

Autori

Dr Gaël Deplanque,
Dr Dominique Lannes
Medici-Consulenti di
SCOR Global Life

Redattore

Bérangère Mainguy
tel. : +33 01 58 44 70 00
life@scor.com

Direttore della pubblicazione

Gilles Meyer

SCOR Global Life SE

Società Europea
Capitale sociale € 274.540.000
5, avenue Kléber
75795 Paris Cedex 16
France
RCS Paris 433 935 558

www.scor.com

Attualità nel campo dell'onco-urologia

*I tumori urologici, ossia quelli del rene, della vescica e della prostata, hanno un'incidenza stimata di circa 100.000 casi all'anno in Francia. Rappresentano **oltre un quarto dei tumori trattati** e circa due terzi di quelli diagnosticati nell'uomo. In questi ultimi anni, questi tumori hanno fatto **notevoli progressi a livello terapeutico e diagnostico**. Benché la guarigione delle forme localizzate sia attualmente più frequente, la prognosi rimane comunque severa per i tumori in fase metastatica.*

*La **classificazione TNM** (Tumor, Node, Metastasis⁽¹⁾), basata sull'estensione tumorale locale, linfonodale e metastatica, **è un elemento essenziale della prognosi** di queste patologie. Anche il grado di differenziazione cellulare, che fornisce indicazioni sull'aggressività delle cellule tumorali, ha un importante valore prognostico (**classificazione di Gleason per la prostata, di Fuhrman per il rene e OMS per la vescica**).*

Tumore della prostata: progressi diagnostici e terapeutici

*Si tratta del tumore più frequente nell'uomo dopo i 50 anni e la seconda causa di morte per tumore nella popolazione maschile. La sua incidenza è aumentata tra il 2000 e il 2006 a causa dello sviluppo e della generalizzazione del dosaggio del PSA negli uomini aventi più di 50 anni. **Gli antecedenti familiari di tumore della prostata sono considerati come importanti fattori di rischio e vanno quindi ricercati sistematicamente.***

Controllo raccomandato a partire dai 50 anni

Quasi sempre asintomatico, il tumore della prostata può manifestarsi attraverso disturbi della minzione o adenomi. L'alterazione dello stato generale, i

dolori ossei o la comparsa di una frattura sono altri segni e sintomi clinici che aiutano ad identificare il tumore in fase avanzata, metastatica. Il tumore può anche essere riscontrato all' esplorazione rettale o con il dosaggio del PSA⁽²⁾ (rischio di tumore in caso di valore superiore a 4 ng/ml).

La prevenzione consiste nel sottoporsi ad un'esplorazione rettale e un dosaggio del PSA ogni anno a partire dai 50 anni, 45 anni in caso di familiarità. In caso di anomalia constatata durante l'esplorazione rettale o di PSA superiore a 10 ng/ml occorre effettuare una biopsia. Quando il valore assoluto del PSA sierico è compreso tra 4 e 10 ng/ml, deve essere calcolato il rapporto tra PSA libero e PSA totale (la biopsia va fatta se il rapporto è inferiore al 18%).

(1) Tumore, Linfonodo, Metastasi.

(2) Prostate Specific Antigen, normalmente secreta dalla prostata nello sperma.

La diagnosi si basa sull'esame istologico

Si raccomanda di eseguire almeno dodici biopsie prostatiche. **Nel 90% dei casi viene trovato un adenocarcinoma**, nel 10% dei casi una forma neuroendocrina, la cui prognosi è meno buona. **I criteri di d'Amico⁽³⁾ (basati sulla stadiazione, sulla classificazione di Gleason e sul tasso di PSA) consentono di classificare i pazienti in tre gruppi prognostici.**

Al momento della diagnosi iniziale, il 60% dei tumori è localizzato e il 30% dei casi corrisponde a forme localmente avanzate. Per il resto, si tratta di tumori metastatici. Gli ulteriori accertamenti clinici e strumentali di approfondimento includono una scintigrafia ossea e una TAC e/o RM (risonanza magnetica). A livello locale devono essere verificati alcuni fattori: stadiazione, tasso e tempo di raddoppio del PSA (cinetica di crescita del tumore), classificazione di Gleason, numero di biopsie invasive. In questo modo è possibile determinare se il paziente ha un tumore localizzato che necessita di un trattamento curativo locale o un carcinoma localmente avanzato o metastatico che richiede un trattamento, combinato o medico.

Stadio localizzato o localmente avanzato: trattamenti ben codificati⁽⁴⁾

La sorveglianza attiva viene proposta in caso di tumori piccoli, poco aggressivi, con buona prognosi, associati ad un tasso di PSA relativamente basso, poche biopsie positive ed una bassa percentuale di invasione. È basata su un'esplorazione rettale e un dosaggio del PSA ogni tre-sei mesi e su biopsie annue. In caso di modifica rilevata durante l'esplorazione rettale, di accelerazione del tempo di raddoppio del PSA, di aumento del numero di biopsie e di elevazione del grado di Gleason, dovrà essere proposto un trattamento localizzato efficace.

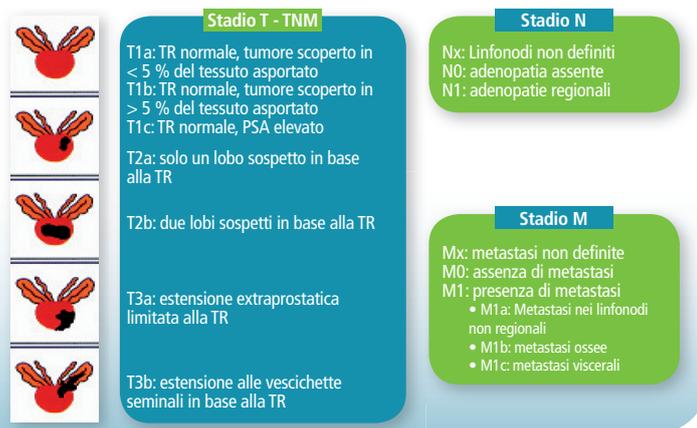
La prostatectomia radicale si rivolge ai pazienti di meno di 70 anni, operabili (senza comorbidità). Viene prima praticata una pulizia linfonodale, quindi viene rimossa la prostata, mediante chirurgia aperta o celioscopica. Benché le complicanze siano meno frequenti grazie ai progressi tecnici, sussistono dei rischi che devono essere illustrati al paziente prima di iniziare l'intervento: disfunzione erettile, incontinenza urinaria, infertilità. Tuttavia i vantaggi sono numerosi: trattamento in "una sola volta", supporto psicologico, referto istologico preciso, monitoraggio facile. **La radioterapia esterna** riguarda invece i pazienti più anziani, non operabili o che non desiderano essere operati. **La curieterapia**, una tecnica più recente, è adatta solo se il tumore non è troppo voluminoso o aggressivo e se il PSA e il grado di Gleason sono poco elevati.

Infine, **gli ultrasuoni focalizzati ad alta intensità (HIFU)** interessano maggiormente i pazienti più fragili: di età superiore ai 70 anni e con un'aspettativa di vita di almeno sette anni o più giovani ma con comorbidità associate. La decisione terapeutica richiede un dialogo tra il medico e il paziente, il medico deve fornire al paziente un quadro clinico chiaro ed esaustivo e il paziente deve disporre di un tempo di riflessione sufficiente prima di iniziare il trattamento.

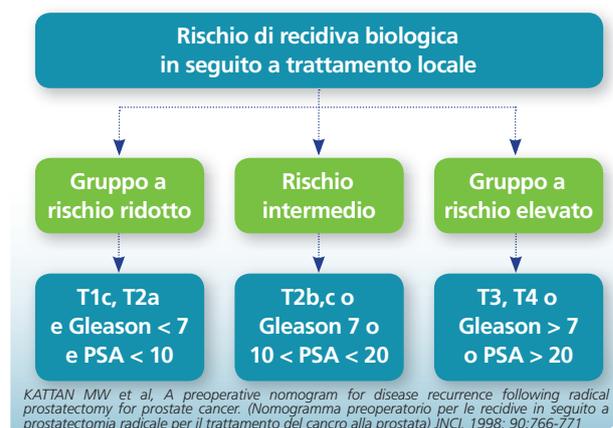
Per quanto riguarda il **tumore prostatico localmente avanzato, il trattamento di riferimento associa la radioterapia e l'ormonoterapia, che sono generalmente molto efficaci e migliorano la prognosi globale di questi pazienti.**

Dopo un trattamento curativo, deve essere effettuato regolarmente un dosaggio del PSA.

Classificazione TNM 2002



Categorie di prognosi: secondo d'Amico



(3) Classificazione che tiene conto dello stadio TNM, dello score di Gleason e del valore del PSA.

(4) Comité de cancérologie de l'Association française d'urologie (AFU), certificato nel 2010 in onco-urologia, perfezionato in urologia nel 2010.



Tumore metastatico: i benefici offerti dai nuovi trattamenti

Lo scopo del trattamento è quello di migliorare la sopravvivenza ma anche la qualità di vita. A questo stadio metastatico, la prognosi dipende dall'ormonosensibilità del paziente o dalla sua resistenza alla castrazione.

I trattamenti classici sono gli agonisti dell'LH-RH, prescritti su un lungo periodo. Quando si verifica una resistenza alla castrazione (aumento del PSA, comparsa di metastasi), viene allora prescritta una chemioterapia con Docetaxel. Questo trattamento di prima scelta offre vantaggi in termini di sopravvivenza. Una seconda soluzione è apparsa nel 2010 con il cabazitaxel, che migliora anch'esso la sopravvivenza.

Tumori del rene: progressi diagnostici e chirurgici

*Il tumore del rene rappresenta il 2-3% di tutti i tumori maligni dell'adulto ed è al terzo posto nei tumori urologici; l'età media di insorgenza di questo tumore è 62 anni. La sua incidenza è aumentata del 30% in dieci anni mentre il tasso di sopravvivenza nei successivi cinque anni, è passato dal 30-40% al 50-60% in trent'anni (1960-1990). Si ritiene che il fumo faccia aumentare il rischio di tumore del rene del 35%. **Vi sono inoltre dei fattori genetici** (forme famigliari, sindrome di Von Hippel Lindau, ecc.). **Per tutte queste ragioni si consiglia un controllo individuale nelle famiglie a rischio e una ricerca di eventuali anomalie cromosomiche nei pazienti di età inferiore ai 45 anni.***

La TAC e/o RM (risonanza magnetica), un esame richiesto per ulteriori approfondimenti

Spesso un tumore viene scoperto per caso, durante un'ecografia effettuata per il monitoraggio di un'altra patologia. Questa scoperta permette la diagnosi di forme precoci, di piccole dimensioni e quindi con una migliore prognosi.

La TAC, eseguita per ulteriori approfondimenti, consente nella maggior parte dei casi di definire le indicazioni terapeutiche. Quando non si può eseguire, può essere sostituita dalla RM (risonanza magnetica). Oltre ad un'ecografia addominale, il monitoraggio deve comprendere anche un Rx torace. Nel referto anatomico-patologico, si differenziano cinque tipi istologici che possono tradursi in prognosi diverse. **A seconda dello stadio TNM, la prognosi varia: 80 - 100% di sopravvivenza nei primi cinque anni successivi per i tumori localizzati al rene, 60 - 70% per una forma localmente avanzata senza interessamento linfonodale né metastasi. Insieme allo stato generale del paziente, lo stadio TNM e il grado di Fuhrman costituiscono i fattori prognostici essenziali.**

Nei prossimi anni arriveranno sul mercato molte nuove molecole, che avranno come effetto quello di prolungare la vita del paziente: una nuova generazione di ormonoterapia che blocca in particolare i recettori androgenici (MDV3100) o gli enzimi che partecipano alla sintesi del testosterone (abiraterone acetato), i radioisotopi alfa che sterilizzano le metastasi, il carbozantinib (antiangiogenico ed anti-cMet), ecc.

In fase metastatica, i controlli consistono nell'effettuare il dosaggio del PSA, una TAC e/O RM (risonanza magnetica) e una scintigrafia ossea.

Quale chirurgia, per quale tumore e per quale paziente?

Il migliore trattamento per il tumore del rene è la chirurgia, che può modificare nel migliore dei modi la prognosi. Fra le modalità di trattamento dei tumori localizzati, si distinguono da un lato la nefrectomia parziale (chirurgia conservativa) e dall'altro la nefrectomia totale o allargata. La nefrectomia può essere realizzata sia mediante chirurgia "aperta", una tecnica di riferimento per la chirurgia parziale, sia mediante laparoscopia mini invasiva, sia con una tecnica laparoscopica robot-assistita. La nefrectomia parziale è destinata ai pazienti che hanno due reni e un tumore piccolo, ma anche a quelli che hanno un tumore su un rene unico o tumori bilaterali, per evitare la dialisi dopo l'intervento. La nefrectomia totale o allargata è invece raccomandata quando non è possibile procedere con la chirurgia parziale.

Sono state messe a punto tecniche ablativo *in situ*, in particolare la crioterapia e la radiofrequenza, indicate per i pazienti che hanno un tumore di meno di 4 cm e che non possono essere sottoposti ad un trattamento chirurgico.

In linea di massima, se un tumore ha meno di 7 cm, occorre chiedersi se è possibile proporre una chirurgia conservativa. I vantaggi di quest'ultima: dà gli stessi risultati di una nefrectomia totale sul piano carcinologico e permette di conservare una corretta funzionalità renale, il che significa meno problemi cardiovascolari e quindi una ridotta mortalità globale. Vi è quindi interesse a praticarla ogniquale volta sia possibile.

Per quanto riguarda i tumori avanzati, l'obiettivo è quello di togliere tutto il tumore, lasciando margini sani, qualunque sia la chirurgia realizzata. Per quanto riguarda i tumori con caratteri più estensivi, vi è interesse ad iniziare con un trattamento medico (anti-angiogenico) per tentare di ridurre il volume del tumore e ad ottenere limiti di exeresi sani, prima di intervenire chirurgicamente. Allo stadio metastatico, gli anti-angiogenici (sunitinib) costituiscono il trattamento di riferimento ma se possibile va fatta una metastasectomia chirurgica.

► tumori della vescica oggi

Il tumore della vescica rappresenta il 3-4% dei tumori e colpisce da tre a cinque uomini per una donna. L'età media è 69 anni. Il fumo è il primo fattore di rischio e giustifica il 30-40% dei casi. È seguito dai carcinogeni industriali. Benché l'incidenza di questa patologia sia in continuo aumento, la mortalità è in lenta diminuzione nell'uomo ed è stabile nella donna. Questa evoluzione è legata probabilmente al miglioramento della diagnosi e del trattamento, nonché ad una migliore valutazione dell'esposizione ai fattori di rischio.

La resezione transuretrale endoscopica: pietra angolare della diagnosi

Il tumore della vescica è rivelato nella maggior parte dei casi dalla presenza di sangue nelle urine. Gli accertamenti clinici e strumentali di base previsti sono : una urocoltura (test ECBU), una citologia urinaria (ricerca di cellule neoplasiche), una uro-TAC e/o RM (risonanza magnetica) e una fibroscopia dell'uretra e della vescica. **In caso di polipo, si raccomanda una resezione transuretrale endoscopica della vescica. Questo gesto chirurgico permette di diagnosticare un tumore e di differenziare i tumori superficiali (l'80% dei trattamenti) dai tumori infiltranti, spesso molto aggressivi, con prognosi diversa** (linfonodi o metastasi nella metà dei casi). Permette inoltre di determinare il grado del tumore.

Tumori superficiali o infiltranti: un trattamento diverso

Il trattamento di un tumore superficiale con buona prognosi si basa sulla resezione transuretrale-endoscopica. Nei pazienti a rischio intermedio viene praticata una resezione completa, prima di ricorrere ad una terapia con instillazioni endovesicali con un farmaco chemioterapico (mitomicina). **L'instillazione**

E per il monitoraggio ? Non esistono markers per questa patologia e la TAC e/o RM (risonanza magnetica) **continua ad essere l'esame di riferimento per il controllo. Va detto che il tumore del rene può recidivare più di 10 anni dopo essere stato trattato.**

di mitomicina, praticata ventiquattro ore al massimo dopo l'operazione, riduce del 50% il rischio di recidiva. Per un rischio maggiore, la resezione completa è seguita da instillazioni di BCG. Se rimane un tumore residuo, viene avviato un trattamento di lunga durata con BCG, onde evitare il rischio di recidive e di tumori infiltranti. I tumori superficiali richiedono un monitoraggio regolare mediante citologie urinarie ed endoscopie dell'uretra e della vescica.

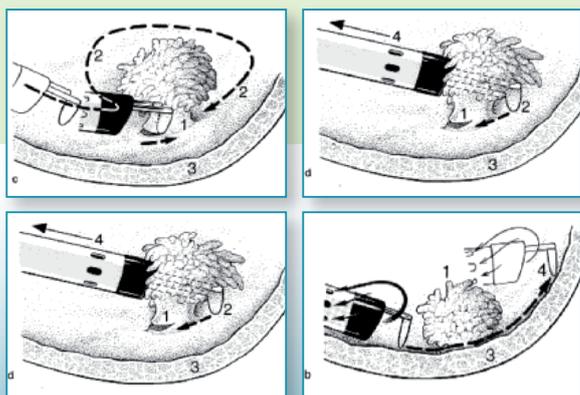
Allo stadio infiltrante del tumore, è indispensabile fare degli ulteriori approfondimenti mediante TAC torace-addome-pelvi e cerebrale, nonché scintigrafia ossea. Se non vi sono metastasi, **il trattamento di riferimento è l'exeresi chirurgica allargata** associata ad una pulizia pelvica estensiva. L'importanza della terapia neoadiuvante o adiuvante – prima o dopo la chirurgia – è ancora molto discussa. La radio-chemioterapia può essere utile quando la chirurgia è controindicata e per i tumori piccoli, abbastanza localizzati. In presenza di metastasi, viene praticata una polichemioterapia adattata alla funzione cardiaca e renale. Il monitoraggio consiste in nuovi accertamenti clinici e strumentali, nonché radiologici.

Per la ricostruzione post-chirurgica dell'exeresi vengono utilizzati tre procedimenti: l'ureterostomia cutanea diretta (se lo stato generale del paziente non permette altri gesti), l'ureterostomia cutanea transileale o **Bricker (la più utilizzata in Francia) e la neo-vescica ortotopica** (ricostruita usando l'intestino tenue). Quest'ultima esige una rigorosa selezione dei pazienti (controindicazioni da rispettare) ma costituisce **la tecnica di riferimento quando è realizzabile.**

Poiché il rischio di progressione è massimo nei primi due anni di terapia, è indispensabile un monitoraggio rigoroso. Qualunque sia la derivazione praticata, questa si basa sugli accertamenti clinici e strumentali eseguiti e sull'imaging (TAC e/o RM, ecografia o radiografia del torace), per esempio ogni sei mesi.



RTUV



Gruppi a rischio (tumori superficiali)

Rischi evolutivi	T vescicale superficiale	Rischio di progressione al trascorrere di 5 anni	Rischio di morte per tumore al trascorrere di 5 anni
Gruppo 1 Rischio ridotto	pTa G1 unico pTa G1-G2 non recidivante al trascorrere di 3 mesi	7,10%	4,30%
Gruppo 2 Rischio intermedio	pTa G2 multifocale pTa multirecidivante pTa G3, pT1 G2 unico	17,40%	12,80%
Gruppo 3 Rischio elevato	pT1 G3 pTis diffuso pT1 multifocale pT1 recidivante al trascorrere di meno di 6 mesi	41,60%	36,10%

Classificazione TNM

T Tumore primitivo	
Tx	Tumore non determinato
T0	Nessun riscontro di tumore primitivo
T1	Tumore limitato al rene, con grande asse di dimensioni inferiori o uguali a 7 cm
	T1a Tumore limitato al rene, con grande asse di dimensioni inferiori o uguali a 4 cm
	T1b Tumore limitato al rene, di dimensioni superiori a 4 cm, ma con grande asse di dimensioni inferiori a 7 cm
T2	Tumore limitato al rene, di dimensioni superiori a 7cm
T3	Tumore a carico delle vene principali, direttamente della ghiandola surrenale o del tessuto adiposo perirenale, ma senza interessamento della fascia di Gerota
	T3a Tumore che invade direttamente la ghiandola surrenale o il tessuto adiposo perirenale del seno renale, ma senza interessamento della fascia di Gerota
	T3b Tumore con estensione macroscopica nella vena renale, nei relativi rami segmentali o nella vena cava subdiaframmatica
	T3c Tumore con estensione macroscopica nella vena cava subdiaframmatica o relativa parete
T4	Tumore esteso oltre la fascia di Gerota
N Linfonodi regionali	
Nx	Non determinato
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi
N1	Metastasi a livello di un unico linfonodo
N2	Metastasi a livello di più linfonodi
M Metastasi a distanza	
Mx	Non determinato
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza