

Con il Patrocinio di



2° Convegno Nazionale

IL TEAM INTERDISCIPLINARE NEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

NEGRAR DI VALPOLICELLA 6-7 DICEMBRE 2019

Sala Perez - IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria



Coordinatori: STEFANIA GORI - FILIPPO ALONGI - STEFANO CAVALLERI

STADIAZIONE

LINEE GUIDA: COSA INDICANO?

Elisa Zanardi



Segretario Scientifico Linee Guida AIOM Prostata
UOC Clinica di Oncologia Medica
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino -Genova
Dipartimento di Medicina interna
e Specialità mediche (DiMI)-
Università di Genova



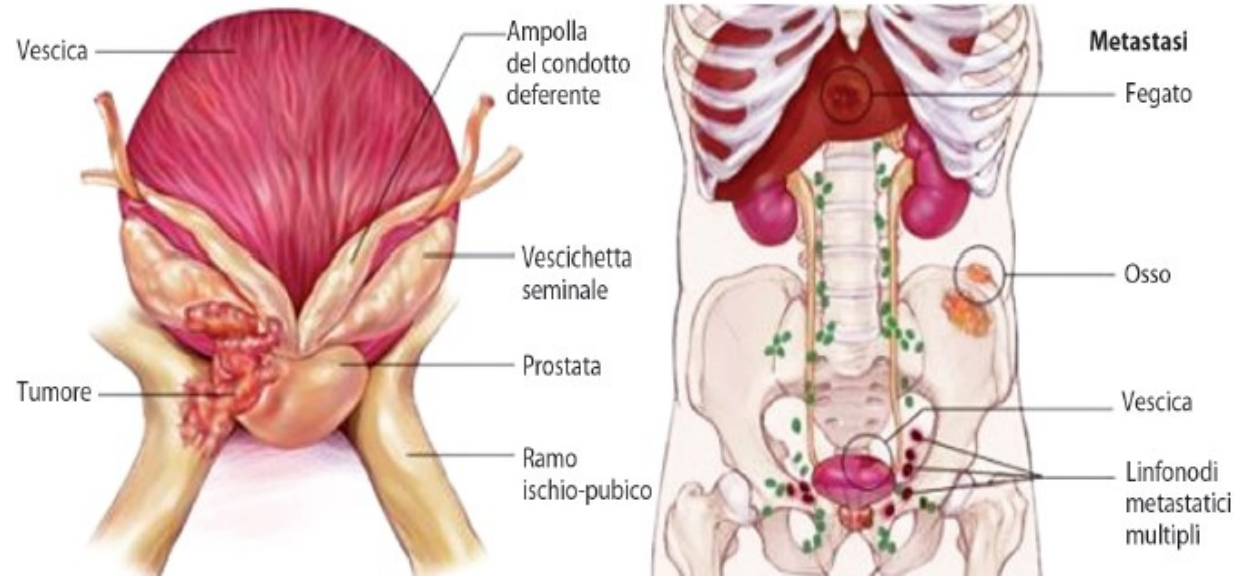
STADIAZIONE

1. Definizione accurata dell'estensione di malattia
2. Definire la migliore strategia terapeutica
3. Informazioni riguardo alla prognosi
4. Confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche

T → estensione del tumore prostatico a livello locale

N → estensione della neoplasia a livello linfonodale

M → presenza di metastasi a distanza



cTNM = stadiazione clinica/radiologica

pTNM = stadiazione patologica

la stadiazione clinica, rispetto alla stadiazione postchirurgica, presenta una percentuale di sottostadiazione che varia dal 50% al 68%

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.

* Nota: Un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile né visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.

** Nota: L'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica (senza il superamento della stessa) non è classificata come T3 ma come T2.

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)

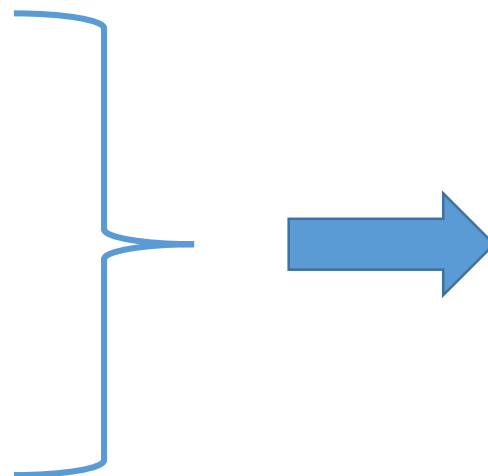
M0 Non metastasi a distanza

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, NAS.
- Ipogastrici.
- Otturatori.
- Iliaci (interni, esterni o NAS).
- Sacrali (laterali, presacrali, del promontorio [di Gerota] o NAS).

L'interessamento di uno o entrambi i lati non condiziona la classificazione N.

Linfonodi extraregionali

- Aortici (para-aortici lombari).
- Iliaci comuni.
- Inguinali profondi.
- Inguinali superficiali (femorali).
- Sopraclavicolari.
- Cervicali.
- Scaleni.
- Retroperitoneali, NAS.

Staging patologico del tumore primario (pT)

pT2* Tumore limitato alla prostata

pT2a Tumore monolaterale, che interessa la metà o meno di un lobo

pT2b Tumore monolaterale, che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi

pT2c Tumore che interessa entrambi i lobi

pT3/T4 Estensione extraprostatica**

pT3a Estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale, incluso l'invasione microscopica del collo vescicale

pT3b Infiltrazione della(e) vescichetta(e) seminale(i)

pT4 Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica (macroscopicamente), sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica

*** Nota: non esiste classificazione patologica T1.**

**** Nota: la positività dei margini deve essere indicata dal suffisso R1 (malattia residua microscopica)**

Staging patologico dei linfodi regionali (pN) e delle metastasi (pM)

Per lo staging patologico linfonodale (pN) e quello sulle metastasi (pM) non vi sono differenze sostanziali

rispetto al TNM clinico, eccezion fatta per le metastasi linfonodali di diametro inferiore ai 0,2 cm, che possono essere classificate come pN1mi.

Nella stadiazione, in campioni di prostatectomia radicale dopo terapia neoadiuvante, alla definizione pTpNpM deve essere sempre aggiunto il prefisso “y”.

In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata (pM1c).

Quali strumenti abbiamo per la stadiazione clinica?



- Esplorazione rettale
- Ecografia prostatica transrettale
- RMN con bobina endorettale o phase array

T

- TC addome- pelvi con MdC
- RMN pelvi

N

- Scintigrafia ossea
- TC addome-pelvi con MdC

M

T: stadiazione clinica



- **Esplorazione rettale (ER):** «La più antica e meno costosa metodica di staging; permette di valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica. **Nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, l'ER sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore:** la corrispondenza tra ER e quadro anatomo-patologico è stata segnalata in meno del 50% dei casi»
- **Ecografia transrettale:** «L'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (TRUS) nella stadiazione del carcinoma prostatico è discutibile»; ruolo principale → diagnosi (guida per le biopsie)
- **RMN:** «è la metodica migliore oggi disponibile per definire l'estensione locale del tumore. La pesatura in T2 risulta indispensabile ai fini stadiativi in quanto consente di valutare l'interessamento delle vescichette seminali, della capsula, dei peduncoli neurovascolari e dell'apice prostatico. In accordo con le Linee Guida ESUR, il protocollo stadiativo specifico per la valutazione dell'estensione locale (*T-staging*) deve includere, oltre alla pesatura in T2, sequenze pesate in Diffusione (DWI) e perfusione (DCE-MRI)».

N: stadiazione clinica



- **TC** : «consente di identificare, benché con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale, l'eventuale interessamento linfonodale loco regionale».
- **RM** : «consente lo studio del coinvolgimento dei linfonodi locoregionali (*N-staging*).

M: stadiazione clinica

- **Scintigrafia ossea**: «ha una elevata sensibilità diagnostica (>90- 95%), con una specificità relativamente moderata (60-80% a seconda delle casistiche), nel rilevare le metastasi scheletriche. La sua sensibilità è superiore a quella della radiografia convenzionale (circa 70%) e del dosaggio delle fosfatasi alcalina e acida (50-60%), anticipando di circa 6 mesi la comparsa della malattia scheletrica.
- **TC addome-pelvi con MdC**: elevate sensibilità e specificità nella diagnosi delle localizzazioni ossee di malattia (*M-staging*), che aumentano se effettuata in associazione all'esame scintigrafico. Inoltre permette la valutazione degli altri organi quali ad esempio il fegato.

Quali strumenti ci permettono di ottenere la stadiazione patologica?



- Biopsie prostatiche
- Prostatectomia

T

- Linfadenectomia pelvica

N

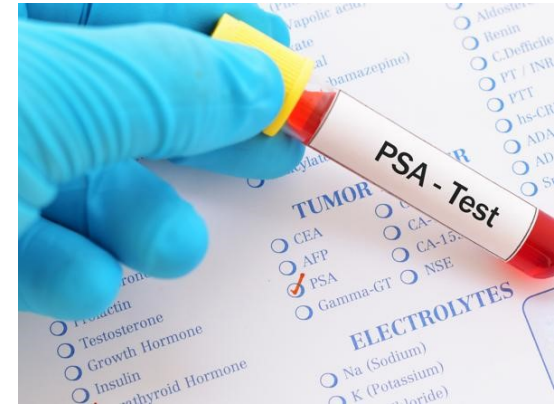
- Riscontro istologico di tessuto neoplastico di origine prostatico in linfonodi extraregionali oppure organi a distanza

M

Non solo TNM...

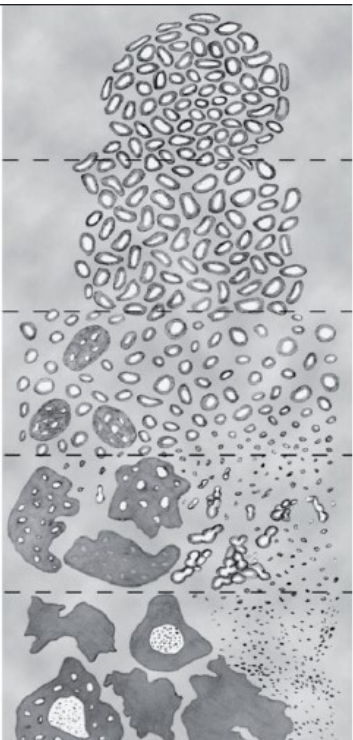
• Valore di PSA (Antigene Prostatico Specifico)

- il PSA come singolo test non è affidabile per predire l'estensione locale;
- nei pazienti con PSA basso (<20 oppure < 10 ng/ml), in assenza di sintomi e/o di fattori di rischio, la probabilità di metastasi ossee occulte è inferiore al 1%;
- il PSA può essere usato, in associazione con altri parametri, per stratificare il rischio di ricaduta e per pianificare le diverse opzioni terapeutiche;



• Gleason Score

Prende in considerazione il grado di differenziazione citoarchitetturale delle ghiandole e i rapporti della neoplasia con lo stroma, cioè il tipo di infiltrazione. La classificazione di Gleason individua cinque aspetti architetturali ghiandolari cui si attribuisce un punteggio di crescente malignità. Il punteggio viene assegnato ai due aspetti strutturali più rappresentati nella neoplasia in esame e si definisce come primario quello prevalente (ISUP 2005 / WHO 2016).



➔ **ISUP 2014**

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

Classi di rischio



Classi di rischio	Caratteristiche
Molto basso	T1c; Gleason score ≤ 6 / Grade Group 1 sec. ISUP/WHO 2016; PSA < 10 ng/ml; meno di 3 frustoli bioptici 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 oppure Gleason score 3+4=7 / Grade Group 2 sec. ISUP/WHO 2016 oppure PSA 10-20 ng/ml. La percentuale di frustoli bioptici positivi è < 50%
	SFAVOREVOLE: T2b-T2c oppure Gleason score 3+4=7 / Grade Group 2 sec. ISUP/WHO 2016; oppure Gleason score 4+3=7 / Grade Group 3 sec. ISUP/WHO 2016; oppure PSA tra 10 e 20 ng/ml
Alto	T3a oppure Gleason score 8 / Grade Group 4 sec. ISUP/WHO 2016; oppure Gleason score 4+5=9 / Grade Group 5 sec. ISUP/WHO 2016 oppure PSA > 20 ng/ml
Molto alto	T3b-T4; oppure pattern di Gleason primario 5; > 4 biopsie con Gleason score 8-10 / Grade Group 4 o 5 sec. ISUP/WHO 2016

Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced



GS = Gleason score; ISUP = International Society for Urological Pathology; PSA = prostate-specific antigen.

Correlazione tra classe di rischio e stadiazione strumentale



Risk group	Clinical/pathologic features		Imaging ^{h,i}
<u>Very low</u> ^f	<ul style="list-style-type: none"> • T1c AND • Grade Group 1 AND • PSA <10 ng/mL AND • Fewer than 3 prostate biopsy fragments/cores positive, ≤50% cancer in each fragment/core AND • PSA density <0.15 ng/mL/g 		Not indicated
<u>Low</u> ^f	<ul style="list-style-type: none"> • T1-T2a AND • Grade Group 1 AND • PSA <10 ng/mL 		Not indicated
<u>Intermediate</u> ^f	Has no high- or very-high-risk features and has one or more intermediate risk factors (IRF): <ul style="list-style-type: none"> • T2b-T2c • Grade Group 2 or 3 • PSA 10–20 ng/mL 	Favorable intermediate <ul style="list-style-type: none"> • 1 IRF and • Grade Group 1 or 2 and • <50% biopsy cores positive^g 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging^j: not recommended for staging • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9
		Unfavorable intermediate <ul style="list-style-type: none"> • 2 or 3 IRFs and/or • Grade Group 3 and/or • ≥50% biopsy cores positive^g 	<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging^j: recommended if T2 and PSA >10 ng/mL • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9
<u>High</u>	<ul style="list-style-type: none"> • T3a OR • Grade Group 4 or Grade Group 5 OR • PSA >20 ng/mL 		<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging^j: recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9
<u>Very high</u>	<ul style="list-style-type: none"> • T3b-T4 OR • Primary Gleason pattern 5 OR • >4 cores with Grade Group 4 or 5 		<ul style="list-style-type: none"> • Bone imaging^j: recommended • Pelvic ± abdominal imaging: recommended if nomogram predicts >10% probability of pelvic lymph node involvement • If regional or distant metastases are found, see PROS-9

Correlazione tra classe di rischio e stadiazione strumentale



Any risk group staging	LE	Strength rating
Do not use computed tomography and transrectal ultrasound for local staging.	2a	Strong
Use pre-biopsy mpMRI for staging information.	2a	Weak
Low-risk localised disease		
Do not use additional imaging for staging purposes.	2a	Strong
Intermediate-risk disease		
In ISUP grade ≥ 3 , include at least a cross-sectional abdominopelvic imaging and bone-scan for metastatic screening.	2a	Weak
High-risk localised disease/locally advanced disease		
Perform metastatic screening including at least cross-sectional abdominopelvic imaging and a bone-scan.	2a	Strong

L'esecuzione della scintigrafia ossea:

- **dovrebbe essere evitata** nei pazienti con PSA < 10 ng/ml e/o Gleason score ≤ 6 e/o neoplasia intracapsulare, in assenza di sintomi o segni biochimici (per es. incremento della fosfatasi alcalina).
- è **indicata** nelle seguenti situazioni:
 - T1 e PSA > 20 ng/ml
 - T2 e PSA > 10 ng/ml, oppure Gleason score ≥ 8
 - T3 o T4
 - Presenza di sintomi scheletrici associabili alla neoplasia

Un altro parametro: l'ETA'...



...e le comorbidità: l'ASPETTATIVA DI VITA

Carcinoma della prostata: principi generali



- una porzione non esigua (circa il 40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è destinata a morire “con” e non “per” il proprio tumore e che questa percentuale comprende anche pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica.
- nei pazienti con breve speranza di vita, a causa dell'età avanzata o della presenza di comorbidità con più elevata letalità della stessa neoplasia prostatica, può essere indicata una politica di vigile attesa (*watchful waiting*).
- pazienti affetti da una malattia a rischio molto basso-basso, pur in presenza di una buona aspettativa di vita, possono essere indirizzati verso una politica di sorveglianza attiva (*active surveillance*).

G8: strumento di screening per la valutazione geriatrica

- The International SIOG PCa Working Group recommends that treatment for senior adults should be based on a systematic evaluation of health status using the G8 (Geriatric 8) screening tool.
- Healthy patients with a **G8 score > 14** or **frail patients with reversible impairment after resolution of their geriatric problems** should receive the same treatment as younger patients. **Disabled patients with irreversible impairment** should receive adapted treatment. **Patients who are too ill** should receive only palliative treatment
- Patients with a **G8 score < 14** should undergo a full geriatric evaluation as this score is associated with three-year mortality, assessing comorbidity, nutritional status, and cognitive and physical functions, to determine if the impairment is reversible

	Domande	Possibili risposte
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0: riduzione >3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso
C	Movimento	0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire 2: esce
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m ²)	0: BMI <19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 - 23 3: BMI >23
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	0: sì 1: no
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	0: non buono 0,5: ignoto 1: buono 2: ottimo
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80
	Punteggio totale (0-17)	

Comorbidity



- Comorbidity is **a major predictor of non-cancer-specific death in localised PCa treated with RP** and is more important than age.
- Ten years after not receiving active treatment for PCa, **most men with a high comorbidity score had died from competing causes**, irrespective of age or tumour aggressiveness.
- **Measures** for comorbidity include: Cumulative Illness Score Rating-Geriatrics (**CISR-G**) and Charlson Comorbidity Index (CCI).

INDICE DI COMORBIDITÀ (CIRS)

(Parmalee PA, Thuras PD, Katz IR, Lawton MP: Validation of the Cumulative Illness Rating Scale in a geriatric residential population. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:130-137)

1) Patologie cardiache (solo cuore)	①	②	③	④	⑤
2) Ipertensione	①	②	③	④	⑤
si valuta la severità, gli organi coinvolti sono considerati separatamente					
3) Patologie vascolari	①	②	③	④	⑤
sangue, vasi, midollo, milza, sistema linfatico					
4) Patologie respiratorie	①	②	③	④	⑤
polmoni, bronchi, trachea sotto la laringe					
5) O.O.N.G.L.	①	②	③	④	⑤
occhio, orecchio, naso, gola, laringe					
6) Apparato GI superiore	①	②	③	④	⑤
esofago, stomaco, duodeno, albero biliare, pancreas					
7) Apparato GI inferiore	①	②	③	④	⑤
intestino, emie					
8) Patologie epatiche	①	②	③	④	⑤
solo fegato					
9) Patologie renali	①	②	③	④	⑤
solo rene					
10) Altre patologie genito-urinarie	①	②	③	④	⑤
ureteri, vescica, uretra, prostata, genitali					
11) Sistema muscolo-scheletro-cute	①	②	③	④	⑤
muscoli, scheletro, tegumenti					
12) Patologie sistema nervoso	①	②	③	④	⑤
sistema nervoso centrale e periferico; non include la demenza					
13) Patologie endocrine-metaboliche	①	②	③	④	⑤
include diabete, infezioni, sepsi, stati tossici					
14) Patologie psichiatriche-comportamentali	①	②	③	④	⑤
include demenza, depressione, ansia, agitazione, psicosi					

①: assente; ②: lieve; ③: moderato; ④: grave; ⑤: molto grave

Indice di severità: _____

Indice di comorbidity: _____

Nutritional status: Malnutrition can be estimated from body weight during the previous three months (**good nutritional status** < 5% weight loss; **risk of malnutrition:** 5-10% weight loss; **severe malnutrition:** > 10% weight loss)

Cognitive function: Cognitive impairment can be measured using mini-COG (<https://mini-cog.com/>), which assesses the patient's ability to make an informed decision which is an increasingly important factor in health status assessment

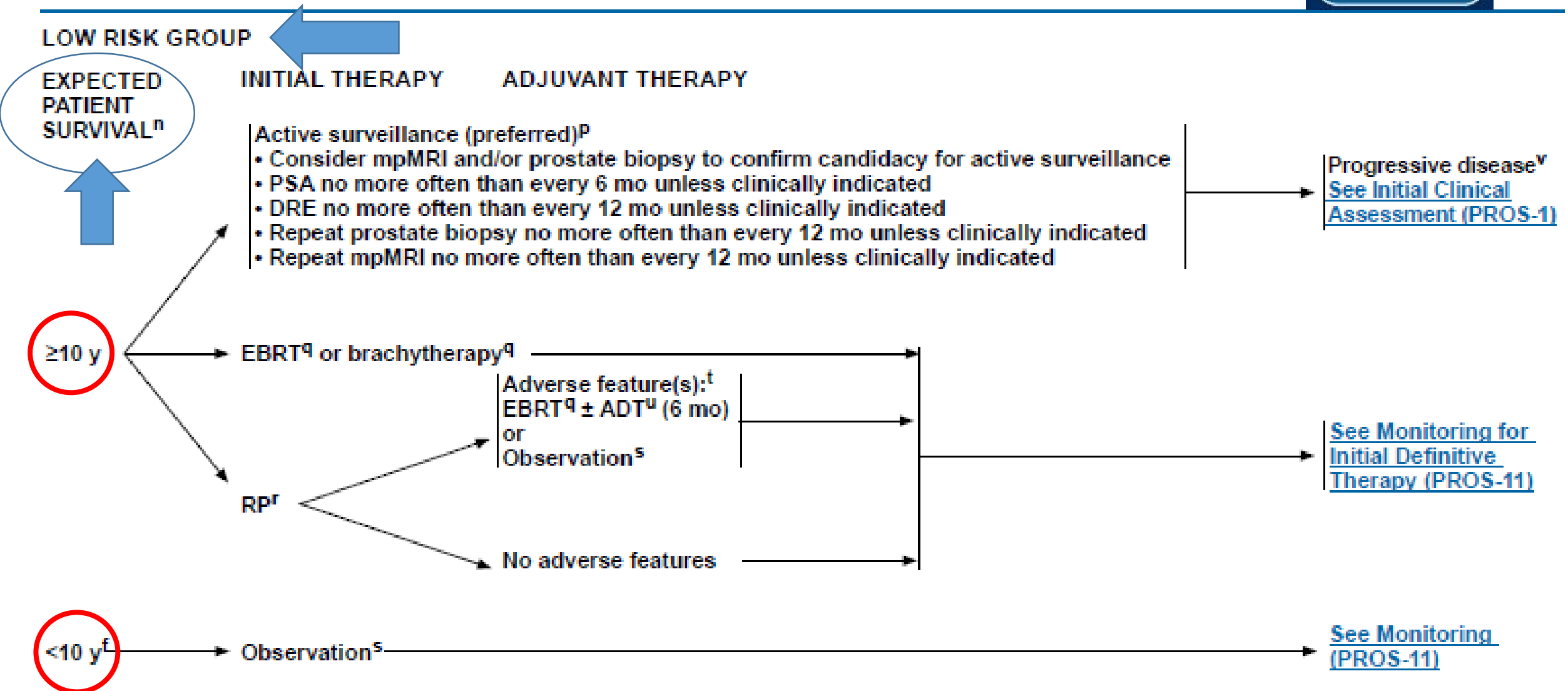
Physical function: Measures for overall physical functioning include: Karnofsky score and ECOG scores. Measures for dependence in daily activities include: Activities of Daily Living (ADL; basic activities) and Instrumental Activities of Daily Living (IADL; activities requiring higher cognition and judgement).

EAU

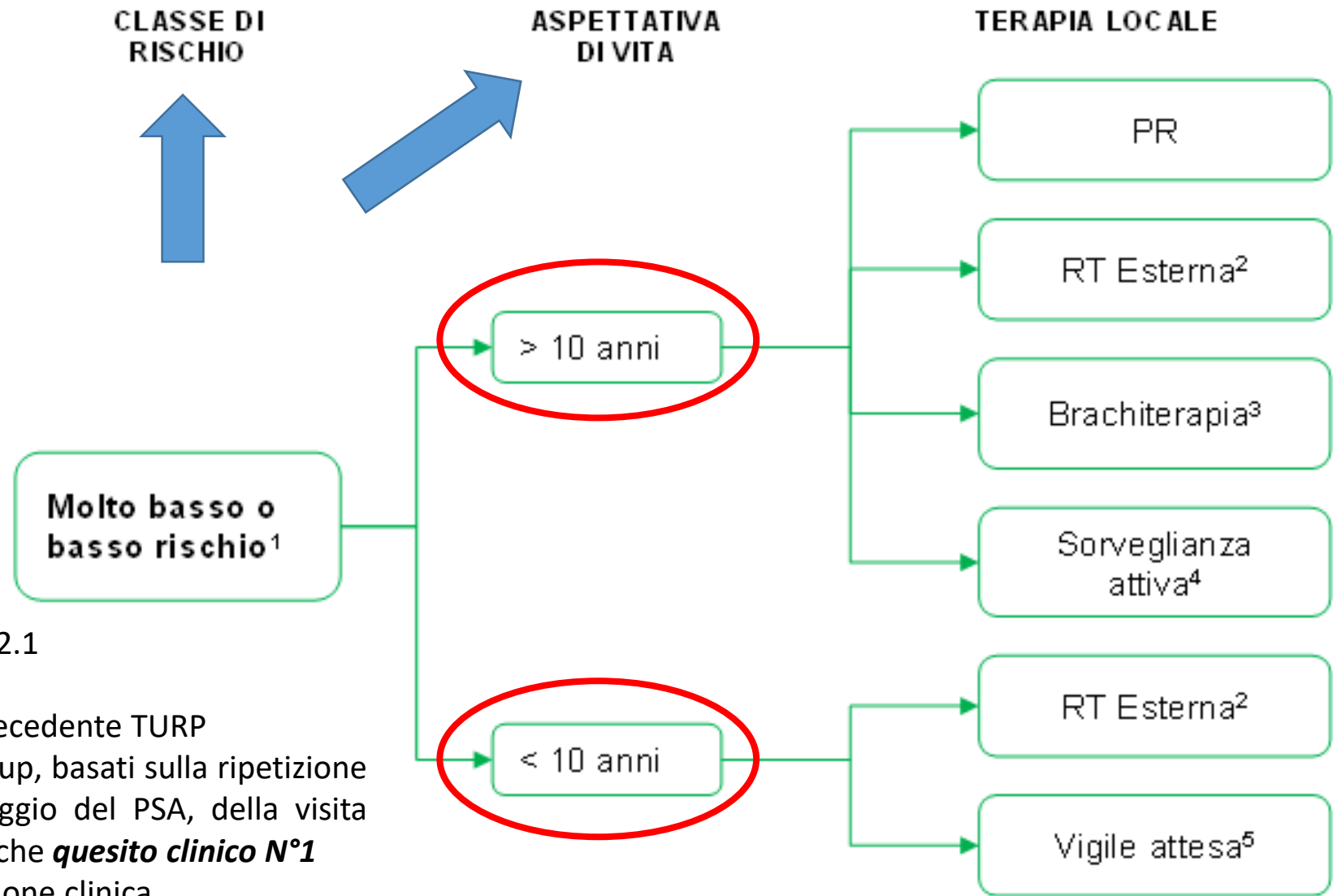


Individual life expectancy, health status, and comorbidity, not only age, should be central in clinical decisions on screening, diagnostics, and treatment for PCa. A life expectancy of ten years is most commonly used as a threshold for benefit of local treatment.

Algoritmi per definire la strategia terapeutica



Algoritmi per definire la strategia terapeutica



1. Vedere «classificazione di rischio» paragrafo 7.2.1

2. Vedere **quesito clinico N°2**

3. Per volumi prostatici >15-20 ml e <50 ml; no precedente TURP

4. Solo all'interno di rigorosi protocolli di follow-up, basati sulla ripetizione sistematica delle biopsie prostatiche, del dosaggio del PSA, della visita clinica e, in casi selezionati, della RMmp. Vedi anche **quesito clinico N°1**

5. Terapia palliativa da avviare in caso di progressione clinica

Raccomandazioni



Recommendations	Strength rating
Watchful waiting (WW)	
Offer a WW policy to asymptomatic <u>patients with a life expectancy < ten years</u> (based on comorbidities).	Strong
Active surveillance (AS)	
Offer AS to patients suitable for curative treatment but with <u>low-risk PCa</u> .	Strong
Perform multiparametric magnetic resonance imaging before a confirmatory biopsy.	Strong
During confirmatory biopsy include systematic and targeted biopsies.	Strong
Base follow up on digital rectal examination, prostate-specific antigen and repeated biopsies.	Strong
Counsel patients about the possibility of needing further treatment in the future.	Strong
Active treatment	
<u>Offer surgery and radiotherapy as alternatives to AS</u> to patients suitable for such treatments and who accept a trade-off between toxicity and prevention of disease progression.	Weak
Pelvic lymph node dissection (PLND)	
Do not perform a PLND (estimated risk for pN+ < 5%).	Strong
Radiotherapeutic treatment	
Offer <u>low-dose rate brachytherapy to patients with low-risk PCa</u> , without a previous transurethral resection of the prostate and with a good International Prostatic Symptom Score and a prostate volume < 50 mL.	Strong
Use intensity-modulated radiation therapy with a total dose of 74-80 Gy or moderate hypofractionation (60 Gy/20 fx in four weeks or 70 Gy/28 fx in six weeks), without androgen deprivation therapy.	Strong
Other therapeutic options	
Only offer whole gland treatment (such as cryotherapy, high-intensity focused ultrasound, etc.) or focal treatment within a clinical trial setting.	Strong

Conclusioni

- La stadiazione permette non solo la definizione dell'estensione anatomica della neoplasia ma anche quale sia la migliore strategia terapeutica per quella specifica neoplasia, ne definisce la prognosi e permette il confronto di strategie terapeutiche differenti in pazienti che presentano lo stesso stadio di neoplasia.
- I parametri che permettono una corretta stadiazione della neoplasia prostatica comprendono: **TNM**, **dosaggio del PSA**, **Gleason Score**.
- L'utilizzo di questi parametri permette la distinzione in classi di rischio: molto basso, basso, intermedio (favorevole e sfavorevole), alto, molto alto.
- La definizione della classe di rischio è utile per scegliere quali eventuali esami strumentali possono essere utilizzati per completare la stadiazione TNM (in particolare per la valutazione delle metastasi a distanza).
- La valutazione dell'**aspettativa di vita** del paziente deve sempre essere associata alla definizione della classe di rischio quando si deve pianificare la strategia terapeutica

