

**75° CONGRESSO
NAZIONALE**



Potenziare la medicina generale per migliorare l'Active Ageing

1-6 ottobre 2018

Complesso Chia Laguna - Domus de Maria (CA)

La diagnosi di tumore prostatico nelle mani del MMG: dal PSA alle nuove tecniche di imaging e di biopsia prostatica

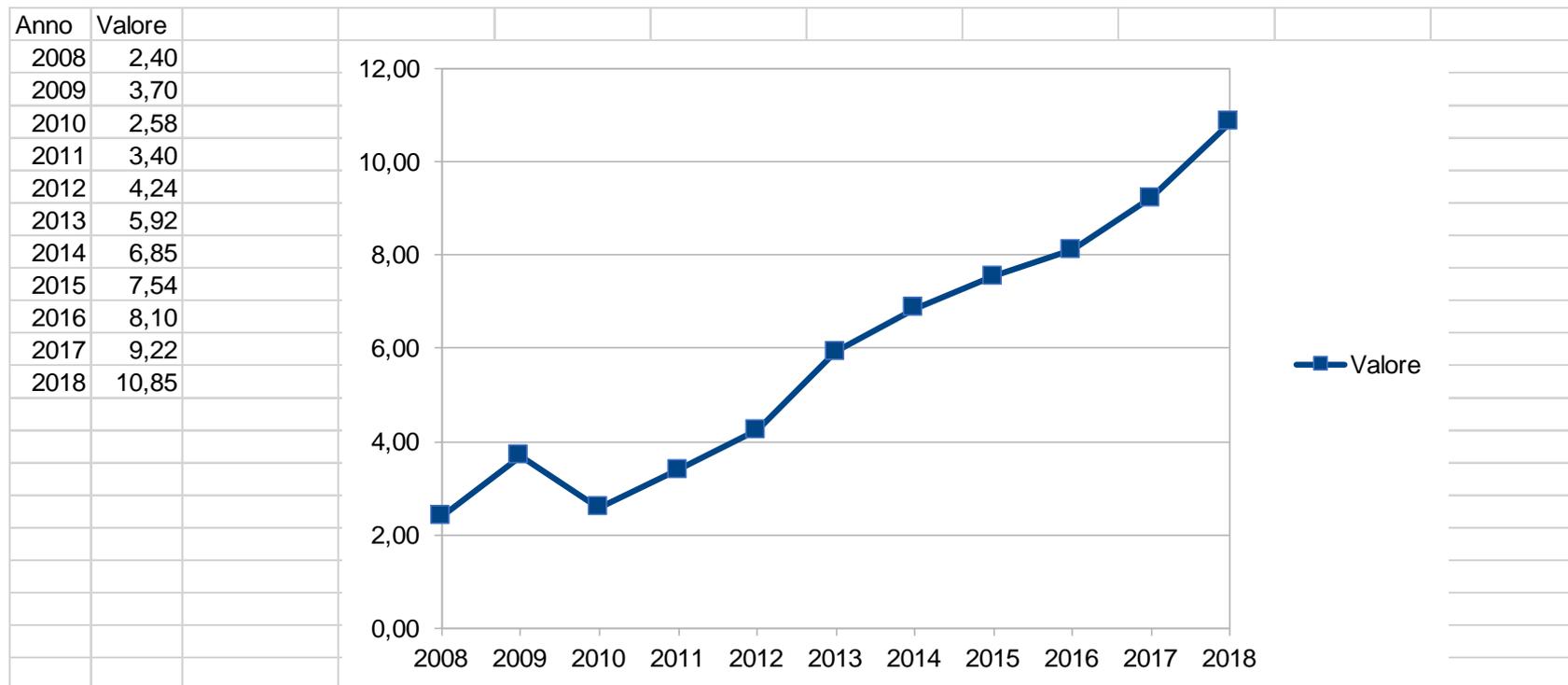
Prof Flavio Forte, dr. Angelo Di Santo,
Dr.ssa Maria Laura Lucchetta

Epidemiologia e fattori di rischio del tumore prostatico

Dr.ssa Maria Laura Lucchetta

Caso clinico....ovvero dosaggio del PSA per 10 anni

PSA primo controllo a 60 anni



- **Esplorazione rettale** (prostata aumentata di volume-X2-caratteri dell'adenoma)
- **Ecografia transrettale annuale** (prostata normoconfermata aumentata di volume-41X55X56-, echi capsulari regolari; calcificazioni periadenomatose)
- **2016: Biopsia prostatica sotto guida ecografia transrettale (12 prelievi: iperplasia prostatica e focolai di prostatite cronica riacutizzata)**
- **Mai eseguito test di Meares-Stamey**
- **Cicli ripetuti di serenoa repens e levofloxacinina o ciprofloxacina (dopo ogni dosaggio di PSA)**

- 2017 Rmn multiparametrica con bobina endorettale: prostata aumentata di dimensioni, con impronta sul pavimento vescicale e terzo lobo aggettante in vescica. La porzione centrale è interessata da formazione fibroadenomatosa fortemente disomogenea. A livello della porzione periferica aree sottocapsulari tenuemente ipointense, con morfologia a losanga, focolai di prostatite cronica.
- 2018 Ulteriore incremento del PSA 10,85
- Ripete rmn: sovrapponibile alla precedente, con l'eccezione del riscontro in sede apicale sinistra di una formazione nodulare di 4 mm di diametro massimo, ipointensa in T2, che presenta iniziali segni di restrizione della diffusione cellulare e curva di enhancement tipo PIRADS 4
- Biopsia RMN guidata: fibrosi inglobante rare strutture ghiandolari prive di atipie

Incidenza nel mondo

- Il tumore prostatico è il secondo tumore diagnosticato negli uomini
- Sono stati stimati 1.1 milioni di diagnosi nel mondo nel 2012
- 15% di tutti i tumori diagnosticati
- In Europa si stimano 2.6 milioni di nuovi casi all'anno

Guidelines Prostate Cancer 2018

Incidenza variabile

Nonostante i dati di incidenza per riscontri autoptici siano uguali nel mondo, l'incidenza è differente nelle varie aree geografiche mondiali:

- Più alta in Australia/Nuova Zelanda, Nord-America, nell'Europa settentrionale ed occidentale (età avanzata della popolazione, diffuso ricorso al dosaggio del PSA)
- più bassa nell'Asia Meridionale ed Orientale
- in costante aumento nell'Europa del Sud e dell'Est

Tumore con la maggiore variabilità nel mondo

Anche la mortalità è variabile nel mondo



A livello mondiale incidenza e mortalità per k prostata sono molto variabili

- In parte queste differenze sono riconducibili a un'ampia variazione in termini diagnostici ma....
-fattori comportamentali, ambientali giocano un importante ruolo (notevole aumento di incidenza e mortalità nei soggetti che si spostano da zone a basso rischio a zone ad alto rischio)

I dati italiani

Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2017

Rango	Uomini	Donne	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (28%)	Colon-retto (14%)
2°	Colon-retto (16%)	Colon-retto (13%)	Mammella (14%)
3°	Polmone (15%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Rene, vie urinarie** (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)



Andamento tumore prostata in Italia

- Il tumore della prostata presenta tassi marcatamente più alti al Nord rispetto al Sud/Isole in relazione alla diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA).
- La sopravvivenza netta standardizzata a 5 anni per tumore della prostata è superiore al 90% nell'insieme dei Registri
- l'indicatore mostra valori significativamente inferiori al Sud (88%) rispetto al Centro-Nord (range: 90-92%)

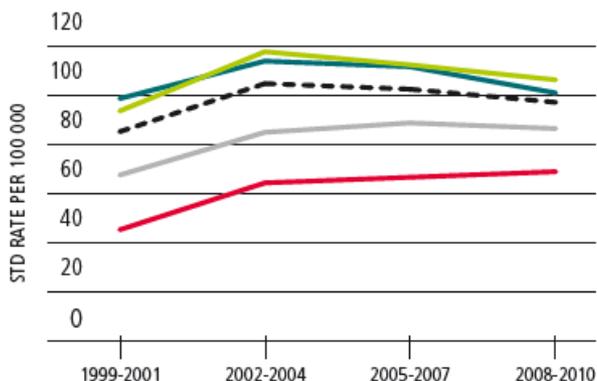
Sopravvivenza

- Negli uomini le sopravvivenze migliori si registrano per i tumori del testicolo, della prostata e della tiroide
- Negli uomini con tumore della prostata e nelle donne con tumore della mammella l'aspettativa di vita è molto simile a quella della popolazione generale

Andamento dell'incidenza

7 PROSTATE CANCER

INCIDENCE



	1999-2001	2008-2010	1999-2010 APC
● NORTH WEST	98.1	100.6	0.4
● NORTH EAST	93.3	105.9	1.1
○ CENTRE	67.3	86.2	2.8*
● SOUTH	44.8	68.3	4.3*
-- POOL	84.9	96.6	1.3

APC: Annual Percent Change; APD: Absolute Percent Difference; * Statistically Significant C

L'incidenza è cresciuta in modo marcato, con un picco a metà del periodo di studio e una stabilizzazione....

.....ma questo non ha avuto effetti sulla mortalità che anzi è diminuita significativamente.

Tale andamento è l'effetto combinato di

- sovra-diagnosi di tumori non fatali conseguente alla diffusione del PSA
- reali benefici derivanti da anticipazione diagnostica e migliorata gestione dei pazienti

Fattori di rischio

Un'ampia varietà di fattori esogeni e ambientali sono stati studiati per la loro potenziale associazione con il rischio di sviluppare un k della prostata o per la progression dalla forma latente alla forma clinica di k prostata

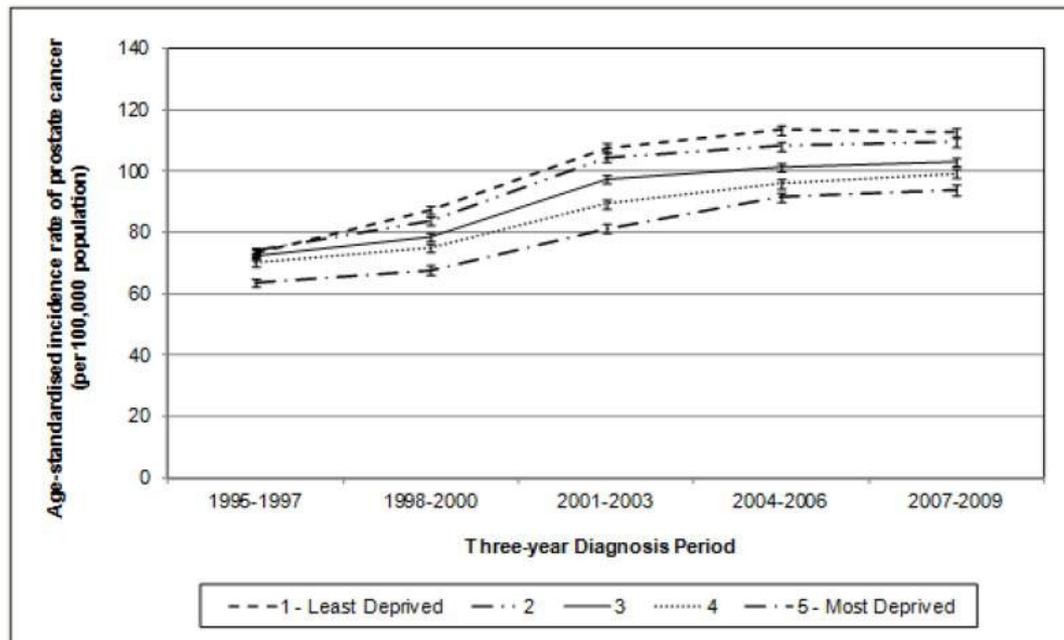
Fattori di rischio non modificabili

- Età
- Razza
- Storia familiare positiva per k prostatico

Sono fattori ben definiti
utili per identificare la
popolazione da sottoporre a
screening

Età

- E' uno dei principali fattori di rischio
- Circa l'85% di tutti i casi vengono diagnosticati in sogetti > 50 anni



Razza

- Pazienti di etnia africana mostrano una più alta incidenza di k prostata con prognosi maggiormente aggressive)
- Le più basse incidenze sono state osservate in uomini Asiatici (in particolare India, Cina e Giappone).....

.....tuttavia gli studi evidenziano un cambiamento di rischio negli uomini che si spostano dal Giappone in USA (fattori esogeni influenzerebbero la progressione dalla forma latente a quella manifesta di K prostate)

Storia familiare positiva per k prostatico

- Una mutazione ricorrente (G84E) nel gene HOXB13 è stata di recente associata ad un aumentato rischio ed è più comune negli uomini con esordio precoce e/o storia familiare
- Il rischio relativo aumenta in base al numero di parenti di primo grado con diagnosi di k prostata: se un parente di primo grado ha la malattia il rischio è almeno doppio, se due o più sono affetti, il rischio aumenta da 5 a 11 volte
- Solo il 9% (5-10%) circa dei pazienti con k prostata mostra una vera ereditarietà (tre o più familiari affetti o almeno due familiari che hanno manifestato k in età < 55 anni)
- Pazienti con malattia "ereditaria" mostrano un inizio di patologia sei/sette anni prima della media, ma il loro decorso clinico non sembra differire per altri parametri.
- E' stato anche evidenziato un legame tra storia familiare di tumore mammario e k prostata verosimilmente legato ai geni BRCA1 e BRCA2

E la dieta?



Nutrizione e k prostata

- Gli studi che hanno valutato la relazione nutrizione e k prostata hanno dato risultati eterogenei e sono molto limitati in termini numerici
- Sono necessari ulteriori studi per definire eventuali associazioni tra nutrizione e k prostatico aggressivo

Carni rosse



Un recente studio caso controllo ha mostrato che l'elevato consumo di carni rosse ben cotte, alla griglia (amine eterocicliche) può aumentare il rischio di k prostata aggressivo

Cibi fritti



Può esistere una correlazione tra il consumo di cibi fritti ed il rischio di cancro della prostata

Lippi, G., et al. Fried food and prostate cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*, 2015. 66: 587

Dieta mediterranea

studi epidemiologici hanno evidenziato che un alto grado di aderenza alla dieta mediterranea è associato con una ridotta mortalità per cancro

Alcuni studi hanno evidenziato che (soprattutto nei paesi del Nord) il 25% dell'incidenza di cancro del colon-retto, 15% dei tumori al seno, 10% dei tumori di prostata, pancreas ed endometrio potrebbero essere prevenuti con una dieta mediterranea



Licopene



- È un membro della famiglia dei carotenoidi
- Si trova in quantità abbondante in pomodori, fragole e cocomeri
- E' stato ipotizzato che essendo un forte anti-ossidante può ridurre il rischio di cancro (incluso quello prostatico) in pazienti con una dieta ricca di licopene
- Le evidenze per confermare o scartare l'utilizzo di licopene nella prevenzione del k della prostata sono insufficienti
- Non ci sono evidenze forti per valutare l'impatto del consume di licopene in termini di incidenza di k prostatico

Illic D... Lycopene for the prevention of prostate cancer. Cochrane review 2011

Obesità

- Revisioni recenti hanno evidenziato che l'obesità è associata ad un'alta incidenza di k prostatico aggressive, recidiva dopo intervento e radioterapia
- Nello studio REDUCE, l'obesità era associata a basso rischio di k di basso grado, ma aumentato rischio di k di alto grado



Sindrome metabolica

E' stata associate ad un aumentato rischio di k prostata, ma le evidenze per raccomandare un cambio nello stile di vita sono insufficienti



Fumo

Si stima che il fumo causi il 30% di tutti i tumori nel mondo, ma in genere non è stato riconosciuto come un fattore di rischio per k prostatico

E', tuttavia associato positivamente con la mortalità per k prostata (i fumatori hanno un rischio più alto del 14% di morire er k prostata rispetto ai non fumatori (95% CI = 1.06–1.19)

Leitzmann MF et al Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates Clinical Epidemiology 2012;4 1–11

Attività fisica



Numerosi studi epidemiologici hanno valutato la relazione tra attività fisica e cancro della prostata

Alcuni hanno mostrato associazioni negative altri positive

Leitzmann MF et al Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates Clinical Epidemiology 2012:4 1-11



I farmaci?



Asprina
Metformina
Statine

Aspirina e FANS

Una metanalisi di 10 studi caso controllo e 14 studi di coorte ha mostrato un'associazione inversa tra utilizzo di aspirina e k prostata con un rischio stimato in confronto con i soggetti che non assumevano aspirina di 0.83 (95% IC = 0.77-0.89)

Leitzmann MF et al Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates Clinical Epidemiology 2012;4 1-11

Metformina

Pazienti in terapia con Metformina (ma non altri ipoglicemizzanti orali) mostrano un rischio di diagnosi per K prostata ridotto, rispetto a coloro che non la assumono

Preston, M.A., et al. Metformin use and prostate cancer risk. Eur Urol, 2014. 66: 1012

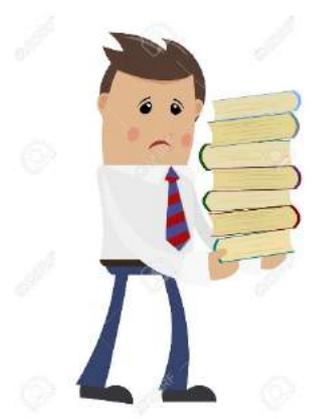
In conclusione

Nonostante le migliorate conoscenze (ultimi 20 anni) relative ai fattori di rischio per k prostatico

Allo stato attuale non è possibile fornire raccomandazioni definitive in merito ad interventi dietetici, comportamentali o farmacologici in grado di prevenire l'insorgenza e/o la progressione del k prostatico

Grazie per l'attenzione

Take home messages



- Il tumore prostatico è il secondo tumore diagnosticato negli uomini
- A livello mondiale incidenza e mortalità per k prostata sono molto variabili
- I fattori di rischio riconosciuti per k prostata sono: età, storia familiare e razza
- PSA (Prostate-specific antigen) è una glicoproteina

Take home messages



- IL PSA nel sangue rappresenta la quota sfuggita dalla ghiandola
- sotto lo stimolo del DHT sia il volume prostatico che il PSA aumentano con l'età
- Il sospetto clinico di tumore prostatico di solito origina da una esplorazione rettale dubbia o dal riscontro di un PSA alterato
- Uno screening di massa, basato sul dosaggio del PSA, non è al momento giustificato da alcuna evidenza scientifica di livello 1 che mostri una riduzione della mortalità correlata al tumore della prostata
- Gli screening hanno mostrato elevata incidenza di over-diagnosi ed over-treatment

Take home messages



- La necessità di praticare una biopsia prostatica è basata sul PSA e/o su una esplorazione rettale dubbia.
- Il solo rialzo del PSA non è più una indicazione a biopsia prostatica immediata
- L'impiego empirico di antibiotici in pazienti asintomatici per abbassare il PSA non dovrebbe essere preso in considerazione
- la Risonanza Magnetica Multiparametrica (mpMRI) della prostata (eseguita anche con bobina endorettale) ha dimostrato di essere una metodica estremamente accurata nel evidenziare la presenza di tumore della prostata
- La biopsia eco-guidata è al momento il gold-standard per la diagnosi di tumore prostatico.
- La biopsia a fusione d'immagine consente di unire i vantaggi iconografici e diagnostici della Risonanza Magnetica alla versatilità e maneggevolezza dell'ecografia transrettale.