'uso dei GnRH agonisti aumenta il rischio di sviluppo di diabete, coronaropatie, infarto miocardico e morte cardiaca improvvisa (Keating NL, 2006).
Vi erano dati promettenti circa l'uso della bicalutamide a dosaggi elevati sia in monoterapia per le forme localizzate che dopo trattamento curativo (radioterapia o prostatectomia). Tuttavia la FDA non ha ritenuto di autorizzarne l'uso per questa indicazione. Recentemente (2004) il Ministero della Salute ha emanato una circolare dando notizia di uno studio in cui l'uso della bicalutamide ad alto dosaggio usata in monoterapia nei soggetti affetti da cancro prostatico localizzato non metastatico era associato ad un aumento del numero dei decessi rispetto al placebo.

Ressa:
Quindi direi che il paziente con un cancro prostatico che rientra in questo primo blocco di "fortunati", possa ritenere chiusa la sua storia dopo la prostatectomia e vivere abbastanza serenamente (a parte le sequele post chirurgiche), non morirà, molto probabilmente per quella causa.
Il problema e' cosa fare nel cancro prostatico, che magari era stato classificato come localizzato e poi, sul tavolo operatorio, risulta localmente avanzato .

Rossi:
Come ho già accennato prima, in questi casi il paziente slitta in una fascia di rischio più elevata e si può considerare di associare l'intervento alla immediata radioterapia esterna [25], anche se uno studio ha dimostrato che si riduono le recidive locali ma non l'intervallo libero da metastasi e la sopravvivenza [28].
Però secondo un RCT recente la radioterapia adiuvante dovrebbe essere lo standard dopo la prostatectomia nei casi T3N0M0 [33].
Ai malati con cancro prostatico localmente avanzato in genere si propone la radioterapia associata alla terapia ormonale oppure la sola ormonoterapia se per esempio coesistono gravi patologie associate.Ressa:
Comunque sia, tutti i pazienti operati di cancro prostatico continuano a eseguire l'esame del PSA che deve risultare sempre nell'ambito di " zero virgola".
Il problema sorge quando, a distanza di tempo, sale di nuovo.

Cosa fare?

Rossi:
Non ci sono studi randomizzati e controllati che suggeriscano come bisogna comportarsi in caso di aumento del PSA dopo trattamento primario curativo chirurgico. Non è chiaro quindi quale sia il management in caso di recidiva biochimica perché non sempre essa corrisponde ad una recidiva clinica.
In un'analisi retrospettiva di quasi 2000 pazienti prostatectomizzati, il 15% sviluppò una recidiva biochimica , ma di questi solo il 34% ebbe in seguita una recidiva clinica. Il tempo medio di comparsa delle metastasi dopo recidiva biochimica fu di 8 anni e il tempo medio di sopravvivenza fu di ulteriori 5 anni (Pound CR et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy, JAMA, 1999, 281:159-67).

Ressa:
Questo cosa vuol dire?Rossi:
Questo vuol dire che, nel decidere la strategia terapeutica dopo una recidiva biochimica, se il paziente è asintomatico, vanno tenuti in conto molteplici fattori, compresa l'età' , le malattie coesistenti, l'aspettativa di vita e le preferenze del paziente. Appare comunque ragionevole, pur in assenza di evidenze di letteratura, iniziare subito la terapia ormonale.
La radioterapia viene presa in considerazione solo in presenza di condizioni ben precise: assenza di coinvolgimento scheletrico, incremento del PSA avvenuto dopo 24 mesi dall'intervento, Gleason < 8 e non coinvolgimento delle vescichette seminali all'esame istologico (National Comprehensive Cancer Network. Prostate Cancer Clinical Practice Guidelines. 1.2004. www.nccn.org)
Secondo uno studio osservazionale retrospettivo [32] in caso di rediva biochimica dopo prostatectomia si potrebbe ottenere un aumento della sopravvivenza con la radioterapia di salvataggio mentre l'associazione di radioterapia e terapia ormonale non sembra portare a benefici aggiuntivi. Ma il dato richiede conferme da parte di RCT ad hoc.

Ressa:
E se l'aumento del PSA si verifica dopo trattamento radioterapico?

Rossi:
La terapia è ancora una volta la soppressione androgenica. Solo in casi MOLTO selezionati si può scegliere la prostatectomia di salvataggio (Gleason < 8, PSA < 10, non metastasi a distanza, aspettativa di vita > 10 anni, malattia confinata alla prostata).
Comunque le linee guida del NCCN propongono, in caso di recidiva biochimica, sia dopo chirurgia che dopo RT, anche la vigile attesa come scelta alternativa.

Ressa:
Rimane ancora qualcosa da dire?Rossi:
Rimarrebbe da trattare il cancro avanzato e metastatizzato. Brevemente posso dire che in questi casi si usa l' ormonoterapia che prevede l'uso di LHRH agonisti detti anche reline (buserelin, goserelin , leuprorelina e triptorelina), associando, nel primo mese di trattamento, un antiandrogeno non steroideo (bicalutamide o flutamide) per prevenire il fenomeno del flare up tumorale innescato dalle reline (aumento iniziale del testosterone con stimolazione paradossa che può provocare aumento del dolore osseo, ostruzione ureterale o compressione midollare).
Fra gli effetti collaterali della deprivazione androgenica ricorderei l'aumento del rischio di fratture ossee, la diminuzione della libido, le vampate di calore, l'impotenza, e la ginecomastia, alterazioni metaboliche, della cognizione e dell'umore oltre a sintomi aspecifici come nausea, veritigini, cefalea, anoressia, la comparsa di diabete e di cardiopatia ischemica, ecc.
La deprivazione androgenica è efficace in molti pazienti con cancro avanzato e in quelli ad alto rischio trattati con RT per forme localizzate. Invece i suoi benefici nei pazienti con aumento dei livelli di PSA dopo trattamento locale ma senza metastasi non sono chiari (Shafiri, 2005).
Una revisione sistematica di otto RCT ha inoltre dimostrato che, nel cancro localemnte avanzato, il trattamento precoce con oromonoterapia riduce la mortalità rispetto al trattamento differito [29].

Ressa:
Ci sono novità dell'ultima ora circa nuove linee guida?

Rossi:
L'American Urologican Association ha pubblicato le linee guida del 2007 in cui si riconoscono esplicitamente la mancanza di evidenze e le incertezze che circondano il trattamento del cancro prostatico localizzato [31]. Niente di nuovo comunque rispetto a quanto abbiamo già detto.
Per un approfondimento: http://www.pillole.org/public/aspnuke/newsall.asp?id=3694BIBLIOGRAFIA

1. Iversen P et al. Scan J Urol Nephrol Suppl 1995; 172: 65-72
2. Graversen PH et al. Urolgy 1990; 36: 493-498
3. Johansson JE at al. JAMA 1997; 277:467-71
4. Lu-Yao GL et al. Lancet 1997; 349:907
5. Waaler G et al. British Journal of Urology 1993; 72:214-19
6. Choda GW et al. New Engl J Med 1994; 330:242-48
7. Wasson JH et al. Archives of Family Medicine 1993; 2:487-93
8. Holmberg L et al. N Engl J Med 2002; 347:781-789
9. See WA et al. J Urol 2002 Aug; 168 (2): 429-35.
10. Bayar DP et al. NCI Monograph 1988, 7: 165-170
11. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol 1997; 79: 235-246
12. Fellow GJ et al.Br J Urol 1992; 70:304-309

13. Messing EM et al. N Engl J Med 1999; 341: 1781-1789
14. Robson M et al. Haematol Oncol Clin North Am 1996; 10: 727-747
15. Prostate Cancer Clinical Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000; 355: 1491-1498
16. Caubert JF et al. Urology 1997; 49: 71-78
17. Bennet CI et al.Prostate Cancer Prostat Dis 1999; 24-28
18. Schmitt B.et al. Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software
19. Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Br J Urol 1997; 79: 235
20. Wilt T et al. Cochrane Review. In: The Cochrane Library, Issue 1 2003. Oxford: Update Software
21. Seidenfeld et al. Ann Int Med. 2000; 132: 566 – 577
22. Pound CR et al. JAMA 1999; 281:159-67
23. Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network (Oncology, Vol 13, No 11 A , Nov. 1999). Sito internet: "http://www.cancernetwork.com/journals/Oncology/NCCN991108.HTM"
24. Sharifi N et al. Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. JAMA 2005 Jul 13; 294:238-244.
25. Bolla M et al for the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomized controlled trial (EORTIC trial 22911). Lancet 2005 Aug 13; 366:572-578
26. Keating LN et al. Diabetes and Cardiovascular Disease During Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology, Vol 24, No 27 (September 20), 2006: pp. 4448-4456.
28. Thompson IM et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathologically Advanced Prostate Cancer.A Randomized Clinical Trial . JAMA. 2006 Nov 15;296:2329-2335
29. G Boustead et al. Systematic review of early vs deferred hormonal treatment of locally advanced prostate cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. BJU International 2007 Epub March 6 (doi:10.1111/j.1464-410X.2007.06802.x)
30. Wong Yu-Ning et al. Survival Associated With Treatment vs Observation of Localized Prostate Cancer in Elderly Men. JAMA. 2006 Dec 13;296:2683-2693.
31. Thompson I et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. J Urol 2007;177:2106-31. http://www.auanet.org/guidelines/main_reports/proscan07/content.pdf (accesso del 28 dicembre 2007)
32. Trock BJ et al. Prostate Cancer–Specific Survival Following Salvage Radiotherapy vs Observation in Men With Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. JAMA. 2008 Jun 18;299:2760-2769.
33. Thompson IA et al. Adjuvant Radiotherapy for Pathological T3N0M0 Prostate Cancer Significantly Reduces Risk of Metastases and Improves Survival: Long-Term Followup of a Randomized Clinical Trial.J Urol 2009;181:956-962.