

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Lezioni di Oncologia

Oncologia

Clinica e teoria - 4

Prof Antonio Frassoldati
Oncologia Clinica – AOU di Ferrara

Caso clinico

Ferrara, 30 giugno 2005

M.A., 63 aa

ANAMNESI: familiarità vascolare. 1 fratello affetto da carcinoma prostatico.

ex muratore, fumatore (30p/y),

DM tipo II, ipertensione arteriosa, ateromasia carotidea sx 30%,

ALLERGIE: non note

Terapia in atto: cardioASA 75 mg 1 cp h 12 , sinvastatina 20 mg 1 cp h 20,
insulina rapida 6 UI h 8-12-19 + insulina glargina 8 UI h 22,
valsartan+idroclortiazide 40mg+12,5 mg 1 cp h 8

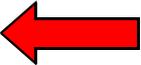
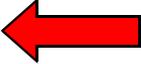
Si reca dal curante e riferisce*”da circa quattro mesi ho la sensazione di non riuscire a svuotare bene la vescica e faccio fatica ad iniziare ad urinare...inoltre di notte devo alzarmi minimo 4 volte! E’ da molto che ho questo problema ma ultimamente è peggiorato...”*

Caso clinico

Il **curante** chiede ...*"vedi del sangue nelle urine? hai avuto febbre? Sei dimagrito?"*

M.A:...*"no, no..."*

Cosa scegliereste in prima battuta per approfondire tali sintomi?

- 1.ecografia addominale
- 2.esami ematochimici, dosaggio PSA ed esame urine 
- 3.ecografia transrettale
- 4.uroflussimetria
- 5.visita urologica
- 6.esplorazione rettale 
- 7.RMN pelvica

Tumore della prostatat

Epidemiologia e fattori di rischio

- Tumore più frequente negli uomini (20% di tutti i tumori diagnosticati al di sopra dei 50 aa)
- Terza causa di morte negli uomini sopra i 70 aa
- Sopravvivenza a 5 aa 91,4% (in costante e sensibile crescita, per anticipazione diagnostica correlata a “screening” opportunistici)
- Fattori di rischio :
 - età
 - razza(nera più a rischio)
 - fattori ormonali (alti livelli di testosterone e IGF1)
 - storia familiare di tumore prostatico (25%circa, il rischio raddoppia nel caso di un familiare affetto)
 - fattori genetici (15% circa, es.mutazione BRCA; tra i criteri 3 familiari di primo grado affetti o almeno 2 diagnosticati sotto i 55 aa)
 - dieta (iper calorica e ricca di grassi)

Manifestazioni cliniche e diagnosi

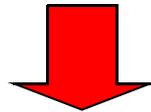
- Manifestazione clinica: Silente oppure aspecifica (difficoltà urinarie, nicturia, dolore e bruciore alla minzione, ematuria, emospermia, stanchezza)
- Diagnosi differenziale:
 - IVU
 - IPB
 - prostatite
 - Ca vescicale
 - Calcolosi vescicale
- Diagnosi:
 - dosaggio PSA + esame urine
 - Esplorazione rettale (bassa SE e SP)
 - RM pelvica
 - Ecografia rettale + biopsia

Caso clinico

Agli **EE** del **07.06.2005**:

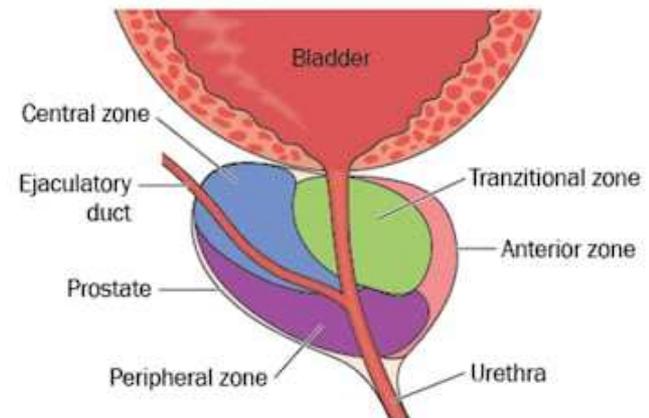
PSA totale:7 ng/ml (vs 2.36 ng/ml 10.01.2004), **HB:**10.4 g/dl, **eritrociti nelle urine** 50x campo(v.n 0-2 X campo).

Il curante lo indirizza verso lo specialista urologo...



VISITA UROLOGICA(30.06.2005)

All'**ER** *“la prostata risulta di 4X3 cm con area ligena a destra e dolorabile alla palpazione...”*



Indicazione a :

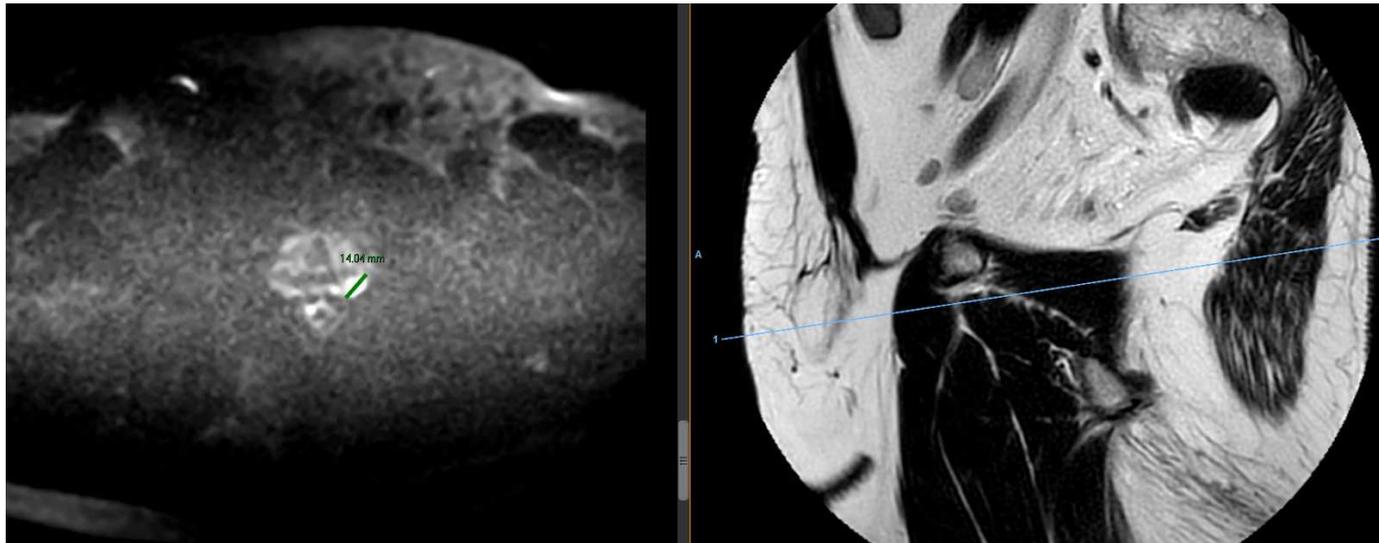
- ripetere **PSA** a 1 mese dal precedente
- RM** pelvica

Manifestazioni cliniche e diagnosi : il PSA

- È una glicoproteina prodotta dal tessuto prostatico sia in caso di patologia maligna, patologia benigna (IPB, prostatite, ritenzione urinaria) o in condizioni fisiologiche (sforzo fisico intenso, eiaculazione recente ...); esiste sia in forma **libera** che **legata** all'antichimotripsina
 - **non è un test di screening**
 - Il cut **off di 4 ng/ml** ha un basso valore predittivo
 - un **singolo valore** elevato di psa non deve portare a decisioni cliniche tempestive: è opportuno ripetere il controllo e valutare fattori di rischio, ER e condizioni cliniche
 - Per migliorare l'accuratezza diagnostica del PSA si possono considerare:
 - **PSA VELOCITY** (velocità di aumento nel tempo, tasso non ancora standardizzato, non usato se PSA <2 ng/ml o >10 ng/ml)
 - **PSA DENSITY** (PSA circolante/volume prostatico calcolato ecograficamente, operatore dipendente)
 - **PSA LIBERO /PSA totale**: ha un valore in fase diagnostica, il PSA libero va calcolato per valori di PSA totale compresi tra 2 e 10 ng/ml
- ... le evidenze di questi indici sono ancora insufficienti per poter dare delle indicazioni standardizzate di utilizzo nella pratica clinica

Caso clinico

RM PELVICA(14.06.2005)

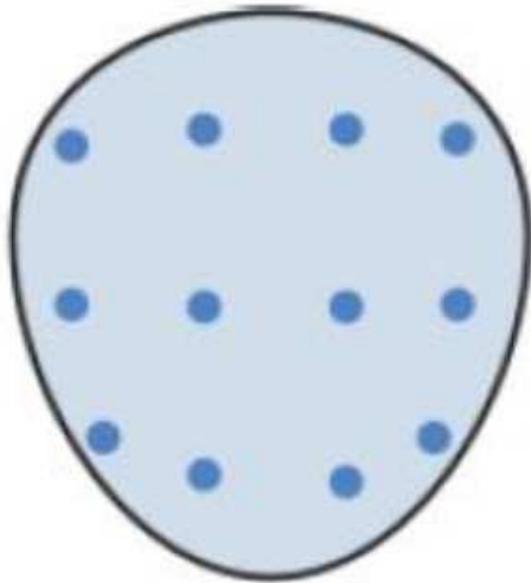


....Pars periferica: In corrispondenza del terzo medio del lobo sinistro (ore 5 del clock uretrale), si apprezza area ipointensa, dotata di restrizione di segnale in diffusione e vivace impregnazione contrastografica, delle dimensioni di 14 mmTali reperti appaiono compatibili con lesione con caratteristiche multiparametriche di sospetto (PIRADS 5), meritevole di valutazione specialistica urologica e integrazione bioptica.. Infiltrazione vescichetta seminale omolaterale

PSA totale(07.07.2005): 8 ng/ml

Caso clinico

Ecografia transrettale + biopsia (20.07.2005)

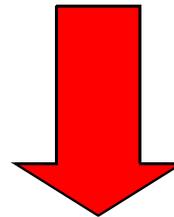


**Mapping biopsia
prostatica**

Eseguiti dodici prelievi bioptici:

6 sono risultati **positivi** per
adenocarcinoma (**componente
neoplastica >50%**)
Gleason score 8(4+4)

**Alla luce di tali risultati ,visto le
dimensioni (cT3) e il Gleason score \geq 6**



**Malattia
metastatica?**

SCINTIGRAFIA OSSEA 30.07.2005: negativa

Anatomia Patologica e classificazione TNM (UICC 2009)

Tumore primitivo (T)

TX Il tumore primitivo non può essere definito (categorizzato)

T0 Non evidenza del tumore primitivo

T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con le immagini

T1a Tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia

T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia

T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio, a causa del PSA elevato)

T2 Tumore limitato alla prostata*

T2a Tumore che interessa la metà o meno di un lobo

T2b Tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi

T2c Tumore che interessa entrambi i lobi

T3 Tumore che si estende al di fuori della prostata**

T3a Estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale, compresa l'invasione del collo vescicale.

T3b Tumore che invade la(e) vescichetta(e) seminale(i)

T4 Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.

Metastasi ai linfonodi regionali (N)

NX I linfonodi regionali non sono stati valutati clinicamente

N0 Non metastasi clinicamente evidenziabili nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Metastasi a distanza (M)

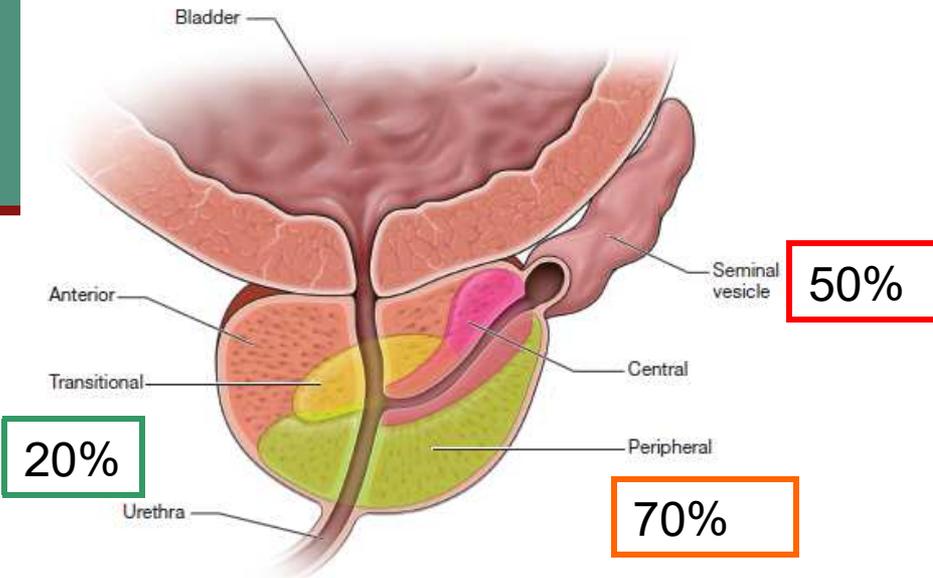
M0 Non metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

M1a Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)

M1b Metastasi ossee

M1c Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee



Linfonodi regionali:

-pelvici

-ipogastrici

-otturatorii

-iliaci (interni/esterni o NAS)

-sacrali (lateral, presacral, del promontorio, NAS)

Anatomia patologica e classificazione istologica

Classificazione Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) 2016

Neoplasie ghiandolari:

Adenocarcinoma di tipo acinare:

- atrofico
- pseudoiperplastico
- microcistico
- a cellule schiumose
- mucinoso (colloide)

A cellule ad anello con castone

- pleomorfo a cellule giganti
- sarcomatoide

Tumori neuroendocrini

- adenocarcinoma con differenziazione neuroendocrina
- Tumore neuroendocrino ben differenziato
- carcinoma neuroendocrino a piccole cellule
- carcinoma neuroendocrino a grandi cellule

Carcinoma a cellule transizionali

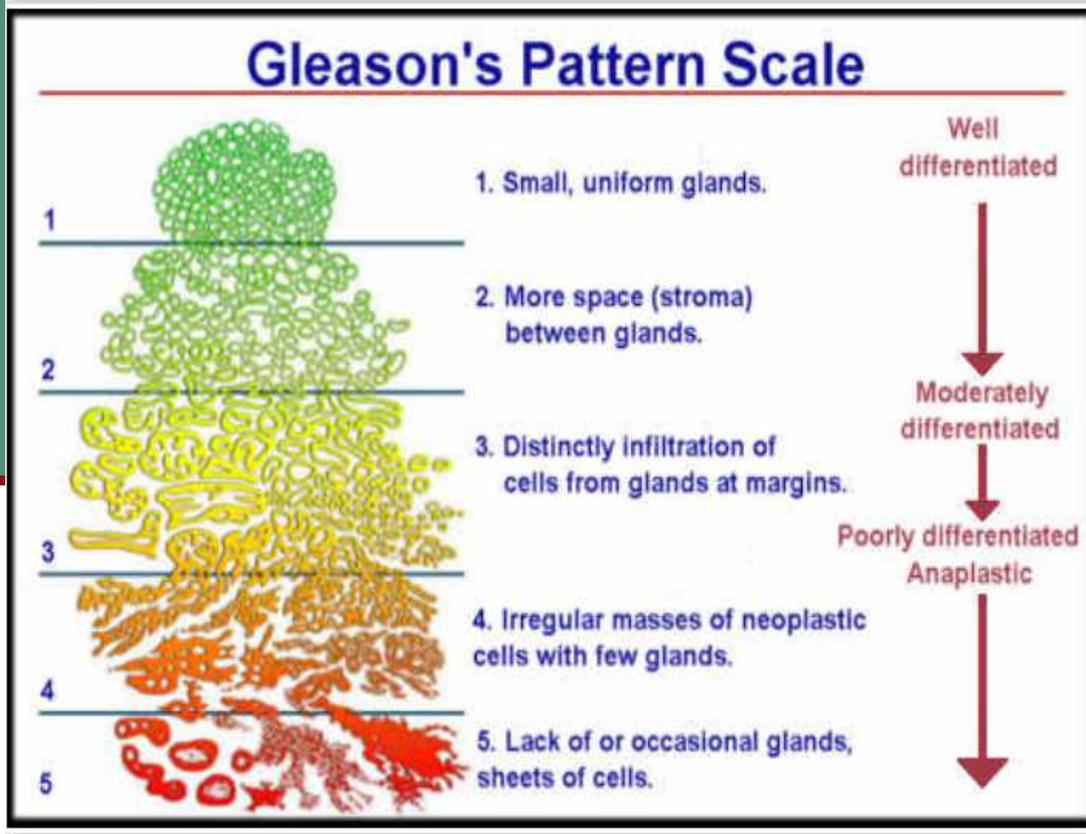
Neoplasie squamose

- carcinoma adenosquamoso
- carcinoma squamoso

Anatomia patologica e classificazione istologica

Immunofenotipo: PSA+, PAP+, 34beta E12 +, p63+, AMACR +

Grado Istologico



-Differenziazione citoarchitetturale
-Infiltrazione stromale

Gleason Score:

grado primario (+ rappresentato)

+ grado secondario (secondo pattern rappresentato >5% ma in minore quantità rispetto al primo)

Anatomia patologica e classificazione istologica

GRADE GROUP: valore prognostico (ISUP/WHO 2016)

- Gruppo di grado 1: score Gleason ≤ 6
- Gruppo di grado 2: score Gleason $3+4=7$
- Gruppo di grado 3: score Gleason $4+3=7$
- Gruppo di grado 4: score Gleason $4+4=8$, $3+5=8$, $5+3=8$
- Gruppo di grado 5: score Gleason 9-10

Importante: *(raccomandazione libro blu WHO 2016)*

riportare sempre la percentuale di G4 sia nelle agobiopsie che nelle prostatectomie radicali!

Anatomia patologica e classificazione istologica

Cosa non deve mancare nel referto di una biopsia:

1. Sede e distribuzione
2. Istopatologia
3. Grado istopatologico
4. Volume tumorale
5. Invasione locale
6. Invasione perineurale
7. Invasione vascolare
/linfatica

Cosa non deve mancare nel referto istologico di una prostatectomia:

1. Tipo istologico
2. Grado istologico
3. Estensione invasione locale
4. TNM+stadio
5. Margini chirurgici
6. Invasione vascolare
7. Invasione perineurale
8. Differenziazione neuroendocrina

Stadiazione

- **RM**: sconfinamento extracapsulare e individuazione coinvolgimento linfonodale
- **Scintigrafia ossea**: elevata SE nelle metastasi ossee, va eseguita in caso di:
 - T1 e PSA >20
 - T2 e PSA >10, OPPURE Gleason score >8
 - T3 o T4
 - Presenza di sintomi
- **Pet con colina radiomarcata** con ^{11}C o ^{18}F

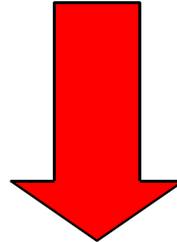
Caso clinico

SCELTA TERAPEUTICA

**PROSTATECTOMIA RADICALE LAPAROTOMICA (26.08.2005) +
LINFOADENECTOMIA PELVICA**

**E.I: ADENOCARCINOMA SCORE 8 (4+4) DI GLEASON, G3-4, ESTESAMENTE
INFILTRANTE IL LOBO SINISTRO , ESTESO ALLA VESCICHETTA SEMINALE
OMOLATERALE CON INFILTRAZIONE LINFOVASCOLARE, R0, N0
STADIO :pT3b N0 M0**

Complicanze post intervento : incontinenza urinaria e disfunzione nell'erezione
PSA preintervento:8 ng/ml



Radioterapia esterna (64 Gy totali) terminata a gennaio 2006

Complicanze: incontinenza urinaria G1, diarrea G1, radiodermite G1

PSA (10.02.2006): <0.01 ng/ml

Approcci terapeutici M0: classi di rischio

Classe	Caratteristiche
Bassissimo	T1c; Gleason score ≤ 6 / Grade Group 1 sec. ISUP/WHO 2016; PSA < 10 ng/ml; meno di 3 frustoli biotici positivi con $\leq 50\%$ di neoplasia in ogni frustolo; PSA density < 0.15 ng/ml/g
Basso	T1-T2a; Gleason score ≤ 6 / Grade Group 1 sec. ISUP/WHO 2016; PSA < 10 ng/ml
Intermedio	FAVOREVOLE: T2b-T2c <i>oppure</i> Gleason score 3+4=7 / Grade Group 2 sec. ISUP/WHO 2016 <i>oppure</i> PSA 10-20 ng/ml. La percentuale di frustoli biotici positivi è < 50%
	SFAVOREVOLE: T2b-T2c <i>oppure</i> Gleason score 3+4=7 / Grade Group 2 sec. ISUP/WHO 2016; <i>oppure</i> Gleason score 4+3=7 / Grade Group 3 sec. ISUP/WHO 2016; <i>oppure</i> PSA tra 10 e 20 ng/ml
Alto	T3a <i>oppure</i> Gleason score 8 / Grade Group 4 sec. ISUP/WHO 2016; <i>oppure</i> Gleason score 4+5=9 / Grade Group 5 sec. ISUP/WHO 2016 <i>oppure</i> PSA > 20 ng/ml
Altissimo	T3b-T4; <i>oppure</i> pattern di Gleason primario 5; >4 biopsie con Gleason score 8-10 / Grade Group 4 o 5 sec. ISUP/WHO 2016

Approcci terapeutici M0: bassissimo/basso rischio

vita

>10 aa

Prostatectomia
radicale

Radioterapia
esterna

Brachiterapia
(vol 10-50ml)

Sorveglianza
attiva

<10 aa

Vigile
attesa

RT
esterna

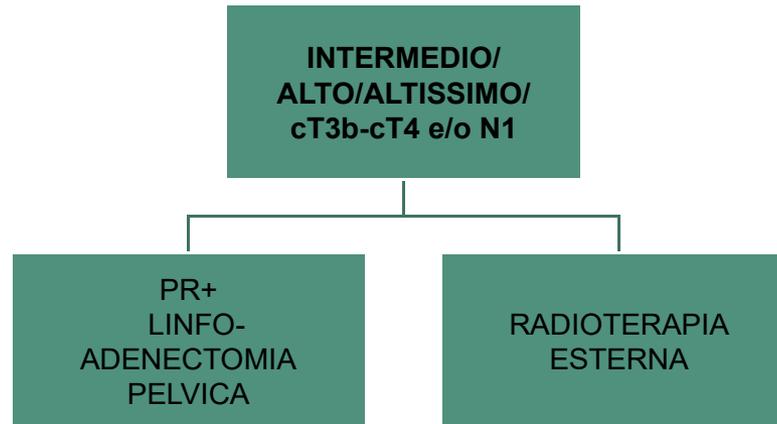
Nella scelta del trattamento bisogna:

-considerare il **volume** della malattia

-il **PS** del paziente

-il **minor impatto** delle complicanze sulla qualità di vita

Approcci terapeutici M0: intermedio/alto/altissimo



- Dopo trattamento iniziale **chirurgico** è previsto trattamento radiante adiuvante in caso di **R1 oT3-pT4** e **ormonoterapia se N1**
- Dopo trattamento iniziale **radioterapico** è prevista ormonoterapia(opzionale in caso di rischio intermedio)

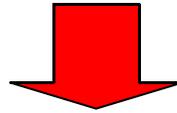
....COSA FARE IN CASO DI RECIDIVA DI MALATTIA DOPO I TRATTAMENTI LOCALI ???

Caso clinico

FOLLOW UP RADIOTERAPICO

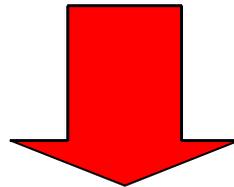
Controllo **PSA ogni 3 mesi** + ecografia addominale per controllo vescicale a giudizio del clinico (per incontinenza urinaria come esito da intervento chirurgico e radioterapia)

Il PSA rimane sempre **<0.1 ng/ml** quando.....



10.12.2011 **PSA :1,3**

29.02.2012 **PSA:2,47** ng/ml



LHRH ANALOGO per 1 anno

Approcci terapeutici :RECIDIVA

RICADUTA BIOCHIMICA:

- Dopo chirurgia: PSA > 0.2 ng/dl o due valutazioni successive (4 settimane) in rialzo
- Dopo RT: > 2 ng/dl dopo valore nadir al termine RT

NB: l'emivita del PSA è di 3 gg

-in caso di radicalità chirurgica il PSA si annulla già dopo 30 gg (intervallo di 6-8 settimane)

-in caso di persistenza di livelli dosabili minimi ma stabili si deve pensare a residuo di tessuto prostatico o tessuto extraprostatico (non sempre indice di ripresa di patologia)

-in caso di RT il PSA si abbassa in un lasso di tempo + lungo (6-12 mesi, soprattutto neoplasie + differenziate); il raggiungimento di un nadir < 1 ng/ml indica la radicalità radioterapica

COME AGIRE?

1. RT di salvataggio nei pazienti a rischio basso/bassissimo/intermedio alla diagnosi
2. RT+ BICALUTAMIDE per 24 mesi oppure ORMONOTERAPIA (da scegliere sempre dopo RT) nei pazienti a rischi alto o con sospetto di recidiva sistemica della neoplasia

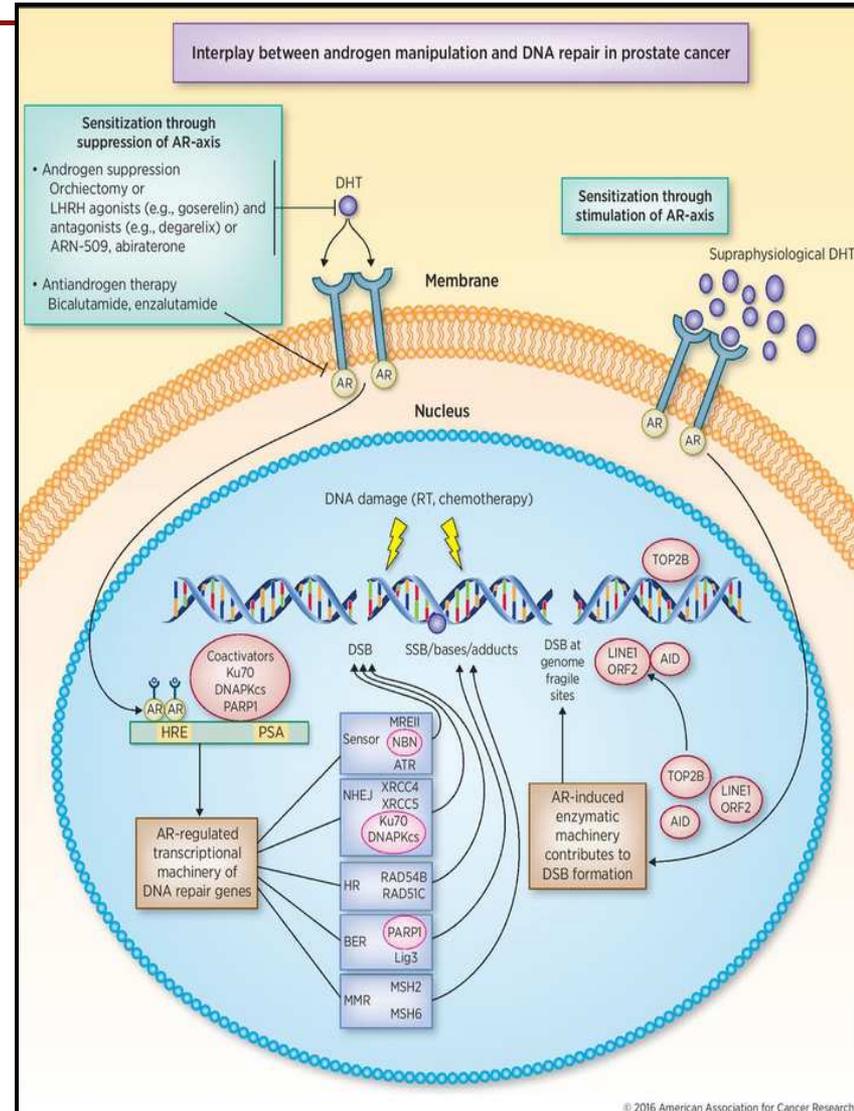
Approcci terapeutici M0-1, pz naive: ORMONOTERAPIA

Il carcinoma prostatico è un malattia ormono-sensibile: le cellule neoplastiche sensibili a terapia endocrina

- Analoghi LHRH (leuprorelin)→ **ATTENZIONE AL TUMOR FLAIR**
- Antiandrogeno orale (es bicalutamide)
- Blocco androgenico completo
- Blocco androgenico intermittente
- LHRH antagonisti
- orchietomia

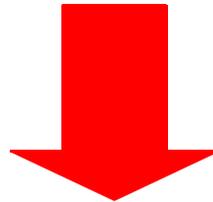
Effetti collaterali blocco androgenico:

Vampate di calore, perdita della libido, fatigue, riduzione massa muscolare, osteopenia, anemia, sindrome metabolica



Caso clinico

Ai controlli successivi trimestrali il PSA 0.2 -0.1 ng/ml e il controllo clinico risulta invariato, termina trattamento con LHRH analogo a febbraio 2013....



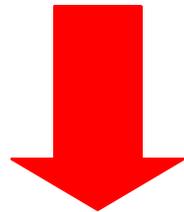
03.04.2014 **PSA: 2,12 ng/ml** (vs 0.1 il 15.01.2014)

Richiesto come approfondimento **PET colina** (27.04.2014)

“Ipercaptazione a livello di un linfonodo pelvico destro sospetto per secondarismo della nota patologia prostatica “

Caso clinico

Vista l'unica zona di ripresa di malattia è limitata a un linfonodo



09.04.14-11.04.2014 RTE a livello del linfonodo PET positivo, raggiungendo la dose di **3000 cGy** erogata con frazionamento di 1000 cGy/die.



17.05.2014 accesso in **PS** per ematuria con anemizzazione
Hb:7.4 g/dl + ritenzione acuta d'urina per cui è stato ricoverato in
Urologia **TOSSICITA' DA RADIOTERAPIA**

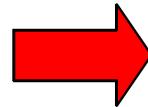
Caso clinico

Prosegue controlli trimestrali con PSA(valori compresi tra 0,1 e 0,5 ng/ml).....poi....

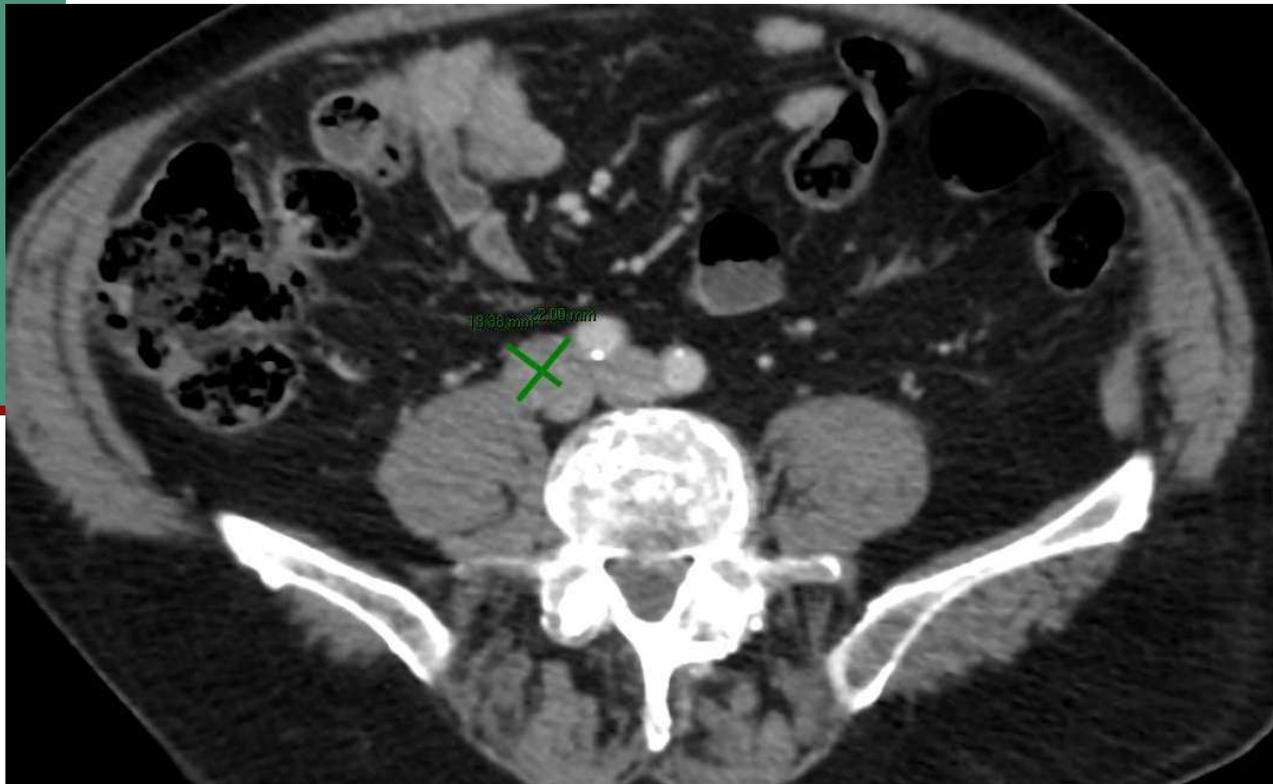
26.04.2016 PSA:2,03

20.07.2016 PSA :3,62

30.09.2016 PSA:5.82



TC Torace Addome con riscontro di



*...Linfogranulia
laterocervicale
posteriore sinistro
con
asse
subcentrimetrico e
linfoadenomegalie
retroperitoneali
(dim max18.38 X
22 mm)....*

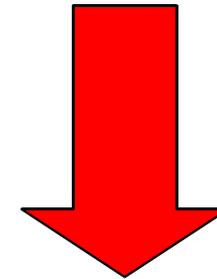
Riprende terapia con LHRH ANALOGO q28 (+ bicalutamide 50 mg per 30 gg) ad ottobre 2016

21.12.2016 PSA 0.22 ,testosterone 0.20
Condizioni cliniche invariate....

Alle rivalutazioni successive...

-PSA compreso tra 0.1-0.5 con testosterone soppresso

-**TC del 16.07.2017** ridotte le linfoadenomegalie precedentemente segnalate

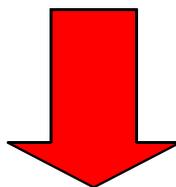


Prosegue con eligard
3,75 mg q28

... controlli clinici e laboratoristici....

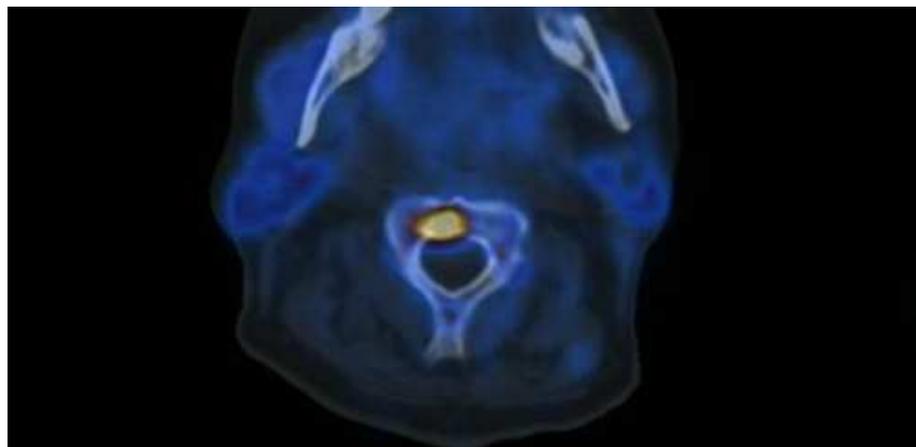
16.05.2018 PSA 2,71 TESTOSTERONE 0,25

29.08.2018 PSA 17.05 TESTOSTERONE 0,3



Pet COLINA 25.09.2018

una diffusa captazione a carico di pressochè tutti i segmenti scheletrici in osservazione sia dello scheletro assile che appendicolare. Si richiama l'attenzione sui primi metameri cervicali, in particolare C3, per la presenza di un'area di rimaneggiamento osteo-strutturale a potenziale rischio di frattura, multiple aree di ipercaptazione a livello linfonodale addominale



Approcci terapeutici: Malattia metastatica ormonosensibile

LHRH agonista (+ antiandrogeno per 4 settimane)

LHRH agonista + antiandrogeno puro

LHRH antagonista

LHRH agonista + RT in M1 alla diagnosi e low volume

LHRH agonista + dtax per 6 cicli (M1 alla diagnosi e **high volume**, STUDIO CHARTEED)

LHRH agonista + abiraterone (M1 alla diagnosi **High risk**, STUDIO STAMPEDE: OS 3 aa 83%)

Approcci terapeutici : CASTRAZIONE RESISTENZA

■ **CRCP**: progressione biochimica + progressione viscerale con **livelli di testosterone soppresso ≤ 0.5 ng/ml**

■ per definire resistenza bisogna **dosare il testosterone**:

se > 0.5 ng/ml adeguare terapia ormonale (non adeguata soppressione androgenica):

- Sostituire LHRH analogo
- Passare a LHRH antagonista
- Aggiungere antiandrogeno puro (alla terapia con agonista LHRH)
- In caso di BAT sospendere antiandrogeno puro (*withdrawal response*)
- castrazione chirurgica (non più usata)

N.B: è comunque consigliata mantenere soppressione androgenica anche nei pazienti resistenti alla castrazione

Approcci Terapeutici : mCRPC

- DOCETAXEL
- Abiraterone + prednisone
- Enzalutamide

Approcci terapeutici: metastasi ossee

- **Radioterapia ipofrazionata** a scopo palliativo antalgico
- **Acido zoledronico** : attenzione! Non ci sono evidenze di riduzione di eventi scheletrici e/o aumento della sopravvivenza nei pazienti con localizzazioni ossee e malattia ormonosensibile.

Alla luce di tale quadro, cosa fare???
Che terapia scegliere??
Come agire sulla malattia ossea?

.....un problema alla volta!!!

Scelta terapeutica

riprendere di nuovo una terapia ormonale o optare per un trattamento chemioterapico ?

Malattia ossea: che fare?

1. approfondire con diagnostiche più sensibili le zone a rischio frattura ed eseguire valutazione ortopedica per eventuali tutori
2. iniziare terapia con acido zoledronico previa valutazione funzionalità renale e visita odontoiatrica!!

Nel frattempo inizia terapia con **LHRH analogo + bicalutamide**

Caso clinico

08.10.2018

EO: PS ecog:1. Il paziente lamenta dolore al rachide cervicale non controllato dai comuni antalgici (ketoprofene 2 bst/die).

CONCLUSIONI : *Visto il quadro di malattia il paziente è candidato a chemioterapia con docetaxel trisettimanale.*

Nell'attesa di completare le diagnostiche strumentali e valutazioni specialistiche necessarie prima di iniziare trattamento specifico prosegue con bicalutamide+ eligard

Si richiedono:

-06.10.2018 RM rachide cervicale: confermato quadro di sovvertimento strutturale

-14.10.2018 VAL ORTOPEDICA: collare di tipo MINERVA

-Ottobre 2018 VISITA ODONTOIATRICA: nulla osta per terapia con acido zoledronico

-17.12.2018 ecocuore: Ipertrofia ventricolare sinistra con FE conservata:65%

-25.01.2019 PSA : 1.39 ng/ml; **TESTOSTERONE :** 0.25 ng/ml

04.02.2019 INIZIO TERAPIA CON DOCETAXEL TRISETTIMANALE AL 75% DOSE
Prosegue eligard e sospende bicalutamide

Provenienza: 596 DAY SER

Data di Stampa: 25/01/2019 Ore: 14:34 Pag. 1 / 1

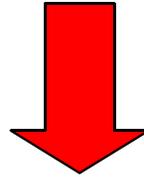
<i>Esame</i>	<i>Esito</i>	<i>U.M.</i>
[0] EMOCROMO		
GLOBULI BIANCHI :	5.98	x10 ³ /µl
GLOBULI ROSSI :	4.48	x10 ⁶ /µl
HGB :	12.0	g/dl
HCT :	37	%
MCV :	83	fl
MCH :	26.8	pg
MCHC :	32.2	g/dl
PLT :	113	x10 ³ /µl
ERITROBLASTI :		%

Perché è stata ridotta la dose?

Agli esami ematochimici piastrinopenia G1 pre inizio terapia : possibile genesi ipoproliferativa per la patologia neoplastica

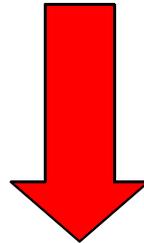
10.02.2019 INIZIO TERAPIA CON ACIDO ZOLEDRONICO E.V

...prosegue con controlli clinici e laboratoristici trisettimanali, prosegue con la chemioterapia per altre 4 cicli (u.s il10.05)
TOX: astenia G1. Buona tolleranza ematologica, non ha mai rimandato il ciclo
PSA 09.05.2019 : 0,80

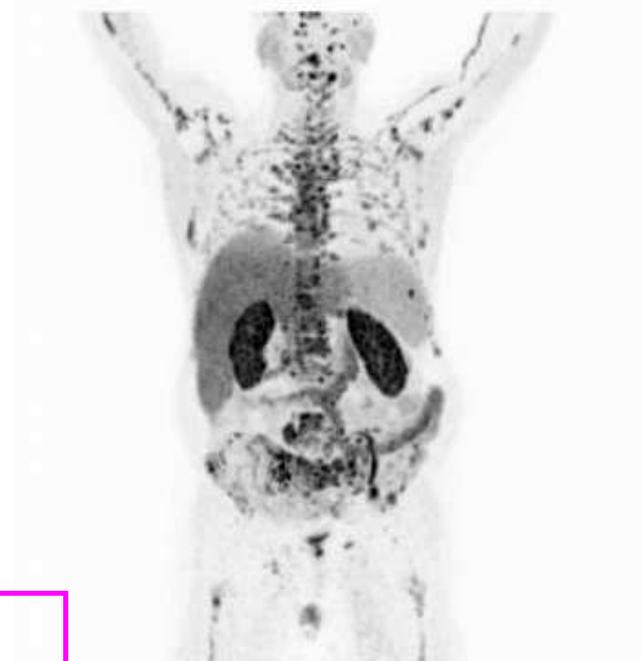


04.06.2019: PET SD a livello osseo, RP a livello linfonodale

I



Visto il quadro di stabilità il paziente **prosegue** per altri **4** cicli con docetaxel trisettimanale e acido zoledronico mensile....



Caso clinico

Ultimo controllo clinico il 19.09.2019

VISITA: ECOG PS:1, dolore controllato con ossicodone 5 mg X3 /die,

TOX: astenia G1, alopecia G2

PSA :0,70 ng/ml.....

.....programmata rivalutazione strumentale per prima decade di ottobre 2019 con PET colina....