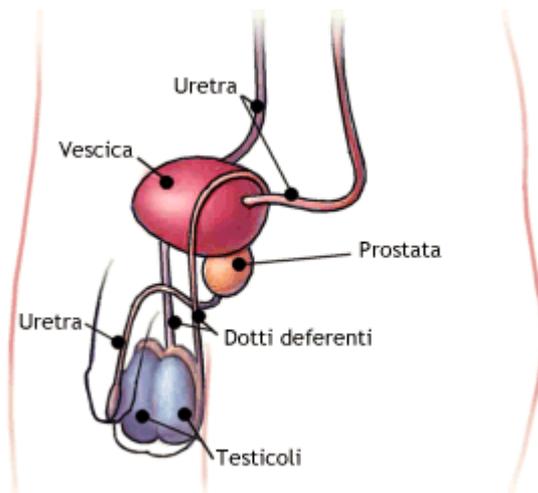


TUMORE DELLA PROSTATA

Epidemiologia e caratteristiche generali

Il carcinoma prostatico è una malattia in costante aumento; nel 1993 negli Stati Uniti ne sono stati diagnosticati 165 mila nuovi casi, con una mortalità di oltre 30mila, ponendolo al secondo posto tra le cause di morte per cancro nel maschio. L'incidenza nei paesi occidentali è di oltre 55 nuovi casi per 100 mila abitanti; il numero di casi attesi per anno in Italia varia tra 12 e 15 mila. Il tumore della prostata è infatti fra le neoplasie più comunemente diagnosticate, costituendo il 20% circa di tutti i tumori di nuova diagnosi. E' raramente riscontrato prima dei 40 anni, essendovi un incremento dell'incidenza e della prevalenza con l'aumentare dell'età. Queste affermazioni sono riferibili soltanto alla forma di carcinoma clinicamente manifesto, che deve essere distinto dal carcinoma incidentale (diagnosticato in modo casuale in corso di una resezione endoscopica o di una adenomectomia) e dal carcinoma latente o biologico (microcarcinomi asintomatici diagnosticati istologicamente). Quest'ultimo è un reperto frequentissimo all'indagine autoptica essendo riscontrabile nell' 10% delle indagini autoptiche dei soggetti con età >50 anni e nell' 80% delle indagini autoptiche dei soggetti con età >80 anni. Poiché il carcinoma prostatico è asintomatico quando localmente confinato può essere diagnosticato nella sua fase guaribile mediante periodici controlli. La Società Oncologica Americana raccomanda a tutti gli uomini di età compresa tra i 50 e i 70 anni di sottoporsi annualmente a DRE (Esplorazione Digito-Rettale) della prostata e ad una determinazione del PSA sierico; e tale raccomandazione viene estesa agli uomini al di sopra dei 40 anni se di razza nera o se vi è una storia familiare di tumore prostatico.

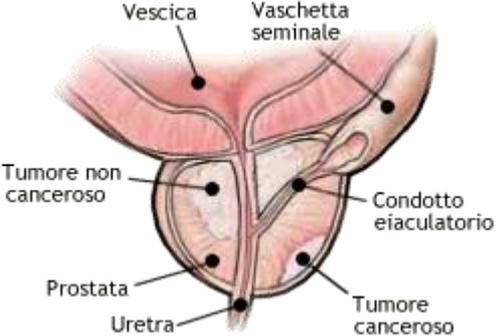


Fattori di rischio

Finora il fattore di rischio più importante è da considerarsi l'età, mentre gli altri fattori non sono stati ancora ben dimostrati. Tra essi i più importanti sono ritenuti:

- **Fattori ormonali:**

Il cancro della prostata è un tumore androgeno/dipendente poiché i maschi castrati o con ipopituitarismo prima dell'età di 40 anni raramente sviluppano la malattia. Inoltre, la neoplasia è meno frequente in soggetti con malattie croniche epatiche che comportano un aumento di livelli di estrogeni, i quali controbilanciano l'azione degli androgeni testicolari. Tuttavia, non esistono dati definitivi sul ruolo etiologico degli androgeni plasmatici.



- **Fattori occupazionali:**

Una più elevata percentuale di cancro della prostata è stata riportata nei lavoratori esposti al cadmio, nei chimici, nei pittori, nei lavoratori del legno, della gomma e dell'industria tessile.

- **Razza:**

Il cancro della prostata è essenzialmente una malattia dei paesi occidentali. Le percentuali più elevate di incidenza e mortalità sono riportate per i maschi afro-americani negli Stati Uniti, mentre quelle più basse si riferiscono a Giappone, Cina ed altri paesi asiatici.

- **Familiarità:**

Il cancro della prostata esiste sia in forma sporadica che ereditaria. Il carcinoma prostatico ereditario si riscontra nel 5-10% di tutti i casi di cancro della prostata, ma rappresenta fino al 40% dei tumori prostatici in maschi di età <55 anni. Esso, pertanto, si manifesta in età più precoce rispetto a quello sporadico. Studi su aggregazioni familiari di carcinoma prostatico hanno evidenziato l'esistenza di mutazioni della linea germinale a carico di alcuni geni che conferiscono una predisposizione allo sviluppo della malattia indipendentemente dai fattori ambientali. Sono interessate due regioni indipendenti dei cromosomi I q24-25 (gene HPC-1) e Xq27-28 (gene HPC-2).

- **Fattori dietetici:**

L'aumento dei grassi nella dieta sembra comportare un incremento dell'incidenza di carcinoma prostatico.

Patologia e storia naturale

La prostata è stata suddivisa da MCNe et al. in quattro zone:

- zona di transizione:** costituisce il 5% della ghiandola e circonda l'uretra;
- zona centrale:** rappresenta circa il 2% della ghiandola ed è posta sotto il tratto prossimale dell'uretra;
- zona periferica:** comprende il 70-75% della ghiandola e circonda la zona centrale estendendosi fino all'apice della ghiandola;
- stroma fibromuscolare:** posto anteriormente.

Il carcinoma della prostata origina in circa l'80% dei casi dalla zona periferica o caudale della ghiandola, in circa il 20% dalla zona centrale ed il resto dalla zona di transizione. Inizialmente la neoplasia si sviluppa all'interno della ghiandola, mentre le diffusioni per contiguità, linfatica ed ematica sono più tardive. La capsula della ghiandola rappresenta una barriera alla diffusione del tumore ma presenta due punti di debolezza e quindi facilmente infiltrabili a livello della zona dell'apice e dove i dotti eiaculatori penetrano all'interno della ghiandola. Anche il resto della ghiandola può per altro essere infiltrata ed il tumore può diffondere ai tessuti periprostatici, alle vescichette seminali, al collo vescicole, agli ureteri ed all'uretra. L'interessamento del retto, nonostante la stretta vicinanza anatomica, è più tardivo per la presenza dell'aponeurosi di Denonviller. La diffusione linfatica avviene prima a livello dei linfonodi regionali rappresentati dai linfonodi otturatori ipogastrici, presacrali e preischiatici. E' riconosciuta anche una disseminazione linfatica lungo le guaine perineurali dei nervi dello scavo pelvico. I linfonodi extraregionali sono rappresentati da: iliaci esterni, iliaci comuni, inguinali, periaortici, mediastinici e sovraclaveari. La diffusione per via ematica è generalmente successiva al coinvolgimento linfonodale. Le frequenti metastasi ossee sono localizzate al bacino, alla colonna vertebrale, coste e femore.

Segni e sintomi

Nella fase iniziale, il carcinoma prostatico è in genere asintomatico. Col progredire della malattia, i sintomi più frequenti sono in rapporto all'ostruzione uretrale (pollachiuria, nicturia, disuria, diminuzione della potenza del getto urinario) e del tutto simili a quelli della ipertrofia prostatica benigna. Altri sintomi legati alla progressione locale del tumore sono: ematospermia, dolore perineale e alterazioni della funzione erettile. L'ematuria è presente in meno del 15% dei casi, mentre la ritenzione acuta d'urine è, ormai, raramente annoverata fra i sintomi d'esordio del carcinoma prostatico. Sintomi di malattia sistemica, quali perdita di peso ed astenia, interessano non più del 10% dei pazienti.

Diagnosi

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- Esplorazione digito-rettale (DRE)
- Dosaggio del PSA
- Ecografia transrettale (TRUS)
- Agobiopsia prostatica

L'esplorazione rettale rappresenta il primo approccio obiettivo del paziente con disturbi menzionali riferibili alla prostata. Considerando che il 70/80% dei carcinomi insorgono a livello della regione periferica della ghiandola è chiaro come questi possano essere individuati con questa semplice manovra. Con la DRE si apprezza la consistenza, la configurazione della prostata, la persistenza del suo solco mediano, la simmetria fra i due lobi, la dolorabilità della ghiandola e l'eventuale presenza di un nodulo di indurimento o di diversa consistenza ghiandolare. Del nodulo si possono definire i contorni e, soprattutto, una sua estensione extracapsulare.

Il **PSA** è un marker che non ha una specificità ritenuta ottimale, esistono ancora molti falsi negativi, la predittività è limitata a valori moderatamente elevati. E' comunque un esame semplice, innocuo, accettato anche in relazione all'economicità della procedura. Il PSA è notoriamente più elevato nei pazienti più anziani. L'incremento di PSA dipende in parte dall'incremento del volume della ghiandola con l'età, in parte da altre variabili, quali l'ischemia o l'infarto prostatico o la presenza di episodi subclinici di prostatite. Quindi, l'incremento del PSA con l'età è maggiore di quanto ci si dovrebbe attendere in relazione all'aumento di volume della ghiandola. Il PSA viene generalmente valutato con riferimento a un valore soglia positivo/negativo calcolato sulla base della distribuzione del marcatore nei soggetti normali. Il valore soglia più utilizzato è 4 ng/ml. Tuttavia, un dilemma diagnostico critico è rappresentato dalla sovrapposizione fra soggetti con cancro confinato all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica che presentano spesso valori di PSA fra 4 e 10 ng/ml. Inoltre, è sempre più consistente il problema di porre diagnosi di carcinoma in pazienti con PSA inferiore a 4.0 ng/ml in quanto il 25-30% dei pazienti con neoplasia confinata alla ghiandola presentano un PSA compreso fra 2.5 e 4.0 ng/ml. Oggi il valore di 4.0 ng/ml deve essere considerato un livello soglia positivo/negativo convenzionale, caratterizzato da un basso valore predittivo sia negativo che positivo, non più adeguato come criterio decisionale.

Rischio di tumore prostatico in relazione al livello di PSA

PSA ≤ 4,0 ng/ml	5%
PSA compreso tra 4,1 ng/ml e 9,9 ng/ml	25%
PSA ≥ 10 ng/ml	55%

Per aumentare l'efficienza diagnostica del marcatore sono state proposte diverse alternative. Per migliorare la specificità del PSA viene utilizzato ad esempio il rapporto tra il PSA in ng/ml e il peso della prostata:

PSAD (density) sospetto se > 0.15 ng/ml/gr

È il limite accettato dagli urologi per condizionare la selezione o meno di pazienti da inviare alla biopsia. In un paziente con valori di PSA dubbi è possibile studiare la velocità di aumento del PSA in un anno particolarmente rapido nei pazienti con Carcinoma prostatico:

PSAV (velocity) sospetto se > 0.75 ng/ml/anno

Importante è poi il discorso del **PSA free**: esiste un PSA sierico legato all'alfa-1-chimotripsina (ACT) ed esiste una piccola frazione non legata che è quella enzimaticamente attiva e questa frazione libera è più elevata nell'ipertrofia prostatica che nel carcinoma prostatico. Soprattutto nei pazienti che stanno in una zona grigia, con PSA > 4 ng/ml ma comunque non elevatissimo, questo rapporto **PSA free / PSA totale** può orientarci nel sospetto di una patologia benigna o maligna. A scopo schematico si può dire che un rapporto inferiore al 10% esprime, con ogni probabilità, una patologia maligna, mentre un rapporto superiore al 20% è associato, quasi sempre, ad una patologia benigna della prostata. Non mancano, però, le eccezioni.

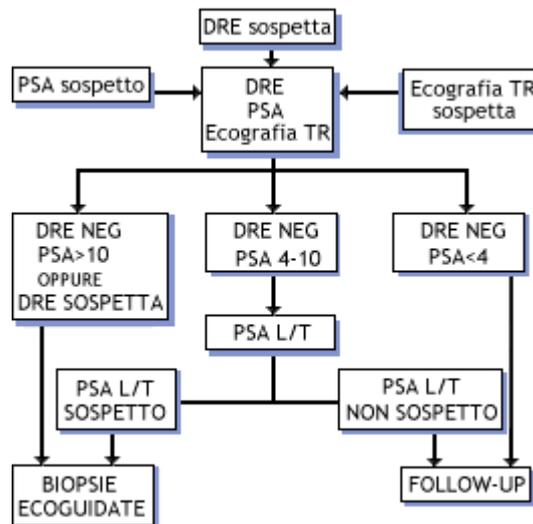
Ecografia transrettale

È la metodica elettiva per la diagnosi di carcinoma prostatico; può essere fastidiosa ma non dolorosa, è di breve durata e fornisce informazioni essenziali. La prostata è facilmente visualizzabile inserendo per via rettale una sonda endocavitaria, che permette uno studio anatomico e strutturale dettagliato. Con gli apparecchi di ultima generazione e con sonde adeguate si possono evidenziare tumori anche di pochi millimetri. Studi statistici hanno rilevato che circa il 70% dei carcinomi sono localizzati nella zona periferica per lo più posteriore e si presentano come aree ipoecogene (più scure) rispetto alla restante struttura della ghiandola. Esiste una certa percentuale di carcinomi (25-30%) che hanno una struttura molto simile a quella della prostata (isoecogeni) e che quindi non sono facilmente evidenziabili con la sola ecografia pelvica. Negli stadi più avanzati le aree di neoplasia tendono ad essere iperecogene (più chiare) rispetto alla ghiandola, per verosimile aumento della componente fibrosa. Parametro importante per ipotizzare la presenza di carcinoma è la **dimensione della lesione** : se essa ha un diametro compreso tra 1 e 10 millimetri si ha una probabilità di circa il 20% che si tratti di tumore; questa sale al 40% se il diametro è compreso fra 11 e 15 millimetri. Per le lesioni che presentano dimensioni maggiori la probabilità sale all'80%. L'ecografia permette di valutare l'interessamento capsulare e/o delle vescicole seminali, importanti elementi prognostici.

Agobiopsia

È necessario praticare agobiopsie di ogni nodulo palpabile o visibile ecograficamente in aggiunta ad almeno 6 biopsie della zona periferica (3 per ogni lato) al fine di ottenere un mappaggio della prostata. Un problema irrisolto è quello di cosa raccomandare in caso di DRE anomali o PSA elevato allorché ripetute biopsie prostatiche sono risultate negative. L'affidabilità di questa metodica solitamente supera il 90-95%.

Algoritmo Diagnostico



Legenda: DRE = Esplorazione rettale; Ecografia TR = Ecografia transrettale; PSA = Antigene Prostatico Specifico; PSA T = Antigene Prostatico Specifico totale; PSA L/T = Rapporto PSA Libero / PSA Totale (PSA ratio).

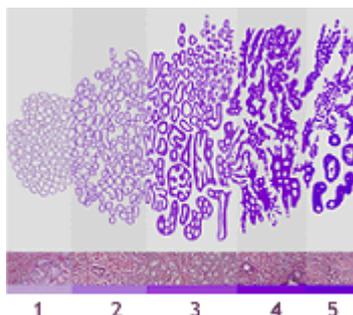
Istologia e Grading

Il concetto di grading, che vale per tutta l'anatomia patologica delle lesioni neoplastiche, assume nel caso del carcinoma prostatico un'importanza ancora maggiore dal punto di vista operativo.

Istologicamente la forma più frequente è l'AdenoCarcinoma rari

- carcinoma anaplastico a piccole cellule
- carcinoma a cellule transizionali
- carcinoma spinocellulare
- carcinosarcoma

Nel caso dell'adenocarcinoma della prostata un discorso importante è quello relativo allo **SCORE di GLEASON** che è in funzione delle caratteristiche citologiche delle cellule dell'adenocarcinoma della prostata e soprattutto dell'organizzazione ghiandolare o meno. Vengono riconosciuti cinque diversi pattern:



- **Gleason 1:** Tumore composto da noduli di ghiandole ben delimitati, strettamente ravvicinate, uniformi, singole e separate l'una dall'altra.
- **Gleason 2:** Tumore ancora abbastanza circoscritto, ma con eventuale minima estensione delle ghiandole neoplastiche alla periferia del nodulo tumorale, nel tessuto prostatico non-neoplastico.

- **Gleason 3:** Tumore che infiltra il tessuto prostatico non-tumorale; le ghiandole presentano notevole variabilità di forma e dimensione.
- **Gleason 4:** Ghiandole tumorali con contorni mal definiti e fuse fra loro; possono essere presenti ghiandole cribriformi con bordi irregolari.
- **Gleason 5:** Tumore che non presenta differenziazione ghiandolare, ma è composto da cordoni solidi o da singole cellule.

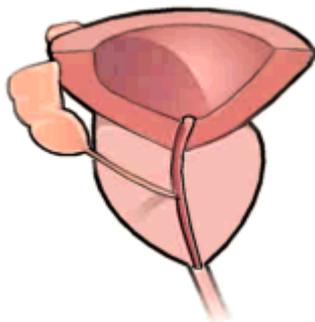
Il patologo descrive sul preparato istologico i due pattern più frequenti che vede e quindi la somma è relativa ai due pattern, si andrà perciò da un minimo di 2 ad un massimo di 10.

GLEASON

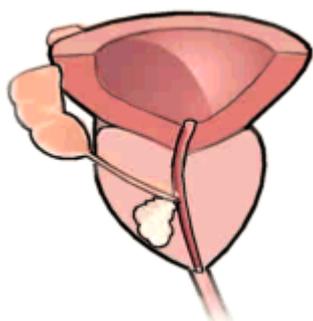
2 - 4	ben differenziato
5 - 7	mediamente differenziato
8 - 10	scarsamente differenziato

Le situazioni cliniche più frequenti sono 6 - 7. Lo score di Gleason assume un'importanza fondamentale nel condizionare le scelte prognostiche perché mettendo insieme lo score di Gleason, lo stadio di malattia e il valore del PSA è possibile costruire dei veri e propri fattori di rischio, di malattia metastatica assente, per esempio, e di esito clinico del trattamento in termini di probabilità di guarigione, con situazioni più favorevoli (malattie intracapsulari con PSA al di sotto di determinati valori e con dei Gleason score ben differenziati).

Classificazione TNM del carcinoma prostatico (UICC 2002)



T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini
T1a Tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato
T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato
T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio, a causa del PSA elevato)

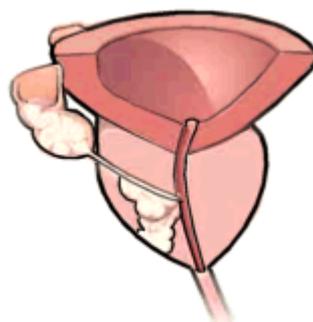


Tumore limitato alla prostata

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

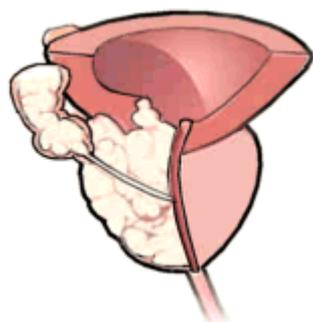
T2c Tumore che interessa entrambi i lobi



T3 Tumore che si estende attraverso la capsula prostatica

T3a Estensione extraprostatica (mono o bilaterale)

T3b Tumore che invade la/e vescichetta/e seminale/i



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

Prognosi

La prognosi del carcinoma prostatico localizzato è strettamente correlata allo stadio, al grado e ai livelli di PSA. Sono stati sviluppati nomogrammi che combinano questi tre fattori fornendo una valutazione prognostica più accurata. Globalmente, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con carcinoma prostatico localmente avanzato è intorno al 40%, mentre quella dei pazienti con malattia disseminata è di circa il 20%. Bisogna, tuttavia, considerare che gli esami attualmente disponibili (DRE, ecografia, RM) per valutare lo stadio clinico non consentono di determinare in maniera accurata l'estensione patologica della neoplasia e che il cancro della prostata è così eterogeneo da rendere difficile una corretta previsione del suo potenziale biologico. Come riportato in precedenza, l'incidenza del carcinoma istologico è maggiore di quella del carcinoma clinico suggerendo che non tutti i tumori istologici evolvono verso una malattia clinicamente evidente. Il ricorso sempre più frequente a resezioni trans-uretrali per ipertrofia prostatica benigna comporta un incremento della diagnosi di carcinoma incidentale, mentre altri tumori prostatici vengono diagnosticati in seguito a biopsia effettuata per semplice elevazione del PSA. Il risultato di queste procedure è una diagnosi in eccesso di neoplasie prostatiche che di fatto vengono trattate, ma che potrebbero essere clinicamente senza significato. Si è, pertanto, fatto ricorso a vari altri metodi nel tentativo di definire meglio il potenziale biologico della neoplasia. Dei vari parametri finora usati (volume del tumore primitivo, ploidia, Ki67, p.53, E-caderina, densità dei microvasi), nessuno si è rivelato utile al fine di aumentare l'accuratezza della valutazione prognostica dei pazienti con malattia localizzata.

Trattamento

Le opzioni terapeutiche sono di tipo:

- Chirurgico
- Radiante
- Farmacologico

Terapia chirurgica

Con la prostatectomia radicale (PR) si rimuove in blocco la ghiandola prostatica e le vescicole seminali ed è attualmente considerata il "gold standard" per la cura del tumore prostatico localizzato, per le elevate percentuali di guarigione. Sebbene il miglioramento della tecnica chirurgica (ad esempio tecnica "nerve-sparing") abbia consentito una riduzione delle complicanze post-chirurgiche, la loro frequenza e l'impatto sulla qualità della vita dei malati, impongono una accurata selezione dei pazienti. Indubbiamente, nel corso degli ultimi anni, i criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a prostatectomia radicale sono diventati più stringenti, anche grazie all'uso di nomogrammi predittivi dello stadio di malattia. Tuttavia, dai dati di letteratura si evince che tra il 14% ed al 41% dei pazienti operati presentano coinvolgimento dei margini chirurgici all'esame patologico definitivo. Di questi pazienti il 33-62%, presenta una ricaduta biochimica. Peraltro, la probabilità di ricaduta locale nei pazienti con margini chirurgici positivi è di circa il 50%, e il trattamento radiante post-operatorio, dai dati di letteratura disponibili, riduce tale rischio di oltre il 50%.

Risultati: Dopo prostatectomia radicale sono riportate sopravvivenze libere da malattia a 15 anni intorno all'85% in media. Dopo tale intervento, il PSA sierico non dovrebbe essere più dosabile. La persistenza di livelli dosabili di PSA è indice di mancata radicalità dell'intervento. La ricomparsa di livelli dosabili di PSA è espressione di ricaduta della malattia. Pertanto, la progressione biochimica è il miglior indice per valutare il controllo della malattia e varia dal 77% all'83% a 5 anni. Le percentuali di progressione sono in rapporto allo stadio clinico, al punteggio di Gleason relativo alla biopsia ed ai livelli di PSA prima dell'intervento. Dopo la prostatectomia, il fattore prognostico più importante è lo stadio patologico.

Radioterapia

L'impiego della radioterapia nel trattamento del carcinoma della prostata risale a molti anni fa. Già negli anni venti, in Francia e negli Stati Uniti, venivano riferiti risultati eccellenti nella grande maggioranza dei pazienti sottoposti, per lo più con intento palliativo, a tecniche interstiziali con preparati di radium. Successivamente, negli anni trenta, iniziarono a comparire rendiconti sull'uso della radioterapia esterna a titolo postoperatorio od esclusivo. Dalla metà degli anni '50, con la disponibilità delle alte energie, l'irradiazione transcutanea conosce un ulteriore sviluppo sino a diventare l'approccio terapeutico più frequentemente utilizzato. I progressi tecnologici degli ultimi anni, e l'impiego della TC nella fase di pianificazione per una più precisa individuazione del volume bersaglio, hanno infine consentito di realizzare la radioterapia conformazionale, con studio e controllo tridimensionale della distribuzione della dose, i cui risultati consentono di proporre l'irradiazione come realmente alternativa alla chirurgia.

Stadi Iniziali T1-T2con N0

La radioterapia può rappresentare una valida alternativa alla prostatectomia radicale in pazienti con malattia in stadio intracapsulare. I risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine 10 anni ed oltre sono dell'ordine del 90% e del 70-75% rispettivamente per gli stadi T1 e T2, e quindi perfettamente sovrapponibili con quelli ottenuti mediante intervento chirurgico. Nella scelta della

miglior terapia possibile è comunque necessario valutare attentamente sia l'età del paziente, sia le sue condizioni generali, nonché una serie di parametri biologici relativi alla neoplasia e che hanno rilievo prognostico, quali il grado di differenziazione, l'indice di Gleason ed i livelli ematici iniziali del PSA. Non ultimo, tra gli elementi utili per la scelta tra differenti opzioni, è quello relativo alla incidenza degli effetti collaterali e delle complicazioni, che appare minore nel caso della radioterapia. L'irradiazione comporta in effetti alcuni disturbi transitori acuti, sia a livello urinario (disuria, pollacchiuria, nicturia) sia intestinale (tenesmo, diarrea, crampi addominali), la entità è variabile, ma raramente grave. Per quanto riguarda le complicazioni tardive, il rischio di stenosi o di incontinenza è trascurabile (meno del 2%). La potenza sessuale è poi meglio preservata nei pazienti sottoposti ad irradiazione: nei pazienti con normale funzione erettile la probabilità di mantenere una adeguata potenza sessuale dopo radioterapia è del 75% circa, valore che si compara favorevolmente con la chirurgia radicale in cui la possibilità di preservare la normale funzione erettile riguarda il 40% circa dei pazienti.

Radioterapia interstiziale

La brachiterapia interstiziale ha guadagnato credito da quando è possibile eseguire l'impianto di semi radioattivi (in genere, ^{125}I) per via transperineale sotto guida TC o sotto guida ecografica, in analgo-sedazione o anestesia loco-regionale. Il metodo prevede l'acquisizione dei dati anatomici del paziente con ecografia e la determinazione con TPS della geometria di impianto ottimale dal punto di vista dosimetrico. Il candidato classico per una brachiterapia è il paziente con carcinoma prostatico a basso rischio, definito da uno stadio clinico T1c – T2a, da un Gleason Score (GS) <7 e da un PSA <10 ng/ml. Inoltre, il paziente candidato ad una brachiterapia non dovrebbe presentare sintomatologia urinaria ostruttiva rilevante o un volume prostatico superiore ai 45-50 ml. Una preventiva soppressione androgenica di 3-4 mesi può, in casi selezionati, permettere di sottoporre a BCT un paziente con prostata voluminosa e/o sintomi ostruttivi. I risultati clinici, attualmente derivati da casistiche con adeguato follow - up, evidenziano una probabilità di mantenere il controllo biochimico del 70-85% a 5 anni e del 65-70% a 10 anni. La tossicità perioperatoria della brachiterapia è pressoché nulla ed il paziente può generalmente tornare alle proprie attività, già il giorno successivo all'intervento; non di meno, sono in genere raccomandate alcune precauzioni a fini radioprotezionistici per i 4-6 mesi seguenti. Per ciò che concerne gli effetti collaterali post-operatori, la maggior parte dei pazienti sviluppa sintomi urinari irritativi od ostruttivi nei 4-6 mesi successivi all'impianto. Alla luce di un'esperienza ormai consolidata si può affermare che la brachiterapia intraprostata con tecnica conformazionale eco-transrettale guidata garantisca risultati ottimi nel trattamento del carcinoma della prostata intracapsulare: preservazione della potenza sessuale dell'82% a 6 anni, tasso di incontinenza urinaria inesistente se non è stata effettuata una resezione transuretrale prostatica (RTUP), tasso di stenosi urinaria grave inferiore al 2 e tasso di proctite inferiore al 1%. La tecnica continua a rinnovarsi con l'utilizzo di immagini TC integrate alla dosimetria, con un "mapping" ed una pianificazione del piano di cura fatta in tempo reale in sala operatoria che permette di visualizzare la distribuzione di dose in "tempo reale", nel momento stesso in cui viene posizionato ogni seme.

Stadi localmente avanzati (T3 e T4, CON N0 o N+)

Nei casi localmente più avanzati, ma senza metastasi sistemiche, lo scopo della radioterapia dovrebbe essere quello di ottenere il controllo locale o locoregionale della malattia, considerando tuttavia che il fallimento a distanza è la causa più frequente di insuccesso (sino al 70% nel caso di pazienti con interessamento linfonodale). L'efficacia della **radioterapia esclusiva**, in termini di probabilità di guarigione, è limitata fondamentalmente da due fattori: il primo è relativo alla possibile persistenza di un residuo neoplastico dopo l'irradiazione responsabile del mancato controllo locale, ed il secondo alla eventuale presenza di micrometastasi misconosciute già al

momento della diagnosi. A tutto oggi il ruolo della **Radioterapia Postoperatoria** dopo Prostatectomia Radicale per Carcinoma Prostatico non è ancora chiara mente definito. La recidiva locale si verifica in circa 1/3 dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico in relazione a vari fattori quali lo stadio post chirurgico, la presenza di margini positivi, il Gleason Score (GS). Permane inoltre l'inadeguatezza della stadiazione clinica preoperatoria, infatti il 30 dei pazienti valutati in stadio iniziale (T1-T2) si rivelano essere in stadio pT3 dopo Prostatectomia Radicale. Per tale motivo i pazienti che risultano avere uno stadio patologico T3 per estensione extracapsulare, o margini positivi, o interessamento delle vescicole seminali od, ancora, la persistenza di un dosabile di PSA devono essere sottoposti a trattamento radiante post operatorio. Molti di questi pazienti sono destinati a manifestare in seguito una d biochimica o clinica. La presenza di margini positivi, specie sul versante laterale, costituisce un fattore di rischio per una successiva recidiva locale, l'invasione delle vescicole seminali o dei linfonodi pelvici comporta anche un T sistemico. Nei pazienti con livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia e segni clinici di malattia, l'esecuzione di biopsie a livello dell'anastomosi uretrovescicale rivela la presenza di recidiva locale in circa la metà dei casi. Il razionale alla base della **radioterapia adiuvante post-operatoria** è che cellule neoplastiche possano residuare nel letto chirurgico, nonostante un valore non misurabile di PSA. E' stato dimostrato, infatti, che fino a 106-107 cellule tumorali producano una quantità di PSA non rilevabile anche con le procedure di laboratorio più sensibili. Tale microscopico residuo di malattia può tuttavia costituire una fonte di disseminazione metastatica. Lo scopo del trattamento radiante, quindi, oltre che a mirare ad un incremento del controllo locale, è teso ad un possibile miglioramento della sopravvivenza a lungo termine. L'impiego della **radioterapia adiuvante postoperatoria** nei pazienti a rischio elevato ha portato ad eccellenti percentuali di controllo locale ed ha suggerito la possibilità di un miglior controllo biochimico della malattia tuttavia non è ancora emerso un chiaro impatto sulla sopravvivenza a lungo termine ne è certo che il trattamento precoce comporti effettivi vantaggi rispetto a quello dilazionato è l'atteggiamento più diffuso è comunque quello di sottoporre a radioterapia postoperatoria i pazienti con residuo microscopico di malattia l'impiego di tecniche conformazionali 3D consente poi di somministrare dosi adeguate con livelli minimi di morbilità. Sebbene sia evidente la necessità di dosi più elevate per incrementare il controllo locale, la vicinanza di strutture critiche ha limitato la possibilità di erogare livelli di dose > 70 Gy con tecniche convenzionali.

Radioterapia di Salvataggio

Altro punto controverso è rappresentato dalla gestione dei pazienti con una recidiva locale isolata, clinicamente accertata o supposta in base alla presenza di un livello dosabile di PSA. Diversi Autori hanno riportato i risultati della **RT di salvataggio** analizzando piccole serie retrospettive. La RT risultava in grado di ottenere un controllo locale di malattia nella maggior parte dei casi. Ovviamente la selezione dei pazienti è importante e la conoscenza della sede della ricaduta (locale versus sistemica) è di fondamentale importanza per una corretta indicazione, I candidati devono avere una recidiva locale confinata a livello del letto operatorio e generalmente a livello dell'anastomosi uretro-vescicale. in presenza di malattia sistemica e breve attesa di vita (per età o co-morbilità) la RT di salvataggio può essere inefficace o addirittura inutile. Al contrario in pazienti con lunga aspettativa di vita ed in categoria di rischio basso per localizzazioni secondarie la RT di salvataggio può assumere un ruolo determinante come trattamento radicale contribuendo significativamente a ridurre il rischio di diffusione della malattia stessa. La scarsità dei dati in letteratura non consente di trarre conclusioni certe riguardo gli aspetti tecnici della RT di salvataggio.

Le terapie Combinate

Ancora oggi il trattamento elettivo del tumore prostatico è molto complesso: vigile attesa, ormonoterapie, radioterapia, prostatectomia radicale. Poiché sembra certo che la sopravvivenza del paziente non viene modificata in alcun modo (P. C. Albertsen 1996) la terapia di combinazione potrebbe essere instaurata contemporaneamente o in successione differita. Però le associazioni terapeutiche sono così varie che è impossibile trarre delle conclusioni sulla loro reale efficacia e spesso sono scelte secondo la preferenza del curante.

ORMONOTERAPIA

L'obiettivo del trattamento ormonale con deprivazione androgenica **prima del trattamento chirurgico** a scopo neoadiuvante è quello di ridurre l'estensione locale della neoplasia per aumentare la probabilità di ottenere margini di resezione negativi. In effetti, vari studi hanno dimostrato che la percentuale di margini positivi può essere ridotta di più della metà (dal 40% al 17%) con la soppressione degli androgeni, che è in grado di ridurre i livelli di PSA in >90% dei casi e il volume della prostata in circa il 35% dei pazienti. Tuttavia il suo impatto sul controllo locale e soprattutto sulla sopravvivenza rimane da definire. Più consistenti sembrano essere i dati relativi all'efficacia della **combinazione tra ormonoterapia e radioterapia**, anche sulla base di dati sperimentali estrapolati da modelli animali. Le ragioni che possono spiegare questo effetto sinergico sono molteplici: dalla riduzione del numero delle cellule clonogene e del volume ghiandolare con incremento dello stato di ossigenazione del tumore, all'aumento delle cellule rimosse dal ciclo con riduzione dei fenomeni di ripopolamento cellulare durante la radioterapia oltre ad un vero e proprio effetto additivo sui meccanismi di induzione dell'apoptosi. L'ormonoterapia si basa, sulla eliminazione dell'azione degli androgeni. Ciò può essere ottenuto con vari metodi riconducibili alla soppressione/inibizione della produzione di androgeni e inibizione dell'azione degli androgeni.

A. Soppressione/inibizione della produzione di androgeni

1. **Orchiectomia.** L'orchiectomia bilaterale è il metodo più antico ed economico, ma trova limitazioni per ragioni culturali e psicologiche. Essa è in grado di eliminare circa il 90% degli androgeni circolanti e di agire in maniera rapida (24-48 ore).
2. **Estrogeni.** Agiscono a livello ipotalamico inibendo la produzione di LH. Sono usati raramente poiché producono significativi effetti collaterali cardiovascolari (scompenso cardiaco congestizio, edema, infarto miocardico, accidenti vascolari cerebrali, flebiti ed embolia polmonare). Agenti usati sono: dietilstilbe strolo (DES), etinilestradiolo, clorotrianisene.
3. **Analoghi dell'LHRH.** Gli analoghi dell'LHRH producono inizialmente un aumento di LH e FSH, seguito da una "down regulation" dei recettori ipofisari con conseguente castrazione chimica. Producono effetti terapeutici equivalenti a quelli della castrazione chirurgica e di DES, 3 mg/die, ma sono meglio tollerati e rappresentano il metodo più comune di castrazione. Determinano un iniziale aumento del testosterone prima della soppressione della produzione di androgeni testicolari, causa del fenomeno noto come "flare-up". Sono, pertanto, controindicati come agenti singoli in pazienti a rischio di compressione del midollo spinale, di ostruzione urinaria o con dolore per la possibilità un aggravamento dei sintomi. Al fine di prevenire il fenomeno "flare-up", la terapia con analoghi dell'LH-RH viene fatta precedere dalla somministrazione di un antiandrogeno.

B. Inibizione dell'azione degli androgeni

Gli antiandrogeni competono con gli androgeni a livello dei recettori per gli androgeni. Si distinguono in antiandrogeni puri e antiandrogeni steroidei.

1. **Antiandrogeni puri.** Questi antiandrogeni (flutamide, nilutamide, bicalutamide) competono con i recettori per gli androgeni anche a livello ipotalamico e ciò è percepito come un deficit di androgeni. Viene, pertanto, rilasciato più LHRH con conseguente aumento di LH che determina un incremento di testosterone. Per tale motivo, la spermatogenesi e la libido non sono inibite o lo sono solo parzialmente.
2. **Antiandrogeni steroidei.** Il prototipo di questi agenti è il CPA che, oltre all'azione periferica a livello recettoriale, possiede un'azione centrale che determina una riduzione dei livelli sierici di testosterone.

C. Blocco androgenico completo

Al fine di neutralizzare l'azione degli androgeni extratesticolari, è stato proposto il blocco androgenico completo, realizzabile mediante castrazione chirurgica o chimica (analoghi dell'LHRH) in associazione ad antiandrogeni. Sebbene tale approccio sia da molti consigliato, gli studi effettuati non hanno conseguito risultati univoci. Una meta-analisi di 9 studi randomizzati è giunta alla conclusione che l'associazione di un analogo della LH-RH e flutamide conferisce un vantaggio del 10% in sopravvivenza rispetto alla castrazione convenzionale.

Endocrinoterapia precoce o differita

Poiché il carcinoma prostatico in fase avanzata non è guaribile con la terapia ormonale, si è posto il problema dell'opportunità di iniziare subito il trattamento in pazienti asintomatici. In un recente studio di vasta portata, è stato evidenziato che la progressione della malattia da M0 a M1 e la comparsa di dolore dovuto a metastasi sono state più rapide in pazienti sottoposti a terapia differita. Inoltre, i pazienti trattati precocemente hanno beneficiato un prolungamento della sopravvivenza e di una minore incidenza di complicazioni (compressione del midollo spinale, fratture patologiche, ecc.). Il trattamento differito, tuttavia, potrebbe trovare indicazione in pazienti anziani con malattia non metastatica o in pazienti giovani che desiderano conservare la potenza sessuale.

Endocrinoterapia intermittente

Questa modalità di trattamento mira a ridurre la tossicità della terapia ed a ritardare lo sviluppo di doni cellulari ormono-resistenti. Nella pratica clinica viene effettuata per 2-3 mesi fino ad ottenere la massima risposta con normalizzazione dei livelli di PSA. Con la sospensione del trattamento, il PSA comincia ad aumentare ed il ciclo di terapia è riiniziato al raggiungimento di livelli predeterminati. Vi sono evidenze che, procedendo in tal modo, la qualità di vita del paziente migliora e può essere procrastinata l'insorgenza dell'ormono-indipendenza, ma non si conosce qual è l'impatto sulla sopravvivenza.

Forme avanzate non ormonoresponsive

Quando un paziente affetto da carcinoma prostatico con metastasi a distanza non risponde alla terapia ormonale o diventa refrattario ad essa, si pone inevitabilmente il problema di un'ulteriore linea terapeutica che generalmente è di tipo chemioantiblastico. In considerazione dell'ampia

letteratura sulla limitata efficacia della chemioterapia sistemica in tali pazienti le opzioni possibili variano dal “no treatment” alla miglior terapia di supporto possibile.

I pazienti affetti da neoplasia prostatica ormonorefrattaria e condizionabili ad un regime chemioterapico sono spesso anziani portatori di patologie associate e affetti da metastasi ossee. Queste tre condizioni possono limitare fortemente l'uso di farmaci la cui efficacia è spesso proporzionale alla dose. Una scarsa riserva midollare, secondaria ad un massiccio interessamento osseo o all'età stessa, nonché la presenza di una cardiovascolopatia severa sono elementi che controindicano in linea generale, un trattamento antitumorale. Un paziente passibile di tale trattamento dovrà per tanto avere un discreto performance status, funzionalità epatica e renale adeguata, buone condizioni di compenso cardiovascolare (con valutazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra nel caso si debbano utilizzare farmaci potenzialmente cardiotossici) e lesioni limitate e misurabili. Altra possibilità nei casi ormai avanzati e con ormonorefrattarietà è cercare di impostare una Ormonoterapia di seconda linea Consiste nella sospensione degli antiandrogeni se il paziente è in blocco androgenico totale (antiandrogen withdrawal response), oppure nell'introduzione dell'antiandrogeno se il paziente è in trattamento con i soli LH-RH analoghi. Ulteriori manipolazioni ormonali sono la somministrazione di cortisonici, progestinici o inibitori della sintesi steroidea surrenalica, come aminoglutetimide o chetoconazolo. I trattamenti ormonali di seconda linea possono ottenere circa il 20% di risposte terapeutiche in termini di riduzione del PSA associate ad un relativo beneficio clinico. Tali remissioni di malattia hanno però durata limitata (3-6 mesi). I progestinici inducono un aumento dell'appetito, tale effetto collaterale può essere utilizzato vantaggiosamente nei pazienti con basso performance status. Da segnalare l'importante effetto antalgico dei cortisonici nei pazienti con metastasi ossee, indipendentemente dalla riduzione del PSA.

In ultima analisi consideriamo il possibile

TRATTAMENTO PALLIATIVO DELLE METASTASI OSSEE

Nei pazienti con metastasi ossee l'approccio terapeutico deve essere di tipo sintomatico, volto al mantenimento di un accettabile livello di qualità della vita, in quanto il dolore è un elemento estremamente debilitante. La radioterapia esterna è il trattamento di prima scelta per la sua brevità, semplicità ed efficacia. Esso consente di ottenere una remissione completa o parziale del dolore (con riduzione o abolizione del supporto farmacologico analgesico) in circa l'80% dei pazienti. L'irradiazione svolge anche una buona profilassi di rischio di frattura patologica, anche se nella patologia secondaria prostatica questo fenomeno è meno frequente che in altri tipi di carcinoma. Anche alcuni radioisotopi beta-emittenti con elettivo tropismo osseo che hanno dimostrato un notevole effetto antalgico rappresentano un utile presidio terapeutico. Il trattamento metabolico può essere impiegato da solo, in alternativa alla radioterapia esterna, nei pazienti con localizzazioni ossee diffuse, o, forse più razionalmente, rappresentare una utile integrazione alla stessa. Tra i differenti isotopi lo stronzio-89 è il più utilizzato; una remissione del dolore è ottenibile nel 70% dei pazienti non più suscettibili di terapia specifica, con una durata dell'effetto antalgico compresa tra 5 e 18 settimane. Il trattamento metabolico comporta una modesta tossicità midollare, correlata alla dose del radiofarmaco. Leucopenia e piastrinopenia significative si possono verificare in circa il 5% dei pazienti nel caso di trattamenti ripetuti. Le possibilità terapeutiche si sono oggi arricchite con l'introduzione dei bisfosfonati. I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi:

1. Inibizione dell'osteoclastogenesi
2. Induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo
3. Ostacolo meccanico dell'osteolisi della matrice ossea

Recentemente, è stato altresì evidenziato come la stimolazione dell'attività osteoclastica, in pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario, non sia solo focale, ma anche generalizzata, coinvolgendo cioè tutto lo scheletro ad opera di due meccanismi:

1. Iperparatiroidismo secondario in risposta alla abnorme fissazione di calcio nel tessuto osseo indotta dalla incrementata stimolazione osteoblastica
2. Osteoporosi indotta dall'androgeno deprivazione