

Download dal sito del Prof. Alessandro Natali - [www.profnatali.it](http://www.profnatali.it)

## CANCRO DELLA PROSTATA

### **EPIDEMIOLOGIA**

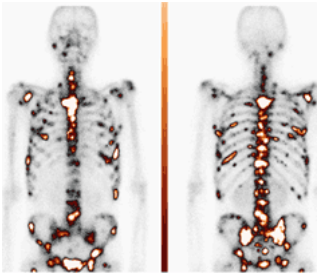
Il tumore della prostata è oggi fra le neoplasie più comunemente diagnosticate, costituendo il 20% circa di tutti i tumori di nuova diagnosi. Attualmente è la causa più comune di morte per cancro (circa l'11%), avendo ormai superato il carcinoma bronchiale. E' raramente riscontrato prima dei 40 anni, essendovi un incremento dell'incidenza e della prevalenza con l'aumentare dell'età. Queste affermazioni sono riferibili soltanto al carcinoma clinico, 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 (mirocarcinomi asintomatici diagnosticati istologicamente). Quest'ultimo è un reperto frequentissimo all'indagine autoptica essendo riscontrabile nell' 80% delle indagini autoptiche dei soggetti con età >80 anni.

### **FATTORI DI RISCHIO**

- Età
- Fattori ormonali
- Attività sessuale
- Virus
- Zinco/Cadmio
- Razza
- Familiarità
- Dieta

Finora il fattore di rischio più importante è da considerarsi l'età, mentre gli altri fattori non sono stati ancora ben dimostrati. 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 vescicale, 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.



Le metastasi viscerali, di solito tardive, interessano polmoni, fegato, surrene, rene e raramente il testicolo.

## GRADING

La valutazione del grading è molto importante per valutare l'evoluitività del tumore. Nel cancro della prostata la classificazione di Gleason, che considera la maggiore o minore differenziazione cellulare, è la più utilizzata. Ci sono diversi sistemi di grading cellulare; il più comune è la somma dei punteggi di Gleason. Tale somma varia da un valore minimo di 2 ad un massimo di 10. I valori più bassi (2-4) indicano una malattia poco aggressiva e con progressione più lenta. Un punteggio compreso tra 5 e 7 esprime un aspetto intermedio mentre una somma tra 8 e 10 indica che le cellule tumorali hanno caratteristiche di elevata aggressività. In particolare il valore della somma di Gleason è dato dalla somma di due punteggi che identificano le caratteristiche istologiche predominanti nel preparato e quelle più aggressive (a ciascuna caratteristica viene dato un punteggio da 1 a 5, in cui 1 indica una neoplasia poco aggressiva mentre 5 molto aggressiva).

## **CLINICA**

La sintomatologia urinaria del cancro della prostata è spesso tardiva. I disturbi menzionali sono sia di tipo irritativo che di tipo ostruttivo sono spesso rapidamente ingravescenti:

- Pollachiuria
- Stranguria
- Disuria

Tale corteo sintomatologico è altamente aspecifico essendo tipico di tutte le patologie che portano ad un'ostruzione della bassa via escretrice. Talora il tumore può manifestarsi con i segni della malattia avanzata cioè con:

- Dolori ossei
- Dolori perirenali
- Insufficienza renale (da ostruzione ureterale)
- Linfedemi degli arti inferiori da infiltrazione dei linfonodi inguinali
- Masse linfonodali palpabili (addominali ma anche cervicali)

## **DIAGNOSI**

La diagnosi del carcinoma prostatico si basa su:

- Esplorazione rettale (ER)
- Ecografia prostatica transrettale
- Dosaggio dell' Antigene Prostatico Specifico (PSA)
- Biopsia prostatica

La ER 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.

La rilevazione all'ecografia prostatica transrettale di una zona ipoecogena può indicare un sospetto di tumore alla prostata.

Il PSA, che è una glicoproteina prodotta dalle cellule prostatiche che si rileva nel sangue, aumenta qualora le strutture ghiandolari vengano danneggiate (tumore prostatico, infezioni, iperplasia prostatica benigna). Circa il 70-80% dei tumori prostatici viene diagnosticato quando la malattia è ancora organo confinata (rispetto al solo 20-30% nell'epoca pre-PSA). Il PSA è estremamente sensibile ma poco specifico. Per aumentare la specificità diagnostica ci si può avvalere di parametri quali la determinazione del PSA libero e di quello frazionato che misura la percentuale di questo ultimo rispetto al PSA totale.

Rischio di tumore prostatico in relazione al livello di PSA

PSA=10 ng/ml - 55%

## TERAPIA

Per scegliere la terapia più appropriata il medico considera diversi fattori relativi:

- al **paziente** (età, condizioni generali, preferenze individuali, aspettative del paziente per quanto riguarda la preservazione della funzione sessuale)
- alla **malattia** (estensione o stadio del tumore), compresa l'eventuale presenza di malattia nei linfonodi, aggressività o grado del tumore.

Esistono diverse opzioni terapeutiche per la cura del tumore della prostata, queste possono essere impiegate singolarmente o combinate tra di loro: terapia chirurgica (prostatectomia radicale),

terapia radiante, terapia farmacologica: ormonoterapia e chemioterapia, e per alcune forme di tumore poco o per nulla aggressive, la cosiddetta attenta osservazione.

### Terapia chirurgica

Con la chirurgia si toglie il tumore contenuto all'interno della prostata. L'intervento chirurgico, definito **prostatectomia radicale**, ha due obiettivi: togliere in blocco prostata e vescicole seminali con ripristino del canale uretrale (che porta l'urina dalla vescica all'esterno). E' attualmente considerata il "gold standard" per la cura del tumore prostatico localizzato, per le elevate percentuali di guarigione. L'intervento, molto diverso da quello per malattia prostatica benigna che toglie solo la parte centrale della ghiandola, trova indicazioni nei casi di malattia localizzata, l'indicazione può essere forzata nei casi in cui inizia a essere coinvolta la capsula. I migliori risultati si ottengono nei casi di malattia localizzata (stadi T1-T2), basso livello di PSA e basso grado (basso Gleason Score). Sebbene il miglioramento della tecnica chirurgica ( con metodica "nerve-sparing") abbia consentito una riduzione delle complicanze postchirurgiche (disfunzione erettiva ed incontinenza urinaria), la loro frequenza e l'impatto sulla qualità della vita dei malati, impongono una accurata selezione dei pazienti. Oggi la prostatectomia radicale può essere effettuata a cielo aperto con il taglio chirurgico classico oppure con tecnica laparoscopica o robotica che non comportano tagli sulla cute ma solo dei piccoli fori attraverso i quali introdurre gli strumenti per praticare l'intervento. La scelta fra una e l'altra tecnica dipendono dall' esperienza del chirurgo, dalle condizioni del paziente e dalle dimensioni della ghiandola prostatica. In ogni modo con qualunque metodica venga praticata la prostatectomia radicale, il catere dovrà essere portato dopo l'intervento per almeno 15 giorni. La probabilità di sopravvivenza libera da progressione biochimica di malattia (risalita del PSA) dopo prostatectomia radicale per un tumore localizzato e' a 5, 10, 15 anni pari rispettivamente al 83-94%, 53-91% e 40-57%.

Le principali possibili complicazioni della chirurgia sono:

- **l'incontinenza urinaria** (la perdita di urine), poco frequente (di più col crescere dell'età) e inoltre lieve o temporanea nella maggioranza dei casi
- **l'impotenza sessuale**, frequente (di più col crescere dell'età), poiché la chirurgia può danneggiare i nervi responsabili dell'erezione, molto vicini alla prostata
- **la stenosi uretrale** (restringimento dell'uretra)

### Terapia radiante

La radioterapia (RT) a fasci esterni viene utilizzata in alternativa alla chirurgia nei casi di tumore localizzato (radioterapia radicale); inoltre è, insieme alla terapia ormonale, la cura più adatta nei casi di malattia che comincia a diffondersi al di fuori della prostata (cioè estesa oltre ai margini della prostata, nei tumori in stadio T3). Negli stadi più avanzati la radioterapia può servire a ridurre il dolore (trattamento palliativo): per esempio quando le metastasi ossee provocano dolore o comprimono il midollo spinale indebolendo le gambe. Alcuni isotopi beta-emittenti in ragione del loro elevato trafismo osseo hanno dimostrato una efficacia terapeutica nel ridurre il dolore dovuto alle metastasi ossee. L'isotopo più utilizzato per questo scopo è lo Stronzio-89 con il quale si può ottenere una remissione della sintomatologia dolorosa per 1-5 mesi.

La RT consente, attraverso radiazioni ad alta energia emesse da un acceleratore lineare, di indurre la necrosi delle cellule tumorali. Viene eseguita una simulazione di trattamento: e studiati i fasci di irradiazione idonei ad ottenere dosi adeguate ed omogenee sul campo con il maggior rispetto possibile di retto e vescica. L'irradiazione degli organi contigui alla prostata può determinare effetti collaterali che possono essere distinti in acuti e cronici. Quelli acuti possono essere: un aumento della frequenza delle minzioni diurne e notturne (15% di grado severo), bruciore e urgenza minzionale, diarrea e urgenza alla defecazione, sanguinamento rettale (10-15% di grado severo). A lungo termine (effetti collaterali cronici), si possono riscontrare cistiti da raggi con retrazione della vescica, ritenzione cronica urinaria (3%), incontinenza urinaria (2%), deficit erettile (40-70%), proctiti (6%), sanguinamento rettale persistente (