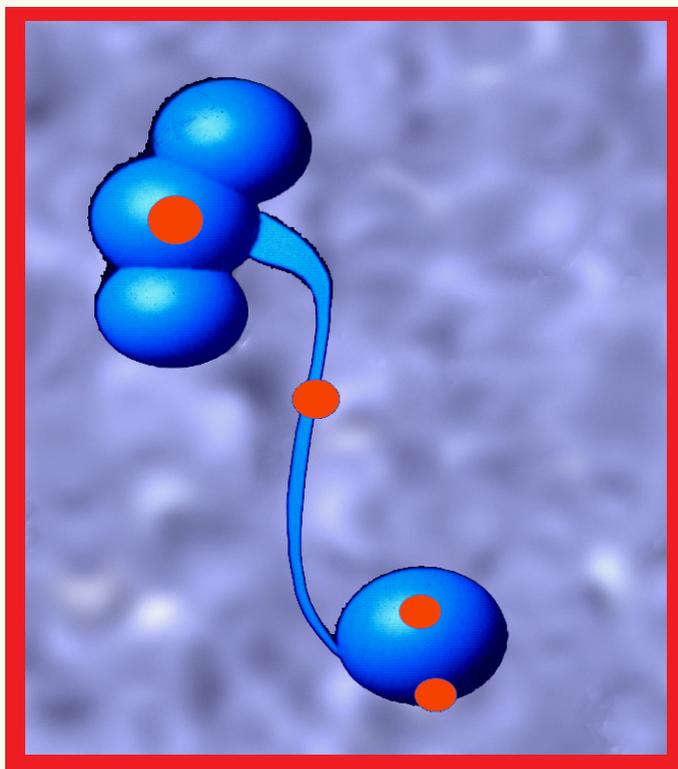


Roberto Benelli



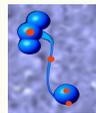
**LA PREVENZIONE DEI TUMORI UROLOGICI
IL CARCINOMA DELLA PROSTATA**

INDICE

Il carcinoma della prostata: Prefazione	1
La prevenzione dei tumori urologici: introduzione	3
. Le fasi dello sviluppo tumorale	
. La cancerogenesi: teorie	
. Il cancro “ <i>bad luck</i> ” ?	
Tumori in Italia: dati statistici generali e in ambito Urologico	5
. Tumori maligni: incidenza	
. Tumori Urologici: dati statistici	
. Mortalità per tumori	
. Tumori maligni urologici: la sopravvivenza	
. Tumori maligni in Italia e tumori urologici: la prevalenza	
. Lungosopravvivenenti: problematiche	
Il carcinoma della prostata	10
. Fattori di rischio	
. La prevenzione primaria del CaP	
. La prevenzione secondaria: la diagnosi precoce	
. La prevenzione terziaria	
Conclusioni	27



La prevenzione dei tumori urologici Il carcinoma della prostata: prefazione



I **tumori urologici** rappresentano il 34,5% di tutte le neoplasie nel sesso maschile ed il 5,4% delle neoplasie nel sesso femminile (previsioni ISTAT, 2014). Hanno, di conseguenza, un peso rilevante in ambito oncologico che, sicuramente, aumenterà nel tempo con l'invecchiare delle popolazione.

Il **carcinoma della prostata (CaP)**, oggetto di questa trattazione, risulta al primo posto fra i tumori del sesso maschile rappresentando il 20% di tutte le neoplasie. Il picco di frequenza del CaP, registrato alla fine degli anni '90 ed all'inizio del 2000 in Italia e nei paesi occidentali, è probabilmente dovuto, più che ad un aumento dei fattori di rischio (invecchiamento della popolazione, fattori ambientali, stili di vita non idonei, etc.), alla diffusione del test per la ricerca dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA), tanto che, attualmente, si assiste ad una controtendenza con diminuzione dell'incidenza della neoplasia ed una relativa riduzione della mortalità specifica. Questo dato, se da una parte può essere imputato ad un incremento dei trattamenti curativi attuati a seguito del maggior numero di casi diagnosticati, può essere riferibile anche ad una quota di sovratrattamenti in stadi iniziali della neoplasia e per tumori di basso grado, indolenti, che non sarebbero mai evoluti, o si sarebbero manifestati solo tardivamente.

Partendo da questa evidenza scaturiscono due considerazioni: a) la necessità di disporre di una prevenzione primaria efficace che possa ridurre l'incidenza di CaP ed il passaggio da forme latenti a carcinomi manifesti; b) la possibilità di usufruire di indagini che consentano non solo la diagnosi, ma anche la valutazione prognostica e la separazione di CaP di basso grado, indolenti, per i quali è necessaria la sorveglianza attiva, da forme aggressive di carcinoma prostatico.

I potenziali benefici dello screening di una neoplasia maligna di competenza chirurgica sono la precoce diagnosi ed un altrettanto precoce trattamento curativo che porta ad una riduzione della morbilità e della mortalità. Per il cancro della prostata esiste oggi l'inevitabile rischio di sovradiagnosi e la possibilità che un certo numero di pazienti possano essere sottoposti a trattamenti non sempre necessari che tuttavia incidono sulla qualità della vita essendo fonte di complicanze e di disabilità. Esistono infatti tumori indolenti, che non progrediscono, o progrediscono tardivamente, per i quali è giustificata la sola sorveglianza attiva con controlli periodici soprattutto nelle età più avanzate.

Siamo ancora lontani dal disporre di una chemioprevenzione efficace da raccomandare per la prevenzione primaria del CaP e da attuare in soggetti a rischio (familiarità oncologica, condizioni di infiammazione cronica di bassa intensità, altre condizioni) per non incorrere in risposte opposte a quella attesa come è accaduto con lo studio SELECT (*The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial*) in cui sono state utilizzate vitamina E e selenio a scopo preventivo ma, alla fine dello studio, è risultato un aumento percentuale dei casi di CaP (l'alfa-tocoferolo incrementa il rischio di CaP del 17%).

Sono oggetto di studio la prevenzione con inibitori della 5-alfa-reduttasi, composti polifenolici (fra cui l'associazione Curcumin ed Epigallo-Catechina-Gallato), inibitori delle ciclossigenasi, altri composti. Fra le misure preventive risulta al primo posto un idoneo modello alimentare (dieta ipocalorica, povera di grassi animali, latte e latticini, a basso tenore di carboidrati semplici, ricca di legumi, verdure, frutta, pesce omega-3), la

correzione degli stili di vita (eliminazione dell'abitudine al fumo e all'assunzione di alcol), l'attività fisica giornaliera, la lotta ai dismetabolismi, alla sindrome metabolica ed all'obesità e, di conseguenza, la modulazione dell'infiammazione cronica.

Non avendo ancora a disposizione armi efficaci per la prevenzione primaria del cancro della prostata occorre intervenire con misure di prevenzione secondaria, superando i limiti del test del PSA e ricercando ed utilizzando biomarkers specifici, frutto delle moderne tecniche di biologia molecolare, e mezzi e tecniche di imaging sempre più all'avanguardia. Ed ancora rimodulando il sistema di grading secondo Gleason, impiegato dai patologi da almeno 50 anni, per la classificazione del carcinoma prostatico.

Il punto focale è la identificazione certa di CaP aggressivi ed una migliore caratterizzazione dei carcinomi Gleason 3+3 a cui spesso corrispondono forme indolenti.

Sono attualmente allo studio biomarkers, basati su tecniche di biologia molecolare, da cui ci si aspetta l'indicazione ad eseguire l'agobiopsia prostatica, o la rebiopsia, in caso di forte sospetto clinico, ma anche di poter stabilire se siamo in presenza di una neoplasia aggressiva o in fase di progressione.

Per quanto riguarda le tecniche di imaging un notevole contributo proviene dalla risonanza magnetica 3T multiparametrica della prostata che, in abbinamento all'ecografia tridimensionale, può guidare, attraverso un software di fusione, all'esecuzione di agobiopsie prostatiche in aree veramente sospette con un numero limitato di prelievi (*Fusion Biopsy*). La Rm multiparametrica risulterà sicuramente utile nel follow up dei pazienti in sorveglianza attiva potendo permettere, insieme a specifici biomarkers, di modificare l'atteggiamento dell'urologo passando, dall'astensionismo, a misure terapeutiche curative. Stanno attualmente emergendo indagini di genomica di particolare interesse che comportano la misurazione nel sangue dell'espressione di piccole molecole di RNA (microRNA) non codificante, il cui ruolo in oncologia è noto da tempo. La speranza è di poter individuare molecole associate a tumori aggressivi e quindi da trattare rispetto a tumori indolenti, a rischio basso, o molto basso, che possono permettere di inserire i pazienti in protocolli di sorveglianza attiva. In questi casi si potranno evitare, o spostare nel tempo, trattamenti curativi (prostatectomia radicale, radioterapia) che saranno attuati solo quando ritenuti necessari in base alla modificazione di elementi sicuri.

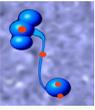
In tema di cancro della prostata il campo della ricerca è fecondo. In attesa di importanti risultati che saranno offerti dalla biologia molecolare e dalle moderne tecniche di imaging ciò che attualmente deve prevalere è il buon senso e la corretta informazione per i pazienti perchè possano fare scelte oculate.

Dr. Roberto Benelli

già Direttore UO Urologia - Prato

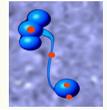
Presidente Lega Italiana per la lotta ai Tumori (LILT) Sez. di Prato

Prato, 23 Maggio 2015



La prevenzione dei tumori urologici

Introduzione



Negli ultimi decenni si è assistito ad un incremento di **tumori maligni** ed in particolare di neoplasie urologiche. Fra le cause risulta una combinazione di fattori propri dell'organismo e di fattori esogeni. I **fattori endogeni** sono rappresentati da mutazioni genetiche (potenzialmente trasmissibili), fattori endocrini, alterazioni del sistema immunitario, etc. I **fattori esogeni** sono invece legati all'ambiente di vita, di lavoro (inquinamento ambientale, esposizione all'amianto, radiazioni ionizzanti, infiammazione cronica e infezioni, esposizione ai raggi UV) e allo stile di vita (alimentazione, inattività fisica, sindrome metabolica, obesità, abitudini al fumo, all'alcol, etc.). L'attività cancerogena legata a fattori esogeni si manifesta nel tempo. Per questo motivo la gran parte delle neoplasie maligne si sviluppa nei soggetti adulti e, nella massima parte, negli individui anziani dopo un lungo tempo di esposizione. Dal momento che i fattori esogeni sono modificabili i tumori che riconoscono tali fattori come causa prevalente potranno diminuire nel tempo solo adottando azioni di prevenzione primaria. Là dove questa non sia praticabile risulta importante arrivare alla diagnosi precoce che permette l'adozione di interventi curativi. I tumori urologici non si sottraggono alle considerazioni esposte.

Le fasi dello sviluppo tumorale

Lo sviluppo di una neoplasia maligna è un processo multistep nel quale da una popolazione cellulare normale, attraverso la successione di tappe intermedie, si giunge ad un fenotipo maligno. Ogni stadio intermedio si caratterizza per la presenza di cellule sempre più aberranti, rispetto a quelle precedentemente osservate, come conseguenza di nuove mutazioni accumulate nel genoma della popolazione cellulare coinvolta nel processo. Per progredire ad un fenotipo completamente maligno sono richieste numerose mutazioni somatiche che attivano geni oncogeni e/o inattivano geni soppressori tumorali. Il processo si realizza in un lungo periodo di tempo (decadi) della vita di un individuo.

Iniziazione, Promozione e Progressione rappresentano le fasi salienti del processo di sviluppo tumorale per azione di noxe oncogene. L'**iniziazione** è la fase di aumentata suscettibilità delle cellule alla trasformazione maligna che avviene nella fase successiva di **promozione** per azione di stimoli specifici. La **progressione**, infine, si caratterizza per l'acquisizione del fenotipo maligno che avrà la capacità di invadere i tessuti circostanti e di dare metastasi a distanza. In tutte e tre le fasi dell'oncogenesi risulta essenziale il realizzarsi e accumularsi di alterazioni genetiche alla cui comparsa contribuiscono fattori esogeni.

Il cancro è quindi, nella gran parte dei casi, una patologia cronica che origina da una alterazione del genoma e dei meccanismi di sorveglianza e di trasduzione dei segnali molecolari nelle cellule che richiedono molti anni per realizzarsi. Il tempo stimato per la comparsa della manifestazione tumorale è calcolato in 10-20 anni.

La biologia molecolare offre un contributo fondamentale per la comprensione dei fenomeni e getta le basi per lo sviluppo della chemioprevenzione e delle moderne terapie target.

La cancerogenesi: teorie

Per molti anni, alla base degli eventi che portano alla cancerogenesi, sono state considerate le mutazioni accumulate da una singola cellula durante la sua vita "**Teoria della mutazione somatica**" (SMT = *Somatic Mutation Theory*).

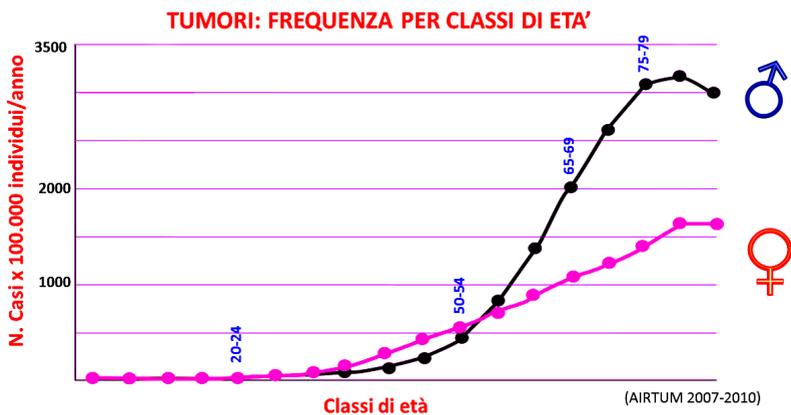
Nuovi scenari si sono aperti con la elaborazione della più recente **“Teoria di campo dell’organizzazione dei tessuti”** (TOFT=*Tissue Organization Field Theory*) secondo la quale il cancro è una patologia di un intero tessuto ed è la risultante del venir meno di segnali inibitori provenienti dallo stroma. Ne consegue che perchè un tumore maligno esordisca, si sviluppi, colonizzi a distanza deve sviluppare in un ambiente favorevole in cui può prosperare. E’ questo il **microambiente tumorale** ricco di cellule del sistema immunitario, specie reattive ROS (*Reactive Oxygen Species*), RNS (*Reactive Nitrogen Species*), mediatori dell’infiammazione, ormoni, fattori di crescita e di sopravvivenza, la maggior parte dei quali sono attivati da cellule mesenchimali e infiammatorie. Il microambiente tumorale assume di conseguenza un ruolo di primo piano nella cancerogenesi tanto che una cellula trasformata non prolifera, nè acquisisce carattere invasivo e metastatico se non trova un terreno favorevole e non si ha lo sviluppo di nuovi vasi (neoangiogenesi) (*Hanahan e Weinberg. Cell 2011;144:646-674*). Fattori ambientali, stili di vita ed ereditarietà sono implicati nella genesi del cancro in diversa percentuale.

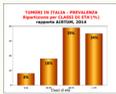
Il cancro “*bad luck*” ?

Tomasetti e Vogelstein hanno disorientato la comunità scientifica internazionale con il loro lavoro pubblicato recentemente (*Science 2015; 347: 78-81*). Gli Autori sostengono che, nei due terzi dei casi, l’insorgenza di un tumore dipende da «cattiva sorte», ovvero da mutazioni casuali che avvengono nella replicazione del DNA in cellule staminali sane, più che da fattori ambientali, stili di vita ed ereditari. Secondo questa ipotesi più elevato è il numero delle repliche delle cellule staminali in un determinato tessuto e maggiore è il rischio di mutazioni del DNA e quindi di cancerogenesi.

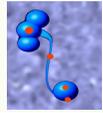
A tale ipotesi si contrappone la constatazione che **l’80% dei tumori è da attribuire, verosimilmente, a fattori di rischio ambientali ed il 15-20% a fattori genetici.**

Ammettendo anche l’ipotesi della casualità, postulata dai due Autori, tuttavia, se le cellule replicassero in tessuti «tutelati» e cioè non sottoposti o scarsamente sottoposti all’azione di cancerogeni, senza fenomeni infiammatori e quindi con radicali liberi sotto controllo probabilmente anche i tumori cosiddetti «*bad luck*» diminuirebbero. La questione, comunque, rimane aperta e rappresenta una ulteriore sfida della ricerca oncologica.





Tumori in Italia: dati statistici generali e in ambito urologico



Tumori maligni: incidenza

L'incidenza dei tumori maligni in Italia è in costante aumento, in entrambi i sessi, per l'invecchiamento della popolazione tanto da arrivare, dopo i 60 anni, ad una frequenza di 1,5-3 casi ogni 100 individui/anno.

La stretta relazione fra tumori e invecchiamento è, in linea generale, spiegabile con l'accumularsi, per l'avanzare delle età, degli effetti dannosi dovuti all'esposizione a cancerogeni ambientali, a erronei stili di vita, ma anche alla minore efficienza dei meccanismi di riparazione cellulare e del sistema immunitario.

Anche i tumori urogenitali rispondono a questa regola. Fanno eccezione i tumori del testicolo che rappresentano il 12% delle neoplasie nei soggetti giovani.

Nel 2014 sono stati diagnosticati circa 366.000 nuovi casi di tumore maligno (il che corrisponde a 1000 diagnosi al giorno) di cui circa 196.100 (54%) nel sesso maschile e 169.000 (46%) nel sesso femminile (dati ISTAT, 2014).

Negli individui di età superiore a 70 anni il maggior numero di tumori urologici è da ascrivere alla prostata e alla vescica.

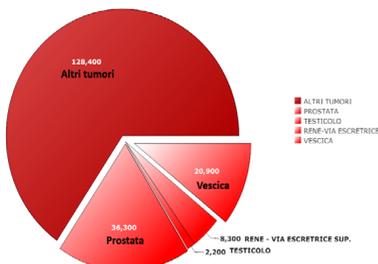
Nel sesso maschile il carcinoma della prostata (CaP) risulta al primo posto come incidenza (20%), seguito dal polmone (15%), colon-retto (14%), vescica (10%), stomaco (5%).

Nel sesso femminile invece si trova al primo posto la mammella (29%), seguita dal colon-retto (13%), polmone (6%), tiroide (5%), endometrio (5%).

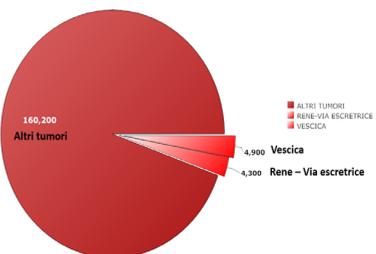
Tumori Urologici: dati statistici

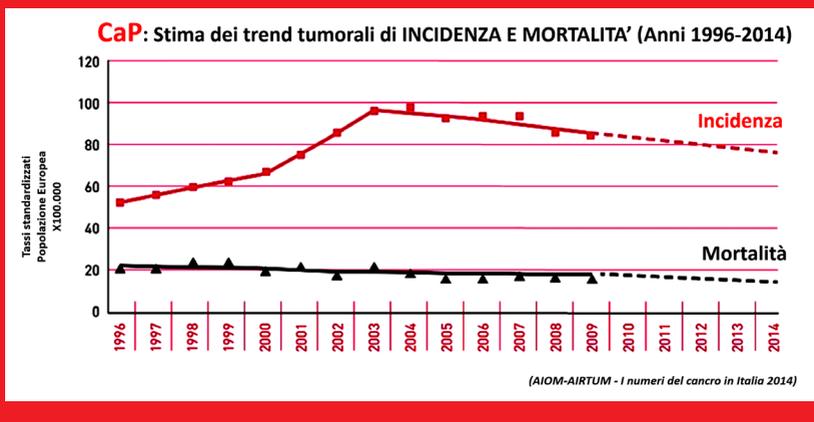
I **tumori urologici** (rene, via escrettrice urinaria-vescica, prostata, testicolo, pene) rappresentano il 34,5% dei tumori del sesso maschile. Se consideriamo il CaP si osserva un trend di crescita della sua incidenza sino al 2003. Il fenomeno è probabilmente dovuto alla maggior diffusione del test del PSA, tanto che negli anni successivi l'andamento risulta in diminuzione. Nel sesso femminile la percentuale delle neoplasie urologiche scende al 5,4% essendo rappresentata dai tumori del rene, della via escrettrice urinaria e della vescica.

Tumori - Nuovi Casi nel sesso maschile
Tot. Pz.=196.100 (Previsioni Istat 2014)



Tumori - Nuovi Casi nel sesso femminile
Tot. Pz.=169.400 (Previsioni Istat 2014)





Mortalità per tumori

I dati ISTAT, riferiti al 2011, registrano 175.000 morti per tumore in Italia su un totale di 580.000 decessi. I tumori rappresentano, di conseguenza, la seconda causa di morte (30% di tutti i decessi) dopo le malattie cardiovascolari (38%). Fra le prime cause di morte nel sesso maschile si ritrovano i tumori del polmone (27%), colon-retto (10%), prostata (8%), fegato (7%), stomaco (7%). Il carcinoma della prostata, pur al primo posto per incidenza, risulta al terzo posto per mortalità (8% sul totale dei decessi per tumori) che incide soprattutto in individui al di sopra dei 70 anni in cui una quota di decessi può essere dovuta a comorbidità e non alla neoplasia. Sempre per il CaP, nonostante il notevole incremento di incidenza che si è ottenuta con la maggior diffusione del test del PSA, abbiamo assistito ad una relativa diminuzione della mortalità. Non si rilevano tuttavia differenze di questo dato nelle diverse aree del paese, pur considerando una consistente quota di sovradiagnosi e di sovratrattamenti di CaP nell'Italia settentrionale, rispetto all'Italia centro-meridionale, da attribuire alla maggior diffusione di esami diagnostici fra cui il PSA.

Nel sesso femminile fra le prime cause di morte risultano il cancro della mammella (17%), del colon-retto (12%), polmone (11%), pancreas (7%), stomaco (6%) (Aiom-Airtum. I numeri del cancro in Italia 2014.).

Tumori maligni urologici: la sopravvivenza

La sopravvivenza, dopo la diagnosi di tumore, è influenzata dalla efficacia della prevenzione secondaria e dalla terapia. Sull'incremento della sopravvivenza influisce anche il fattore sovradiagnosi, ovvero la scoperta di tumori che sarebbero rimasti sconosciuti se non ci fosse stata un'anticipazione diagnostica. Il caso più eclatante è offerto dal **carcinoma della prostata** la cui sopravvivenza è passata dal 62% (periodo 1990-1992) al 91% (periodo 2004-2007). Questo dato, probabilmente, è da attribuire all'anticipazione diagnostica collegata allo screening spontaneo, opportunistico (test del PSA) che ha portato ad una quota di sovradiagnosi e di sovratrattamenti di forme indolenti e non aggressive di carcinoma prostatico. Neoplasie queste che, probabilmente, sarebbero rimaste silenziose se non fossero state rese note per l'anticipazione diagnostica legata all'introduzione dell'esame. Per i **tumori del rene** la sopravvivenza scende al 69% per i maschi e al 73% per il sesso femminile. Riguardo ai **tumori della via escretrice urinaria superiore**, la sopravvivenza è del 65% e per i **tumori della vescica** è dell'80% a cinque anni dalla diagnosi, in entrambi i sessi (periodo 2005-2007). Per il **testicolo** la sopravvivenza è pari al 94%.

SOPRAVVIVENZA (%) RELATIVA 5 ANNI DOPO LA DIAGNOSI PER PERIODO DI INCIDENZA (AIRTUM, 2011)

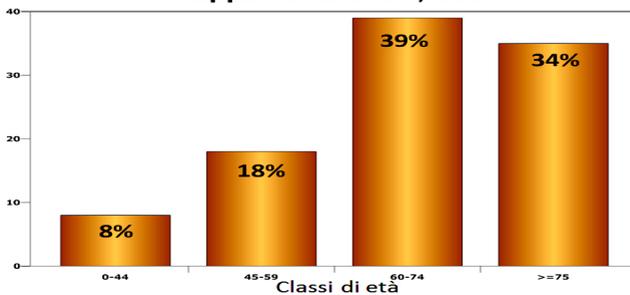
	1990-92	1993-95	1996-98	1999-2001	2002-2004	2005-2007
Prostata	62	70	79	85	89	91
Rene	58	62	63	66	69	69
Via escrettrice S.	56	59	62	64	62	65
Vescica	72	73	76	77	79	80
Testicolo	86	90	89	91	92	94
Rene	64	63	67	69	71	73
Via escrettrice S.	50	46	63	52	55	-
Vescica	74	73	76	77	78	80



Tumori maligni in Italia e tumori urologici: la prevalenza

Dal rapporto AIRTUM (*Associazione Italiana Registri Tumori*) 2014 risulta che circa 2,6 milioni di italiani (55% femmine e 45% maschi), pari ad una persona ogni 22, sono vivi al 1 gennaio 2010 dopo aver ricevuto una diagnosi di tumore. Lo studio è stato condotto sui dati raccolti da 29 registri tumori (21 milioni di persone esaminate pari al 35% della popolazione italiana). Sul totale dei pazienti prevalenti nel 2010, 60% sono lungosopravvissuti avendo ricevuto la diagnosi da oltre cinque anni. Gli andamenti risultano sensibilmente diversi in base alla diversa localizzazione tumorale. In ambito urologico si assiste ad un notevole incremento percentuale dei casi di tumore alla prostata mentre gli andamenti risultano pressochè stabili per i tumori alla vescica. E' probabile il raggiungimento, al 1° gennaio 2015, della soglia di tre milioni di soggetti vivi dopo aver ricevuto la diagnosi di tumore (una persona ogni 20) con un incremento del 17% rispetto al 2010. La quota dei lungosopravvissuti aumenterà ulteriormente con il miglioramento delle terapie. Anche l'invecchiamento della popolazione, determinando un aumento dei tassi di incidenza dei tumori, ha effetto sulla prevalenza.

TUMORI IN ITALIA - PREVALENZA
Ripartizione per CLASSI DI ETÀ' (%)
rapporto AIRTUM, 2014



1.433.058

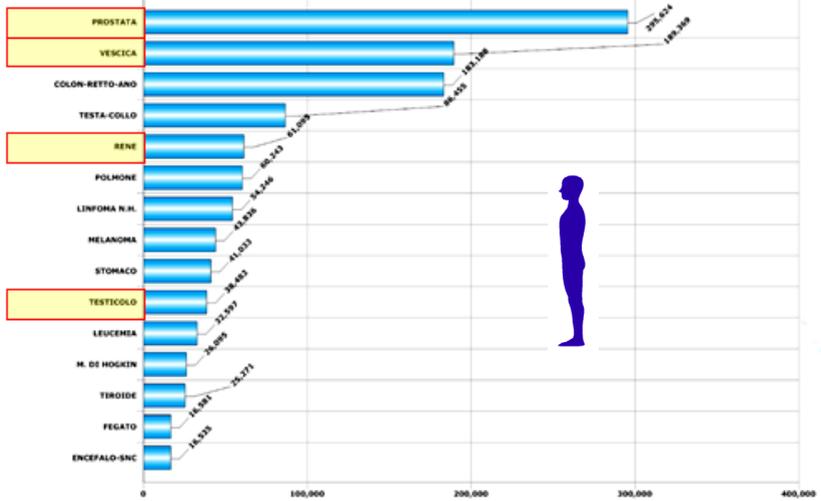
(55%)

1.154.289

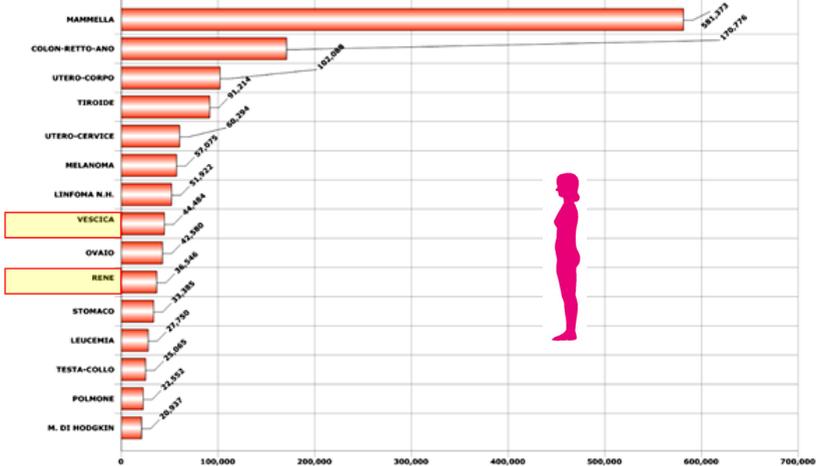
(45%)



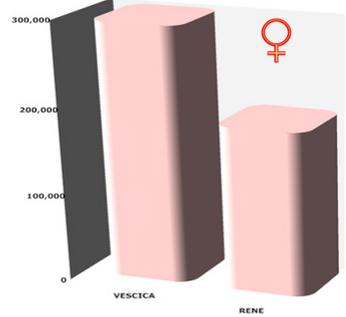
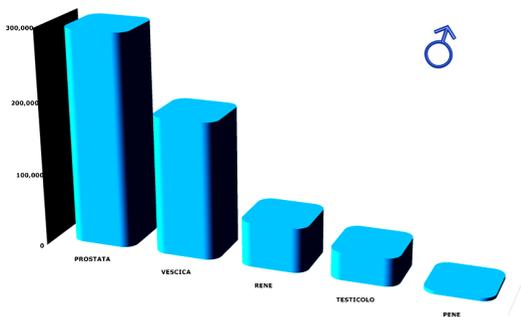
(*Prevalenza*=Numero stimato di persone vive dopo aver ricevuto la diagnosi di tumore. Si basa sui dati di incidenza e sopravvivenza, ovvero la percentuale di Pz. vivi dopo un dato tempo dalla diagnosi, come rilevato dai Registri Tumori Italiani nei cinque anni antecedenti la data di riferimento). 7



Tumori in Italia nel sesso maschile: Prevalenza al 1° Gennaio 2010



Tumori in Italia nel sesso femminile: Prevalenza al 1° Gennaio 2010



Tumori Urologici in Italia nei due sessi: Prevalenza al 1° Gennaio 2010

Se consideriamo le morti per tumore queste registrano una flessione, dal 1996 al 2014, con una diminuzione del 18% per i maschi e del 10% per le femmine. Il numero dei nuovi casi risulta invece relativamente stabile con 365.500 diagnosi di tumore nel 2014 contro 360.000 nel 2011.

La percentuale dei pazienti viventi dopo la diagnosi di tumore dipende in modo sensibile dall'età in cui è stata diagnosticata la patologia. Questo spiega, nel caso del carcinoma della prostata, che si manifesta prevalentemente in età più avanzata, la bassa percentuale di viventi, pari al 14%, a dieci anni dalla diagnosi, nonostante la buona prognosi di questo tumore. In questi soggetti, spesso, la causa di morte è dovuta ad affezioni cardiovascolari di cui una quota è da riferire alla terapia di deprivazione androgenica con modalità continua in età avanzata (*Ketchandji et al. J Am Geriatr Soc. 2009; 57(1):24-30*).

Lungosopravvivenza: problematiche

Dal rapporto AIRTUM 2014 risulta che il 35% dei pazienti ha ricevuto diagnosi di neoplasia da oltre 10 anni e di questi il 13% da oltre 20 anni. Il cancro, di conseguenza, si configura sempre di più come una affezione a carattere cronico con la quale si convive a lungo.

La battaglia contro il cancro deve pertanto prevedere sempre maggiori investimenti soprattutto in tema di prevenzione.

L'incremento dei soggetti lungosopravvivenza con neoplasia pone numerose problematiche che riguardano sia gli individui affetti da tumore che le attività di prevenzione.

Problematiche relative ai pazienti sopravvivenza con neoplasia

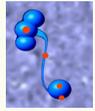
- °Disabilità secondarie al tipo di patologia oncologica e alle terapie ricevute
- °programmi di riabilitazione
- °prevenzione delle complicanze (chirurgiche, radioterapiche, mediche)
- °accesso ai nuovi trattamenti ed, in particolare, ai farmaci biologici
- °comorbidità soprattutto nei lungosopravvivenza
- °supporto psicologico (più del 30% dei Pz. presenta una condizione di distress)
- °problematiche sessuologiche
- °qualità della vita, terapia del dolore
- °problematiche assistenziali nelle fasi avanzate

Problematiche relative alle attività di prevenzione

- °attività di prevenzione primaria e secondaria (ovvero diagnosi precoce)
- °prevenzione terziaria (criteri di Follow-up, prevenzione delle recidive, ricorrenze, Tumori Primitivi Maligni Multipli, accesso a terapie innovative)
- °risorse che il Sistema Sanitario deve destinare all'Oncologia
- °sostenibilità del sistema, programmazione e scelte di politica sanitaria



IL CARCINOMA DELLA PROSTATA (CaP)



Carcinoma della prostata: Fattori di rischio

Il carcinoma della prostata è il tumore più frequente negli individui anziani: l'età media alla diagnosi è di 72 anni. Se la maggior frequenza risulta nei paesi occidentali tuttavia un aumento di incidenza si ha anche nei migranti che dai paesi asiatici si trasferiscono nei paesi occidentali e negli Stati Uniti ed assumono lo stile di vita di queste popolazioni. Non risulta invece una differente frequenza dei tumori rilevati ad autopsia nelle diverse parti del mondo. Ne consegue che i fattori esogeni influenzano il rischio della neoplasia e la progressione da forme latenti di CaP a tumori clinicamente manifesti.

Il CaP origina dalla zona periferica della prostata in oltre il 70% dei casi, mentre l'IPB si sviluppa dalla zona di transizione. Nella zona periferica hanno un'alta prevalenza anche condizioni quali la PIA (*Atrofia Infiammatoria Proliferativa*) e HG-PIN (*Neoplasia Prostatica Intraepiteliale di alto grado*). Quest'ultimo è una lesione premaligna che si ritrova nel 5-8% delle agobiopsie prostatiche. Nel 2-3% delle biopsie risulta anche ASAP (*Atypical Small Acinar Proliferation*) che è altamente correlato con il carcinoma prostatico. Il CaP ha origine multifattoriale ed i fattori di rischio conosciuti sono rappresentati da:

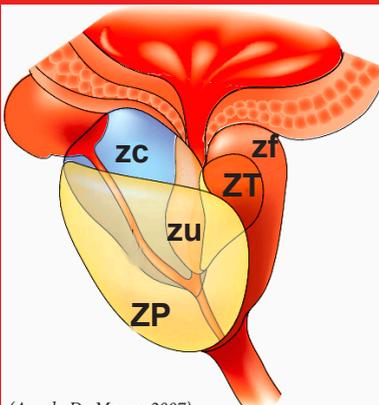
-età: il CaP è presente in forma latente nel 15-30% dei maschi oltre i 50 anni e nel 70% degli ottantenni;

-familiarità e fattori genetici: storia familiare di CaP si rileva nel 25% dei casi. Il rischio risulta raddoppiato in presenza di un parente di 1° grado affetto dalla neoplasia e aumenta in misura maggiore se due o più parenti di 1° grado sono colpiti. Sono stati identificati numerosi geni che, quando mutati, conferiscono un alto rischio per questa neoplasia.

Dai dati a disposizione risultano il 9% di forme ereditarie di CaP;

-razza: la razza nera, gli afro-americani hanno un rischio più elevato di CaP che è stato attribuito ad elevati livelli circolanti di androgeni, DHT e di 5-alfa-reduttasi in questi individui;

-fattori ormonali: elevati livelli di ormoni androgeni biologicamente attivi nel sangue e nel tessuto prostatico ed alti livelli di IGF-I rappresentano fattori predisponenti la neoplasia.



(Angelo De Marzo, 2007)

Zona periferica (ZP):

alta prevalenza di **CaP**, atrofia infiammatoria, HG-PIN, infiammazione cronica

Zona transizionale (ZT):

alta prevalenza di **IPB**, atrofia focale, infiammazione cronica.

ZC=Zona Centrale - ZF=Zona fibromuscolare
ZU=Zona periuretrale.

Secondo le ipotesi più accreditate gli androgeni svolgerebbero un effetto permissivo e favorente la crescita tumorale;

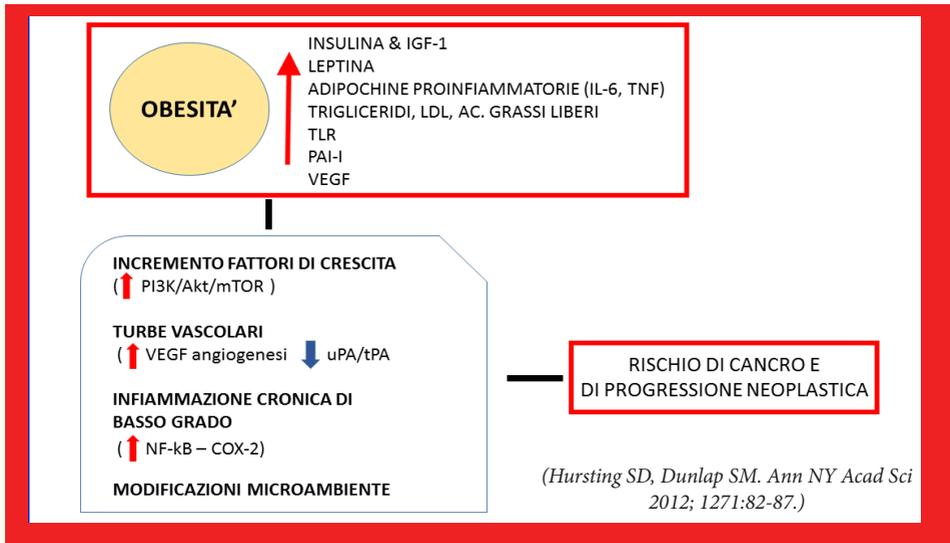
-stili di vita: studi epidemiologici eseguiti su popolazioni migranti dai paesi asiatici ai paesi occidentali dimostrano che stile di vita e fattori ambientali sono i determinanti del rischio. La dieta ipercalorica, il consumo eccessivo di carne rossa, latte e latticini, carboidrati semplici, una alimentazione e supplementi ricchi di calcio, la carenza di vitamina D sono considerati fattori predisponenti (*Rock et al. Cancer J Clin 2012;62:242-274*). I soggetti con un consumo più elevato di prodotti a rischio presentano infatti concentrazioni più elevate di IGF-1 (potente mitogeno ed antiapoptotico);

-infiammazione cronica di basso grado: questa condizione è evenienza frequente nei tessuti prostatici e specialmente nei tessuti stromali. Vari studi oggi supportano l'ipotesi di un legame fra infiammazione e cancerogenesi prostatica come avviene per altri organi. Le cause dell'infiammazione prostatica non sono sempre note. Esistono varie possibilità incluso l'infezione diretta da agenti batterici, virali etc., il reflusso di urina che comporta un trauma chimico e fisico, fattori dietetici, estrogeni o la combinazione di due o più di questi fattori (*De Marzo et al. Nat Rev Cancer 2007; 7:256-269*). L'infiammazione prostatica cronica influenzerebbe lo sviluppo del CaP, soprattutto di alto grado. Infiammazione cronica può infatti causare mutazioni e danno nelle cellule prostatiche tali da promuovere la proliferazione cellulare. E' stato osservato come pazienti con tessuto prostatico cronicamente infiammato hanno 1,78 volte più probabilità di contrarre una forma aggressiva di CaP anche in presenza di bassi valori di antigene prostatico specifico. Se l'infiammazione prostatica è più estesa risulta un maggior rischio neoplastico. Su tali basi sono suggeriti possibili percorsi di prevenzione della neoplasia che possono controllare l'infiammazione (*Gurel et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2014; 23:847-856; Sfanos et al. Adv Exp Med Biol 2014:816:153-181*).

Nei pazienti con carcinoma prostatico l'assunzione di aspirina, dopo la diagnosi della neoplasia, non è tuttavia associata ad una riduzione del rischio di morte (*Assayag et al. J Urol 2015;193:1220-1225*);

-fattori ambientali ed occupazionali: non risultano, attualmente, evidenze significative di una influenza del rischio neoplastico da fattori occupazionali e ambientali. Un certo interesse hanno destato i pesticidi (lavoratori agricoli) e composti perfluoroalchilici (PFAS) (*Hardell et al. Environ Int 2014; 63:35-39*.) in riferimento anche alla contaminazione di falde acquifere con PFAS, ma anche idrocarburi policiclici aromatici (IPA) che si formano nel corso di processi di combustione industriale e domestici (alimenti affumicati, grigliati, arrostiti, carbonizzati). Questi interferenti endocrini sono sostanze chimiche che possono alterare l'equilibrio ormonale (accendere, spegnere, o modificare i normali segnali ormonali) agendo in maniera insidiosa e subdola;

-sindrome metabolica e obesità: studi epidemiologici e clinici hanno messo in evidenza un legame fra sindrome metabolica (SM) e patologia prostatica (Iperplasia Prostatica Benigna e CaP) ed un incremento di rischio di carcinoma prostatico. Nei soggetti con SM sono più frequenti CaP di alto grado (Gleason score = 7) e più aggressivi (*De Nunzio et al. EAU 2012;61:560-570; Ozbek et al. APJC 2014; 15: 4029-4032*). Il rischio sembra maggiore quanti più componenti caratterizzano la sindrome. L'obesità si associa ad un incremento di incidenza di CaP aggressivi, al rischio di ricorrenza e di mortalità sia per cancro prostatico che renale (*Allott et al. EAU 2013;63:800-809*). Le alterazioni presenti nella SM possono prodursi anche nei Pz. con CaP in trattamento ormonale (deprivazione androgenica).



In questi casi le modificazioni indotte dalla SM possono condizionare l'evoluzione della neoplasia favorendo l'ormonoindipendenza e, nei soggetti di età avanzata, espongono al rischio di complicanze cardiovascolari.

E' stato anche osservato che elevati livelli di trigliceridi sierici e ipercolesterolemia si associano ad incremento del rischio di recidiva neoplastica negli operati di prostatectomia (Allott et al. *Cancer Epidem* 2014; 23:2349-2356.) tanto che si suppone che l'uso di statine possa ridurre il rischio di progressione della neoplasia (Allott et al. *BJU Int* 2014; 114: 661-666). Nella razza nera, che presenta un maggior rischio di CaP, l'obesità incrementa ulteriormente il rischio di CaP di basso ed alto grado (Barrington et al. *Cancer Epidem.* 2015; 24:765).



La Prevenzione Primaria del CaP

L'alta incidenza e prevalenza, la lunga latenza, la dipendenza da fattori endocrini, l'identificazione di lesioni preneoplastiche (PIA, HG-PIN) fanno del CaP un candidato ideale per mettere in atto misure di chemioprevenzione. Dieta e corretto stile di vita, lotta alla sindrome metabolica e all'obesità rappresentano misure di prevenzione primaria come per altre neoplasie. Sono stati effettuati anche studi di chemioprevenzione farmacologica e con polifenoli antiossidanti. Tuttavia ancor oggi non sono stati raggiunti risultati soddisfacenti. Addirittura il tentativo di prevenzione del CaP con Vitamina E e Selenio (Studio SELECT) ha dato risultati opposti a quelli sperati. Sono inoltre allo studio inibitori delle ciclossigenasi e lipossigenasi e i modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni di tipo alfa che risultano implicati nella trasmissione dello stimolo proliferativo neoplastico. Allo stato attuale non è tuttavia prevedibile di ottenere una riduzione di incidenza della neoplasia attraverso una prevenzione primaria efficace (modificazione della dieta e dello stile di vita) o trattamenti farmacologici (polifenoli antiossidanti, antiestrogeni, inibitori della 5-alfa-reduttasi, altri composti).

Polifenoli

Una particolare attenzione è stata rivolta a composti quali i **Polifenoli** che rappresentano la primaria sorgente di antiossidanti nella nostra alimentazione. Più di 8000 polifenoli sono contenuti nella frutta, verdura, cereali, legumi, spezie, cioccolato fondente ed in alcune bevande (vino rosso, Tè, caffè). Tali composti sono suddivisi in: *flavonoidi*, *acidi fenolici*, *stilbeni*, *lignani*. Si differenziano in base al numero degli anelli fenolici e degli elementi che

ATTIVITA' FISICA

L'attività fisica, quale parte integrante della routine quotidiana, può ridurre il rischio di neoplasie maligne del colon, della mammella e dell'endometrio (*McTiernan et al. Nature Reviews Cancer 2008; 8: 205-211*) e determinare un reale vantaggio per la sopravvivenza.

Negli uomini con carcinoma prostatico una regolare attività fisica ed, in modo particolare, un'attività vigorosa è associata a riduzione della mortalità generale e della mortalità cancro specifica, ma anche a riduzione del rischio di carcinomi aggressivi (*Kenfield et al. J Clin Oncol 2011; 29:726-732*). I maggiori vantaggi si hanno nei soggetti che bruciano oltre 3000 calorie alla settimana.

L'attività fisica induce azioni favorevoli attraverso numerosi meccanismi:

- riduzione del pannicolo adiposo con diminuzione dei lipidi sierici, dei livelli di adipochine (Leptina), citochine infiammatorie (IL-6) e dei markers dell'infiammazione;
- incremento dei livelli di adiponectina che ha azioni antinfiammatoria e antimitogena;
- diminuzione della resistenza insulinica e dell'attività di IGF-1 che è un potente mitogeno (i livelli sierici di insulina e di IGF-1 si riducono con l'esercizio fisico, mentre aumentano i livelli di IGFBP-1 che lega IGF controllando l'attività di IGF circolante e assumendo un ruolo nella glicoregolazione durante e dopo l'attività fisica);
- diminuzione di ormoni sessuali (estradiolo, testosterone libero);
- miglioramento dell'attività del sistema immunitario, delle cellule NK (*Natural Killer*), riduzione dell'angiogenesi tumorale.

LA PREVENZIONE ALIMENTARE

Le sane abitudini alimentari hanno importanza nel CaP, ma le evidenze ad oggi disponibili, basate su dati epidemiologici, sono conflittuali per molti fattori dietetici tanto che non è facile giungere ad una risposta esauriente. E' stato comunque osservato che il cambiamento dello stile di vita e della dieta può ridurre la progressione di CaP di basso grado (*Ornish et al. J Urol 2005; 174:1065-1070*) e l'adesione alla dieta mediterranea tra maschi americani si associa a riduzione della mortalità cancro specifica (*Kenfield et al. EAU 2014;65:887-894*). Ne risulta l'indicazione a:

- ridurre l'apporto calorico e mantenere il BMI in range normali;
- ridurre il consumo di grassi totali e di grassi saturi in particolare per ridurre fattori infiammatori (ridurre i cibi di provenienza animale: carni rosse, insaccati, salumi, latte e latticini). Evitare le carni conservate e i grassi idrogenati (trans);
- privilegiare cereali integrali ricchi di carboidrati complessi ed evitare i carboidrati raffinati che causano *spike* glicemici e le bevande zuccherate;
- privilegiare alimenti vegetali e frutta. Fra le verdure il regolare consumo di crocifere sembra svolgere azioni antitumorali in neoplasie della prostata e della vescica, ma anche della mammella e del colon-retto. Anche i pomodori e la salsa di pomodoro hanno azione preventiva e così pure il melograno;
- consumare regolarmente i legumi (ceci, fagioli, lenticchie, fave, soia e prodotti a base di soia) come fonti di proteine e pesci di piccolo taglio ricchi di grassi omega-3;
- consumare Tè verde (EGCG) ed altri polifenoli dietetici antiossidanti fra cui la Curcuma;
- consumare frutta secca (noci, mandorle, nocciole), semi di lino, olio extravergine di oliva
- limitare il sale, i cibi conservati sotto sale, le bevande alcoliche
- assumere i nutrienti necessari dai cibi e non dagli integratori.

Dal momento che la causa di morte più frequente nei pazienti con CaP è rappresentata da affezioni cardio-vascolari le indicazioni da dare ai pazienti dovrebbero essere quelle di mantenere il peso forma, contrastare l'obesità e la sindrome metabolica, esercitare regolare attività fisica giornaliera e non fumare (*Chan et al. Curr Opin Urol 2014; 24:318-323*).

Vale, di conseguenza, il detto «*Heart healthy equals prostate healthy*».

legano gli anelli fra loro. Le azioni antitumorali dei polifenoli possono essere riassunte in: a)**attività antiossidante** protezione dall'azione dei radicali liberi (ROS =*Reactive Oxygen Species* – RNS =*Reactive Nitrogen Species*), prodotti durante i processi metabolici dell'organismo, che alterano la struttura del DNA e delle membrane cellulari; b)**attività pro-ossidante** (in certe condizioni i polifenoli generano ROS, cioè specie reattive dell'ossigeno, e possono indurre apoptosi e blocco della proliferazione cellulare); c)**inibizione enzimatica** (inibizione degli enzimi ciclossigenasi, lipossigenasi); d)**interazione con i segnali di trasduzione e vie di segnale cellulare**; e)**inibizione di fattori di crescita e di fattori di trascrizione**, f)**interazione con recettori**; g)**regolazione del ciclo cellulare e dei geni regolatori dell'apoptosi**. I polifenoli, in definitiva, possono indurre apoptosi, interferire con la cancerogenesi, la crescita e la disseminazione tumorale. Fra i polifenoli dietetici i più studiati sono rappresentati da Epigallo-Catechina-Gallato (EGCG), Curcumin, Resveratrolo, Isoflavoni della soia (Genisteina, etc.), l'acido ellagico, la quercetina. Altri composti con azioni preventive sono rappresentati dagli isotiocianati delle verdure crocifere (broccoli, cavoletti di Bruxelles, cavolo verza) che comprendono: indolo-3-carbinolo(I-3C), sulforafano, fenil-etil-isotiocianato (PEITC). Ed ancora il licopene (carotenoide del pomodoro) e i derivati dell'allicina (aglio). Un limite all'impiego degli onconutraceutici è rappresentato dalla modesta biodisponibilità. Tali sostanze infatti sono riconosciute dal nostro organismo come xenobiotici (sostanze estranee) e come tali vengono metabolizzate e trasformate a livello epatico e dell'apparato digerente con conseguenti modificazioni strutturali e riduzione della loro efficacia. La ricerca farmacologica

POLIFENOLI DIETETICI

Flavonoidi

Antocianine, Antocianidine

Frutti di bosco

Flavanoli: Catechine del Tè verde

Epigallo-Catechina-Gallato

Catechine e prantocianidine del cacao

Isoflavoni della Soia (fitoestrogeni)

Genisteina, Daidzeina, Gliciteina

Flavanoli degli Agrumi

Esperidina, limonene, etc.

Silibina del cardo mariano

Flavoni dei frutti

Apigenina, baicaleina, tangeretina, etc.

Flavonoli

Quercetina (cipolla rossa, mele, broccoli, mirtilli)

Acidi Fenolici

Acido Ellagico

Melograno, frutti di bosco

Acido Caffeoico

Caffè

Oleocantale

Olio extravergine di oliva

Curcuminoidi

Curcumin e analoghi

Curcuma longa

Stilbeni

Resveratrolo

vitis vinifera

e polygonum

cuspidatum

Lignani

Sono metabolizzati a

Enterolattone

(fitoestrogeno) dalla

flora batterica intestinale.

(Semi di lino e di Sesamo)

viene in aiuto con la sintesi di formulazioni fitosomiali (ad es. curcumina complessata con fosfolipidi), formulazioni di nanoparticelle, etc. atte ad incrementare la biodisponibilità e l'efficacia di questi composti (Nanochemioprevenzione) e con l'utilizzo di vie di somministrazione non convenzionali (cute, mucosa orale). Molti studi mettono in evidenza che i Polifenoli ed altri composti hanno una potenzialità nella prevenzione del rischio di CaP regolando i geni dell'infiammazione e riparando i danni ossidativi del DNA. Inoltre possono essere impiegati nella terapia del carcinoma della prostata. Il curcumin (estratto dalla curcuma longa), ad esempio, ha azioni terapeutiche ad alti dosaggi e si comporta anche da chemiosensibilizzante se associato a chemioterapici come i taxani e a radioterapia. E' stato osservato che il curcumin ha azione sinergica con EGCG e, quando viene associato a questo composto, viene migliorato il suo assorbimento e la biodisponibilità, tanto che i due prodotti potrebbero essere testati in trials clinici per una azione preventiva/terapeutica nel CaP e per una azione modulatrice del microambiente tumorale (Zhou et al. *Int J Mol Sci* 2013; 14:12023-12036; Chen *AAMC* 2015; 15:138-156). In conclusione, gli effetti dei polifenoli dietetici sul CaP sono oggetto di studio in attesa del risultato di trials clinici con combinazioni di polifenoli aventi specifici target (Lall et al. *Molecular Sciences* 2015;16:3350-3376).

Inibitori della 5-alfa-reduttasi: Finasteride e Dutasteride

E' stata dimostrata la riduzione del rischio di sviluppare un CaP nei soggetti sottoposti a terapia medica con finasteride e dutasteride che sono normalmente impiegati per la terapia della iperplasia prostatica benigna. Negli individui trattati con dutasteride è stata osservata una riduzione del rischio di sviluppare un CaP del 22,8% rispetto ai casi trattati con placebo (Andriole et al. *N Engl J Med* 2010;362:1192-1202). L'impiego degli inibitori della 5-alfa-reduttasi determina la riduzione dei valori ematici di PSA, intorno al 40-60% del valore basale, dopo almeno sei mesi di terapia. Nei gruppi in trattamento con questi farmaci è stato tuttavia rilevato un incremento di neoplasie ad elevato Gleason score.

Altri composti

Aspirina e Statine sono stati valutati per un'azione preventiva, ma i risultati fino ad ora pubblicati non hanno dimostrato azioni protettive (Nordstrom *Eur J Cancer* 2015;51:725-733). Un particolare interesse è rivolto alla Metformina, farmaco antidiabetico che deriva da *Galega Officinalis*. E' stato osservato come i diabetici trattati con questo composto presentano un rischio ridotto di neoplasie. Il farmaco agisce riducendo l'iperinsulinemia ma anche per azione diretta sulle cellule tumorali (Kasznicki *Ann Transl Med* 2014; 2:57; Preston *EAU* 2014; 66:1012-1020). Attiva infatti AMPK (Activated Protein Kinase), cioè la stessa molecola che è attivata dalla restrizione calorica, che ha la capacità di inibire il sistema mTOR (Mammalian Target of Rapamycin) implicato nella sopravvivenza e nella proliferazione cellulare.

La Prevenzione Secondaria del CaP : la diagnosi precoce

Il carcinoma prostatico, come precedentemente detto, si sviluppa, in genere, dalla prostata caudale mentre l'iperplasia prostatica benigna prende origine dalla zona di transizione. Per questo motivo rimane a lungo asintomatico. Il carcinoma prostatico può associarsi ad IPB e va ricercato anche nei pazienti sottoposti ad intervento di adenomectomia transvescicale, TURP o trattamento laser soprattutto se attuati in soggetti relativamente giovani che dovrebbero, di conseguenza, sottoporsi a periodici controlli. La prevenzione del CaP è affidata all'**esplorazione rettale (ER)**, alla determinazione del **PSA** e di **altri parametri**, all'**Ecografia**, alla **Rm** e alla conferma istologica e del grading istologico con il sistema di Gleason dopo **agobiopsia prostatica** a cui farà seguito la stadiazione della neoplasia. In questi ultimi anni abbiamo assistito allo sviluppo di numerosi esami diagnostici, nel tentativo di superare i limiti del PSA, ma anche ad un miglioramento delle tecniche di imaging quali la RM multiparametrica.

Esplorazione Rettale

L'ER consente di valutare il volume, la consistenza, i margini della ghiandola e può indirizzare ad un approfondimento diagnostico in presenza di una alterazione di questi parametri.

Antigene Prostatico Specifico (PSA)

Il PSA è una glicoproteina scoperta nel 1970 da Richard Ablin. È prodotto dal tessuto ghiandolare prostatico e viene secreto nel liquido seminale dove svolge la funzione di sciogliere il coagulo seminale. In condizioni fisiologiche solo quantità minime di antigene raggiungono la circolazione ematica. In presenza di affezioni quali prostatite, iperplasia prostatica benigna (IPB) e carcinoma della prostata si può avere un incremento dei livelli ematici di PSA. L'antigene è di conseguenza un marcatore d'organo e non un marker tumorale specifico. Nelle prostatiti acute può addirittura raggiungere valori molto elevati, anche fino ad 80-90 ng/ml. Il PSA come attualmente misurato, comprende sia le forme libere o non complessate (fPSA), che quelle legate in un complesso con l'alpha-1-antichimotripsina (ACT) denominate PSA complessato (cPSA), che rappresenta il 70- 95% del PSA totale (tPSA) misurabile nel siero. Il PSA forma complessi anche con l'alpha-2-macroglobulina. Le forme libere di PSA possono includere PSA maturi, inattivi e varie forme di PSA diversamente legati così come precursori (proPSA). In pazienti con tPSA moderatamente elevato, soprattutto tra 4 e 10 ng/ml, il rapporto percentuale tra il fPSA e il tPSA nel siero (f/tPSA) migliora sensibilmente la discriminazione tra CaP e IPB tanto che i rapporti più elevati sono generalmente correlanti con un basso rischio di CaP, mentre valori di f/tPSA al di sotto del 10% sono più frequentemente associati a CaP.

POSSIBILITA' DI IMPIEGO CLINICO DEL PSA

- 1-screening opportunistico o screening di popolazione ?
- 2-indicazioni prognostiche
- 3-diagnosi di tessuto prostatico residuo ad intervento curativo/malattia persistente/recidiva locale dopo terapia loco-regionale
- 4-diagnosi di resistenza alla castrazione (insieme alla determinazione della testosteronemia e ad imaging diagnostico)
- 5-prognosi nel CaP metastatico
- 6-valutazione della risposta alla terapia

Per aumentare la specificità del PSA sono stati considerati altri parametri tra cui la densità del PSA (PSAD=esprime il rapporto tra PSA circolante e le dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente), la velocità del PSA (cambiamento del suo valore nel tempo). Oltre ai falsi positivi esiste la possibilità che il valore del PSA risulti negativo in presenza di una neoplasia maligna. Numerosi studi dimostrano infatti che individui con PSA fra 2,5 e 4 ng/ml presentano circa il 25% di possibilità di avere un CaP. Al contrario esiste la possibilità che l'antigene prostatico possa svelare precocemente carcinomi silenti che non andrebbero in progressione o potrebbero manifestarsi clinicamente solo dopo molti anni dalla diagnosi. La sovradiagnosi di carcinomi clinicamente insignificanti, a cui hanno fatto spesso seguito trattamenti aggressivi senza un reale beneficio per il paziente, ha stimolato e stimola la ricerca di indagini molecolari sierologiche o urinarie più selettive.

Altre indagini e Biomarkers

Fra le metodiche diagnostiche più recenti risultano il **proPSA** come parte dell'indice di salute prostatica (**PHI**) e la determinazione di **PCA3** nelle urine. Tali test tuttavia sembra non migliorino la diagnosi al punto da essere raccomandati nella pratica clinica.

Con il progredire della genomica e proteomica, sono stati messi a punto nuovi test quali l'**Oncotipo DX** ed il **Prolaris** (Sartori e Chan. *Curr Opin Oncol* 2014;26:259-264.). Altre indagini di laboratorio sono state sviluppate allo scopo di indicare quando sia utile eseguire l'agobiopsia prostatica o la rebiopsia, in presenza di un forte sospetto clinico, ma con negatività di un primo esame. Altre ancora sono state utilizzate per una indicazione al trattamento o per valutare la risposta alle terapie praticate.

p2-PSA e PHI (*Prostate Health Index*)

E' stato osservato come i precursori del PSA libero, ricompresi nel termine proPSA, sono associati al tessuto prostatico neoplastico ed i loro valori incrementano nel siero dei pazienti con CaP. Sono state identificate più forme di proPSA che sono costituite da peptidi nativi tronchi che contengono 2, 4 o 5 aminoacidi identificati rispettivamente con i termini [-2]proPSA, [-4]proPSA, e [-5]proPSA, e il peptide nativo di 7 aminoacidi, [-7]proPSA. Una ulteriore isoforma del PSA libero, denominata PSA benigno (benign-PSA, BPSA), presenta un incremento di concentrazione nel tessuto prostatico della zona di transizione in cui si sviluppa l'iperplasia prostatica benigna. Delle varie isoforme la [-2]proPSA è quella che ha ricevuto le maggiori attenzioni da quando è stata trovata in estratti tumorali. Questa isoforma inoltre mostra una più intensa colorazione istologica nel CaP rispetto al tessuto benigno. La determinazione sierologica di [-2] proPSA aumenta la specificità del tPSA ma può anche predire l'aggressività di un tumore in quanto incrementa con l' aumento del Gleason score tumorale. Per migliorare sensibilmente la specificità la determinazione del [-2]proPSA è associata al calcolo dell'Indice di Salute Prostatica, noto come PHI (*Prostate Health Index*).

L'esame ematologico si esegue determinando l'isoforma della porzione libera del PSA, rappresentata dalla molecola [-2] proPSA che risulta più specifica per il carcinoma prostatico insieme ai dosaggi del PSA totale e PSA libero (PSA-Free=PSA Libero). L'indice di salute prostatica (PHI) viene calcolato utilizzando la formula $\text{phi} = (\text{p2PSA}/\text{fPSA}) * \sqrt{\text{tPSA}}$.

Il PHI permette di suddividere i soggetti di età superiore a 50 anni, con valori di PSA totale compresi tra 2 e 10ng/ml ed esplorazione rettale "non sospetta", in categorie con probabilità bassa, media ed alta di rilevare il carcinoma prostatico con agobiopsia. Il PHI, oltre ad identificare con maggiore accuratezza i pazienti candidati ad agobiopsia prostatica, si presenta aumentato in pazienti con malattia più aggressiva.

PCA3 (Prostate Cancer gene 3)

Il PCA3 è un gene prostatico specifico “noncoding prostate-specific mRNA”, identificato nel 1999, altamente sovraespresso nel tessuto neoplastico maligno.

Il test **ProgenSA PCA3** utilizza la tecnologia TMA (*Transcript Mediated Amplification*) per quantificare l'espressione del mRNA di PCA3 e di PSA in cellule prostatiche raccolte nelle urine del paziente dopo massaggio prostatico con spremitura della ghiandola. Il massaggio disloca cellule prostatiche nell'uretra. La raccolta di 20 ml di urina subito dopo il massaggio è sufficiente alla esecuzione del test. Il rapporto delle concentrazioni di mRNA di PCA3 e di PSA permette di identificare il valore (score) del PCA3 del paziente: [PCA3 mRNA/ PSA mRNA] x1000. Un valore soglia di 35 di PCA3 rappresenta la più elevata accuratezza diagnostica nel prevedere il risultato della biopsia. L'esame si è dimostrato specifico per il carcinoma prostatico ed incrementa con il volume tumorale e con il Gleason score.

Un interessante sviluppo della ricerca è rivolto allo studio di **microRNA**(miRNA) circolanti come biomarkers del cancro della prostata. miRNA sono piccole molecole di RNA non codificante che modulano l'espressione dei geni bersaglio con target RNA. Questi regolatori dell'espressione genica si ritrovano nei fluidi organici (siero, plasma, urine) e possono essere misurati con varie tecniche. Queste molecole risultano disregolate in numerose neoplasie fra cui il CaP e possono rappresentare utili indicatori di neoplasia, ma anche indicatori prognostici e predittivi. Sono in corso studi atti a valutare se la determinazione sierologica di miRNA può essere in grado di differenziare carcinomi prostatici indolenti dalle forme aggressive e quindi rappresentare un discriminante per i soggetti da sottoporre a sorveglianza attiva o da trattare. In attesa che il progresso tecnologico consenta di dare risposte concrete l'esame più praticato rimane, ancor oggi, il PSA con tutti i suoi limiti quando utilizzato a scopo diagnostico. La sua determinazione, al contrario, assume importanza nel valutare la risposta alle terapie curative e alla terapia medica.

CaP - BIOMARKERS

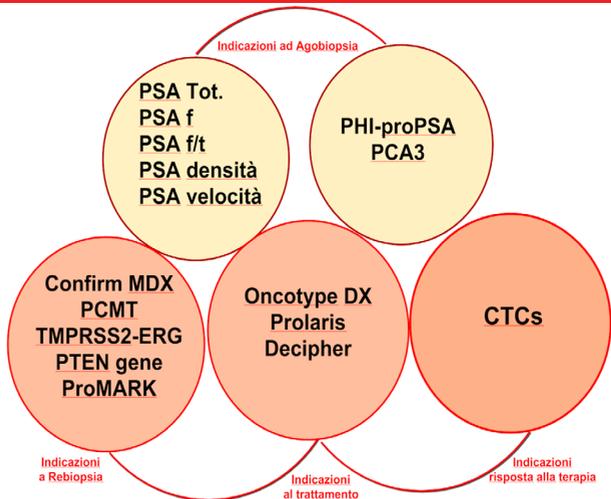
- PSA Tot.
- PSA f.
- PSA f/t
- proPSA
- PSA densità
- PSA velocità

- PHI (Prostate Health Index)-pro PSA
- PCA3 (Prostate Cancer gene 3)

- Confirm MDX
- PCMT (Prostate Core Mitomic Test)
- TMPRSS2-ERG
- PTEN gene
- ProMARK

- Oncotype DX
- Prolaris
- Decipher

- CTCs (Circulating Tumor Cells)

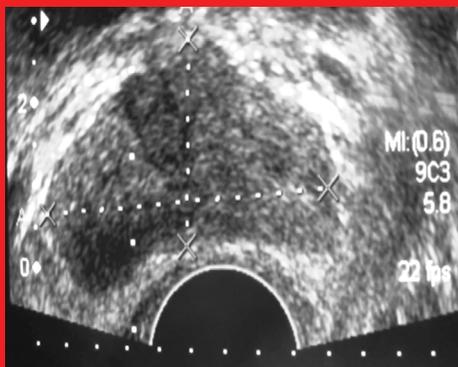


Imaging diagnostico: Ecografia e Risonanza Magnetica

Ecografia

L'**ecografia prostatica endorettale** ha un basso valore predittivo nel paziente asintomatico. La neoplasia può infatti avere aspetto isocogeno e quindi non essere evidenziabile, oppure manifestarsi con un nodulo ipoecogeno, non differenziabile da lesioni benigne, o ancora presentare un pattern iperecogeno. L'ecografia endorettale viene in genere utilizzata per guidare l'agobiopsia prostatica standard. Recentemente l'ecografia tridimensionale è impiegata per eseguire agobiopsie prostatiche in abbinamento alla Rm (*Fusion Biopsy*).

L'**ecografia sovrapubica e addominale** può risultare utile nelle neoplasie avanzate potendo dimostrare una evidente asimmetria della prostata, lo sviluppo "a pera" della ghiandola, l'invasione delle vescicole seminali, del collo vescicale, degli sbocchi ureterali, la dilatazione di una o di entrambe le vie escretrici urinarie superiori per infiltrazione degli sbocchi ureterali o per compressione linfoghiandolare, la presenza di metastasi linfoghiandolari retroperitoneali ed epatiche.



Ecografia prostatica endorettale:
Carcinoma della prostata (lobo dx). Il Pz.
è stato sottoposto a prostatectomia radicale.



Ecografia prostatica sovrapubica:
Carcinoma della prostata (lobo dx) in
operato di adenomecctomia per IPB.

Risonanza magnetica

L'introduzione della Rm nella diagnostica della patologia prostatica risale al 1983 (*Hricak et al. AJR Am J Roentgenol 1983; 141:1101-1110*) e alla dimostrazione che il tessuto maligno prostatico presenta una più alta intensità di segnale alla radiofrequenza. La recente introduzione della **Risonanza Magnetica Multiparametrica** 3 Tesla (3-T MRI) nella pratica clinica ha dimostrato un'elevata accuratezza diagnostica nell'identificare portatori di carcinoma prostatico o nel predire la presenza di un CaP dopo una prima agobiopsia negativa (*Porpiglia et al. J Urol 2014; 192:60-66*). La Rm multiparametrica combina sequenze anatomiche T2 pesate, sequenze con contrasto, sequenze pesate in diffusione e imaging spettroscopico. Con le apparecchiature di ultima generazione, possono essere rilevate piccole modificazioni strutturali della prostata e si acquisiscono informazioni sulla cellularità e la vascolarizzazione della ghiandola tanto da evidenziare lesioni prostatiche millimetriche. L'indagine è utile sia nella diagnostica, ma anche nello staging, nella valutazione dell'infiltrazione del plesso prostatico, e nel controllo periodico di pazienti in sorveglianza attiva nei quali può dare indicazioni sulla eventuale modificazione dei parametri e sulla necessità di un cambiamento



Risonanza Magnetica Multiparametrica (3-T MRI) della prostata fornisce immagini morfologiche ad elevata risoluzione spaziale (<1 mm) e funzionali, con informazioni su cellularità e vascolarizzazione di eventuali lesioni. Viene eseguita senza bobina endorettale. E' utile in caso di sospetto clinico di neoplasia e nei Pz. con CaP di basso grado in sorveglianza attiva.

La metodica permette la DWI (Diffusion-Weighted Imaging), la DCE-MRI (Dynamic Contrast-Enhanced imaging), la MRS (MR spectroscopy) e offre, in tal modo, un valore aggiunto nella diagnostica oncologica.

nell'atteggiamento terapeutico. Se utilizzata da un punto di vista diagnostico e di staging deve precedere l'agobiopsia prostatica ecoguidata. Le alterazioni legate ad emorragia endoprostataica dopo biopsia sono infatti ancora evidenziabili alla 3-T MRI a sei settimane dall'esame biottico (*Park et al. AJR:197, 2011*).

L'agobiopsia prostatica

Agobiopsia prostatica standard viene eseguita, in anestesia locale, per via endorettale o perineale sotto guida ecografica. Generalmente si eseguono 10,12,24 prelievi e fino anche a 24,36. Con questa metodica sono spesso evidenziati microfocolai neoplastici di scarso significato clinico e si possono avere falsi negativi nel 35% dei casi come riportato da Marks (*Marks et al. Curr Opin Urol 2013; 23:43-50*). Può essere necessaria la ripetizione dell'esame qualora persista il sospetto clinico o in presenza di lesioni quali ASAP e HG-PIN. Più recentemente per superare i limiti della biopsia standard è stata introdotta l'agobiopsia prostatica per fusione, trasferendo le informazioni della Risonanza Magnetica sull'immagine ecografica tridimensionale.

Agobiopsia prostatica per fusione

La *Fusion Biopsy*, o biopsia per fusione, rappresenta una metodica innovativa che permette di realizzare biopsie prostatiche mirate utilizzando un mix di immagini da Risonanza Magnetica multiparametrica ed Ecografia Prostatica tridimensionale (MR-TRUS). L'accoppiamento delle immagini, frutto delle due tecnologie tridimensionali, determina un aumento delle percentuali di *detection rate* e una riduzione del numero dei prelievi da effettuare. Un particolare software di fusione elastica fonde i dati di elevatissima sensibilità



DynaTRIM



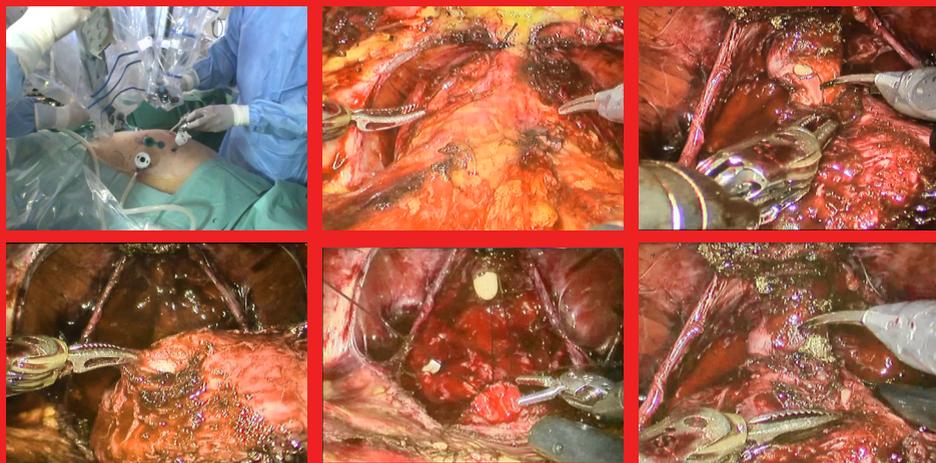
della risonanza magnetica sull'immagine ecografica e li trasferisce sull'ecografia tridimensionale rendendo possibile la visione delle aree millimetriche sospette da sottoporre a biopsia. L'impiego di apparecchiature quali il DynaTRIM (*Trans-Rectal Interventional MRI device*) permette di fondere le due metodiche (Rm multiparametrica ed ecografia tridimensionale). I prelievi vengono eseguiti in anestesia locale per via endorettale. Si fa scorrere l'ago del supporto allungato, inserito nel retto, e con le coordinate fornite dal software, adatte per centrare il bersaglio, lo si spinge fino alle aree sospette dove si effettueranno i prelievi. La *fusion biopsy*, oltre a permettere la riduzione del numero dei prelievi e delle biopsie inutili, consente di scoprire un maggior numero di neoplasie ad alto rischio rispetto alla biopsia standard (*Siddiqui et al. JAMA 2015; 313:390-397*). Secondo Baco et al. (*EAU 2015; 67:787-794*) l'impiego di MR-TRUS permette di identificare la localizzazione neoplastica e di correlarla con il pattern primario del sistema di Gleason in più del 90% dei pazienti, mentre dimostra una minor capacità nel predire il volume tumorale.

Sistema di gradazione di Gleason e Gleason Score

Il sistema di gradazione del CaP, che è stato proposto per la prima volta da Donald F. Gleason nel 1966, è ancor oggi, dopo 50 anni, il principale parametro prognostico e predittivo del CaP a disposizione. Esso aiuta l'urologo a predire, insieme al PSA ed alle indagini strumentali, il possibile andamento clinico della neoplasia. Il sistema di Gleason prende in considerazione il grado di differenziazione ed i rapporti della neoplasia con lo



Prostatectomia radicale retropubica sec. Walsh.



Prostatectomia radicale robotica

stroma. Sono individuati 5 pattern di differenziazione, dal basso all'alto grado, a cui viene attribuito un punteggio di crescente malignità.

Il punteggio viene assegnato ai due aspetti strutturali più rappresentati e si definisce come primario quello prevalente. La presenza, nell'ambito della stessa prostata, di focolai tumorali con grado istologico diverso ha portato negli anni '90 all'introduzione dello score di Gleason che rende conto dell'eterogeneità istologica del tumore e risulta più efficace nel predire l'andamento biologico della neoplasia.

Il sistema di Gleason viene continuamente aggiornato rendendolo sempre più rispondente alle esigenze di differenziare neoplasie aggressive da quelle a rischio basso e indolenti. Dopo l'introduzione del test del PSA, che si è diffuso negli anni '90, si è avuto un incremento di diagnosi di CaP ma la gran parte delle neoplasie diagnosticate grazie allo screening occasionale rientra nei tumori indolenti a basso grado (Gleason score 3+3) che hanno un rischio di mortalità specifica a 5 anni minore del 5% e quindi possono beneficiare di atteggiamenti conservativi quali la sorveglianza attiva. Le forme di alto grado (Gleason score 3+4, 4+3, 4+4 e > 8), a ben diversa e crescente aggressività biologica, prevedendo un peggioramento della prognosi, devono, al contrario, indirizzare verso una strategia terapeutica aggressiva (prostatectomia radicale a cielo aperto/robotica, o radioterapia).

Altri aspetti rilevabili ad esame istologico dopo agobiopsia prostatica sono rappresentati da **ASAP** (*Atypical Small Acinar Proliferation*) e da **PIN** (*Prostatic intraepithelial Neoplasia*).

Il 2,5-5% delle agobiopsie prostatiche presentano un quadro di ASAP e cioè piccoli gruppi di acini atipici e sospetti per adenocarcinoma anche se non vi sono i presupposti per porre la diagnosi di malignità. Questa condizione morfologica necessita di controlli ravvicinati e la ripetizione di agobiopsia. Riguardo alla neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HG-PIN) è una lesione precancerosa costituita da una proliferazione cellulare all'interno dei dotti e degli acini ghiandolari. La presenza di tale lesione richiede periodici controlli per la possibile comparsa, anche a distanza di anni, di un CaP.

Screening di Popolazione o screening spontaneo?

Lo screening di popolazione, come attuato per il carcinoma della mammella, del colon, della cervice, allo stato delle conoscenze, non sembra utile nel carcinoma della prostata.

Dagli studi effettuati la realizzazione di uno screening della popolazione maschile, in soggetti asintomatici, utilizzando il test del PSA determina infatti un elevato rischio di sovradiagnosi di CaP, stimato intorno al 50% (Studio ERSPC=*European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*).

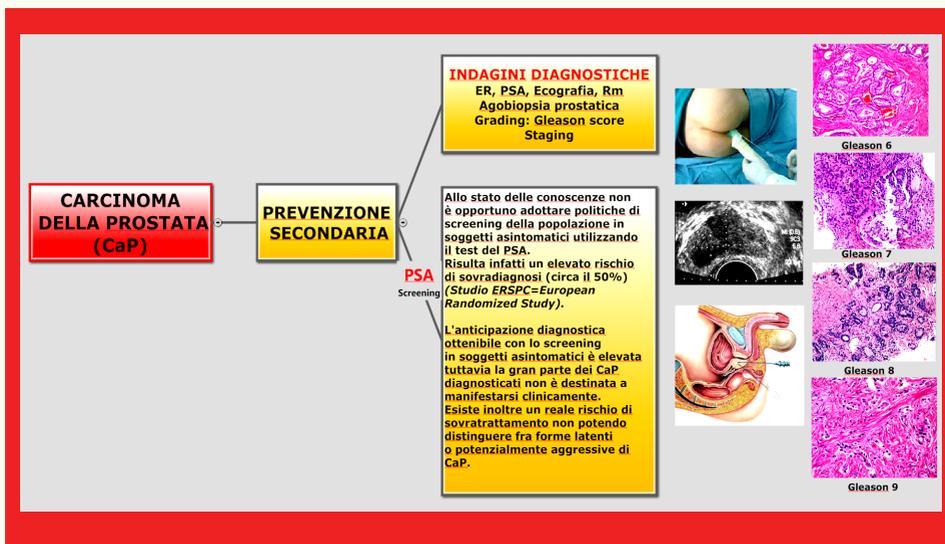
Anche se l'anticipazione diagnostica ottenibile con lo screening risulta elevata tuttavia la gran parte dei casi di CaP diagnosticato non è destinata a manifestarsi clinicamente. Si tratta infatti di forme latenti che non evolveranno o evolveranno solo tardivamente e quindi se diagnosticate in età più avanzata (dopo 70 anni) non comporteranno un particolare rischio.

Il tasso di crescita di un CaP varia da molto lento a moderatamente rapido così che è possibile una sopravvivenza prolungata anche dopo che il tumore ha metastatizzato a distanza in quanto, frequentemente, la neoplasia risponde alle attuali terapie.

A causa dell'anticipazione diagnostica esiste un reale rischio di sovratrattamento non potendo ancor oggi distinguere fra forme latenti e neoplasie potenzialmente aggressive. Ad esame istologico molti CaP sono caratterizzati da un Gleason score 3+3 che, in molti casi, non dimostra capacità metastatizzante rappresentando una forma indolente di CaP che non richiede il trattamento, ma la sola *sorveglianza attiva* o il *watchful waiting* in età avanzata.

Secondo Lepor e Donin (*Oncology 2014; 28:16-22*) è necessario sviluppare la tecnologia che permette di distinguere i Gleason 3+3 che possono acquisire un fenotipo metastatizzante e quindi che risultano da trattare.

Lo screening con il test del PSA risulta più pertinente in soggetti relativamente giovani (45-50 anni di età) e con fattori di rischio per la neoplasia fra cui la familiarità e la razza. In tali soggetti la diagnosi precoce permette l'esecuzione dell'intervento chirurgico radicale di prostatovesicolectomia a cielo aperto o robotica che daranno le maggiori garanzie di risultato.



La Prevenzione Terziaria del CaP

La prevenzione terziaria interviene sugli aspetti più complessi della patologia neoplastica. Essi riguardano le complicanze delle terapie praticate (chirurgia, radioterapia, terapia medica), la gestione dei deficit e delle disabilità funzionali, la probabilità di recidiva o di ripresa della neoplasia a livello locale e/o a distanza.

Nei pazienti a cui è stato diagnosticato un CaP ed è stato praticato un trattamento chirurgico o radioterapico con intento curativo la prevenzione terziaria si realizza attraverso controlli periodici che possono svelare per tempo l'avanzamento della neoplasia in modo da prendere gli opportuni provvedimenti.

Dovranno essere valutate, di volta in volta:

a) la **ripresa biochimica dopo chirurgia radicale** senza altre manifestazioni. Incremento del PSA dopo intervento, giudicato radicale, si verifica nel 15-40% dei casi. L'esecuzione di una radioterapia di salvataggio dimostra, in questi pazienti, un aumento della sopravvivenza cancro-specifica rispetto ai soggetti non sottoposti al trattamento.

La ripresa biochimica dopo intervento o radioterapia può richiedere la deprivazione androgenica (ADT) che, tuttavia, può essere ritardata ed iniziata solo quando si sviluppano sintomi o segni di tumore documentati con esami diagnostici. Così facendo si ritardano gli effetti collaterali del trattamento e non viene compromessa la sopravvivenza a lungo termine (*Garcia-Albeniz et al. Eur J Cancer 2015;51:817-824*);

b) la **presenza di residuo prostatico negli operati di prostatectomia** e la **ripresa locale della neoplasia** dopo intervento chirurgico;

c) l'**estensione alla vescica** e la **possibile infiltrazione degli sbocchi ureterali** con possibile comparsa di ureteroidronefrosi mono o bilaterale, od il manifestarsi di oligoanuria soprattutto nei casi di monorene congenito, funzionale o chirurgico;

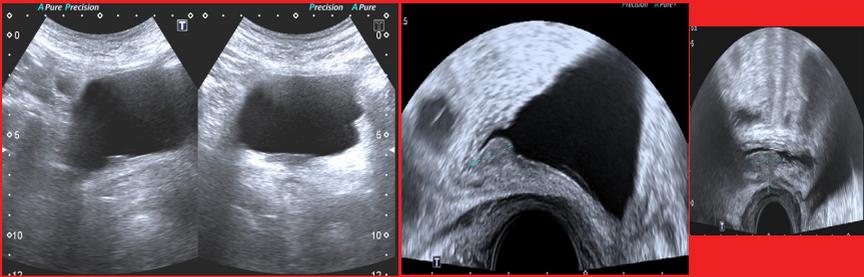
d) la **ricerca di metastasi linfoghiandolari e/o scheletriche e ad altri organi**: il CaP è un tumore linfocitico tanto che l'interessamento linfonodale è assai frequente anche negli stadi iniziali della neoplasia e può precedere le manifestazioni scheletriche;

e) la **risposta alle terapie mediche** (ormono, chemioterapia) e la **prevenzione degli effetti collaterali imputabili alle cure praticate** (deprivazione androgenica) in presenza di malattia avanzata. Occorre verificare la possibile comparsa di sindrome metabolica e diabete nei pazienti in trattamento ormonale che, in genere, si instaurano dopo 6-12 mesi dall'inizio della terapia (*Bosco et al. PLoS ONE 2015; 10:e0117344*). Le modificazioni indotte dalla SM possono favorire l'evoluzione del CaP verso l'ormonoindipendenza e, nei soggetti di età avanzata, espongono al rischio di complicanze cardiovascolari che possono essere causa di morte in questi pazienti. È stato anche osservato che elevati livelli di trigliceridi sierici e ipercolesterolemia si associano ad incremento del rischio di recidiva neoplastica negli operati di prostatectomia per CaP (*Allott et al. Cancer Epidem Biomarkers Prev 2014; 23:2349-2356*);

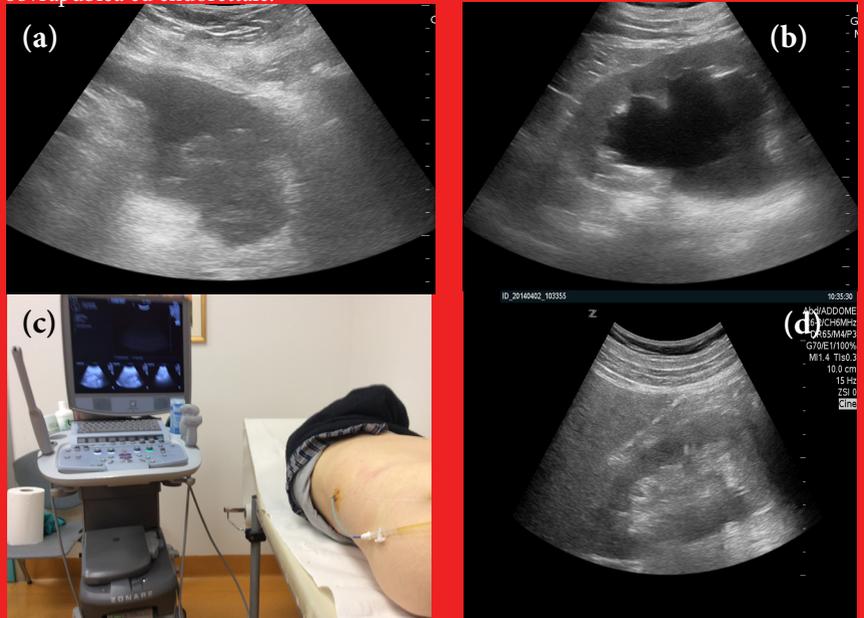
f) la **comparsa di ormonoresistenza della neoplasia** nei casi trattati con blocco androgenico totale (BAT), o con antiandrogeni, che richiede il cambiamento del programma terapeutico;

g) la presenza di **postumi o esiti degli interventi subiti** (incontinenza urinaria, sclerosi del neocollo vescicale dopo prostatectomia, cistite emorragica dopo radioterapia, etc.) coinvolgenti anche la sfera sessuale (impotenza);

h) la **comparsa di distress**: gli aspetti psicologici non sono da trascurare potendo, elevati livelli di stress, associarsi a più alti tassi di mortalità cancro specifica 24



Residuo prostatico in operato di prostatectomia evidenziabile con ecografia vescicale soprapubica ed endoretale.



CaP infiltrante lo sbocco ureterale dx (a) in Pz. monorene: la comparsa di ureteroidronefrosi evidenziabile ad ecografia (b) ha indotto all'attuazione di pielostomia percutanea sotto guida ecografica (c) che ha portato alla risoluzione del quadro di oligoanuria ed al ripristino della funzione renale evidenziabile ad ecografia di controllo eseguita dopo una settimana (d).



Reperti radiografici e scintigrafici di metastasi ossee addensanti e rarefacenti.

tra i soggetti con CaP. Lo stress incrementa la proliferazione di cellule di CaP nel topo da esperimento (*Frank J. Penedo, American College of Preventive Medicine - New Orleans, 2015*). Si accompagna infatti ad incremento di citochine infiammatorie (IL-1 alfa, IL-6, TNF-alfa) e VEGF per attività endocrina. La maggior espressione di tali citochine induce stimoli proliferativi nel CaP attivando fattori di trascrizione quali NF-kB che promuove la sopravvivenza, la proliferazione e l'angiogenesi tumorale.

i) la possibile comparsa di Tumori Primitivi Maligni Multipli (TPMM): i pazienti oncologici hanno in media un rischio aumentato del 10% di sviluppare un secondo tumore primitivo sincrono o metacrono.

oooooooooooooooo

Il dosaggio del PSA nel follow-up del CaP

La determinazione del PSA nello screening del CaP è, come precedentemente detto, controversa. Al contrario la sua utilità risulta nel follow-up dei pazienti dopo terapia curativa o in trattamento medico. In tali circostanze i livelli del PSA si correlano in modo fedele con il decorso della neoplasia e con le terapie attuate o in corso.

Dopo prostatectomia radicale il PSA (emivita di 3 giorni) scende a valori indosabili quando si esegue una determinazione a 30-60 giorni dall'intervento. E' tuttavia possibile la persistenza di livelli minimi dell'antigene dovuti al suo rilascio da parte di tessuto prostatico residuo all'intervento, o di tessuti extraprostatici. Ma i valori accertati, in ogni caso, non dovranno modificarsi nel tempo. Il 95% dei casi, in follow-up dopo trattamento, presenta una risalita dei livelli di PSA prima della comparsa della ricorrenza clinica.

Diverso è il comportamento del PSA **dopo radioterapia**. La riduzione dei livelli dell'antigene richiede infatti un tempo molto più lungo (6-12 mesi dalla fine del trattamento eseguito con intento curativo).

Dal momento che il più alto rischio di ricorrenza della neoplasia si verifica nei primi cinque anni che fanno seguito al trattamento la determinazione del PSA dovrebbe essere effettuata almeno con cadenza semestrale. Il raddoppiamento del PSA (*PSA doubling time-PSA-dt*) in meno di tre mesi è associato ad un alto rischio di mortalità cancro specifica a cinque anni (*Shah e Denlinger. Oncology Journal. 2015*).

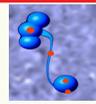
In corso di terapia ormonale di deprivazione androgenica l'abbattimento, in breve tempo, dei valori del PSA è un indice prognostico favorevole, mentre la sua rapida ripresa è indice dell'instaurarsi di ormonoresistenza. Nei pazienti in cui i valori del PSA rimangono stabili appare superfluo ricorrere ad altre indagini (Rm, Tc, scintigrafia, PET/Tc con colina). Sono tuttavia possibili eccezioni nei carcinomi di alto grado. Di conseguenza l'impiego di tecniche di imaging dovrebbe essere limitato a pazienti sintomatici.

In corso di chemioterapia il comportamento del PSA diversifica potendo aumentare nelle prime settimane (generalmente nelle prime otto settimane) dall'inizio del trattamento (*PSA surge syndrome*) anche in caso risposta favorevole ai farmaci citotossici.

Quando si utilizzano i vaccini (Provenge e Prostavac) è possibile ottenere una risposta positiva in termini di sopravvivenza anche in assenza di variazioni dei valori del PSA.



CONCLUSIONI



Il carcinoma della prostata ha ed avrà nel futuro, un sempre più forte impatto nel contesto della patologia oncologica per l'aumento della vita media della popolazione maschile. Un particolare interesse è quindi rivolto a tutti gli aspetti connessi con la prevenzione primaria, secondaria e terziaria di questa neoplasia.

La **prevenzione primaria** si riassume fondamentalmente nell'osservare un corretto stile di vita, una dieta moderatamente ipocalorica con caratteristiche della dieta mediterranea e nel praticare una regolare attività fisica. E' importante la lotta all'obesità, alla sindrome metabolica ed alla dislipidemia. Non è stata ancora validata la chemioprevenzione farmacologica con composti sintetici o fitoterapici (polifenoli antiossidanti). La prevenzione potrebbe giuocare un ruolo importante nei soggetti con fattori di rischio (familiarità, razza, infiammazione cronica, lesioni precancerose) se non altro per ritardare nel tempo la comparsa della neoplasia.

La **prevenzione secondaria** si riassume nella diagnosi precoce. Quest'ultima ha particolare importanza nei soggetti relativamente giovani suscettibili di terapie con intento curativo (prostatectomia radicale "open" o robotica, radioterapia). Minore importanza riveste in soggetti anziani in cui si rilevano spesso tumori "indolenti" con Gleason score 3+3. Per questi tumori può essere instaurata la "sorveglianza attiva" a cui può far seguito il trattamento specifico solo quando considerato necessario. Tornano a proposito le parole del compianto Dr. William R. Fair, già Direttore del Dipartimento di Urologia del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York che, alla fine degli anni '80, soleva dire *"oltre i 70 anni non sono incline ad eseguire una prostatectomia radicale"*. Il cancro della prostata può essere infatti considerato simile a molte altre malattie croniche in cui il controllo e non la cura assume la maggiore importanza. A livello internazionale pare oggi affermarsi la filosofia del Dr Fair *"find the tumor and control it"* al posto del *"find the tumor and kill it"* soprattutto quando il tumore è "indolente" e viene diagnosticato in soggetti anziani. Non disponendo di biomarkers sicuri per la diagnosi del CaP ci affidiamo, ancor oggi, alla determinazione del PSA. Occorre comunque ricordare che il PSA è un marcatore d'organo più che di patologia potendo incrementare nella prostatite, IPB e nel CaP. In quest'ultimo inoltre il valore dell'antigene può risultare nel range normale in una certa percentuale di CaP con Gleason score elevato e quindi più aggressivi. Non appare utile uno screening generalizzato della neoplasia, ma solo occasionale, spontaneo, in soggetti giovani con fattori di rischio accertato. La determinazione del PSA ha portato ad un incremento di diagnosi di CaP, ma fra questi vi sono tumori non significativi che sarebbero stati scoperti solo in età avanzata, o non sarebbero stati scoperti, trattandosi di tumori indolenti, poco aggressivi e poco inclini a dare metastasi. In conseguenza di ciò è scaturito spesso un sovratrattamento, non sempre necessario, ma gravato da possibili complicanze conseguenti alle terapie praticate che incidono negativamente sulla qualità della vita. Per tumori indolenti, a basso rischio, dovrebbe essere attuata la sorveglianza attiva seguendo il paziente nel tempo e ricorrendo al trattamento curativo che risulta indispensabile in presenza di malattia aggressiva. I criteri per identificare tumori indolenti sono di natura clinico-patologica. A questo proposito risultano importanti il Gleason score, il numero dei core positivi, la percentuale di cellule neoplastiche presenti nei campioni in esame e un

valore del PSA al di sotto della soglia di 10 ng/ml. Un CaP con Gleason score 3+3 è considerato un tumore a basso rischio. I criteri esposti, tuttavia non sono da considerare ancora ottimali in quanto una piccola percentuale di pazienti catalogati come portatori di forme indolenti, in realtà, sviluppano nel tempo una malattia progressiva. Risulta quindi necessario migliorare i criteri di selezione dei pazienti che possono beneficiare della sorveglianza attiva. Da ciò scaturisce la necessità di uno studio molecolare e delle alterazioni del DNA o dell'RNA che diano indicazioni sulla presenza o meno di forme aggressive di CaP. Lo studio dei microRNA si spera possa dare risultati favorevoli in questo senso. Un contributo alla diagnosi di carcinomi più aggressivi può essere offerto oggi dalle nuove tecniche di imaging quali la Rm multiparametrica che può guidare l'agobiopsia prostatica di fusione che si basa sulla combinazione di Rm con l'ecografia prostatica tridimensionale in modo da ottenere frammenti da aree realmente sospette. La **prevenzione terziaria** si fonda sulla attuazione di un corretto follow-up e sulle azioni di contrasto nella evoluzione della neoplasia verso gli stadi più avanzati, le forme aggressive, l'ormone e chemioresistenza. Comprende anche la prevenzione delle complicanze legate alla patologia neoplastica e/o alla terapia soprattutto in soggetti anziani nei quali, in genere, il CaP ha una evoluzione lenta. A questo proposito una particolare attenzione deve essere posta nei soggetti in trattamento di deprivazione androgenica. In questi ultimi anni infatti è stato posto l'accento sui rischi legati alla terapia ormonale (osteoporosi, sindrome metabolica, resistenza insulinica, diabete, anemia etc.) quando attuata con modalità continua con possibili complicanze cardiovascolari e danno renale soprattutto nei soggetti di età avanzata. In questi pazienti l'attività di prevenzione sarà rivolta a contrastare l'osteoporosi, le complicanze metaboliche con la dieta, la terapia medica, l'attività fisica (*Nguyen et al. EUA 2015;67:825-836; Crawford e Moul. Oncology 2015;29:55-58*). Si potrà ricorrere anche a deprivazione androgenica intermittente monitorizzando il PSA od anche iniziando il trattamento ormonale più tardivamente e solo alla comparsa delle manifestazioni cliniche legate alle metastasi. Un ulteriore aspetto importante della prevenzione terziaria è il perseguimento di una buona qualità di vita ma anche una attenzione particolare agli aspetti psicologici dei portatori di carcinoma prostatico che possono, talora, accelerare l'evoluzione neoplastica.

Deprivazione Androgenica

Effetti avversi

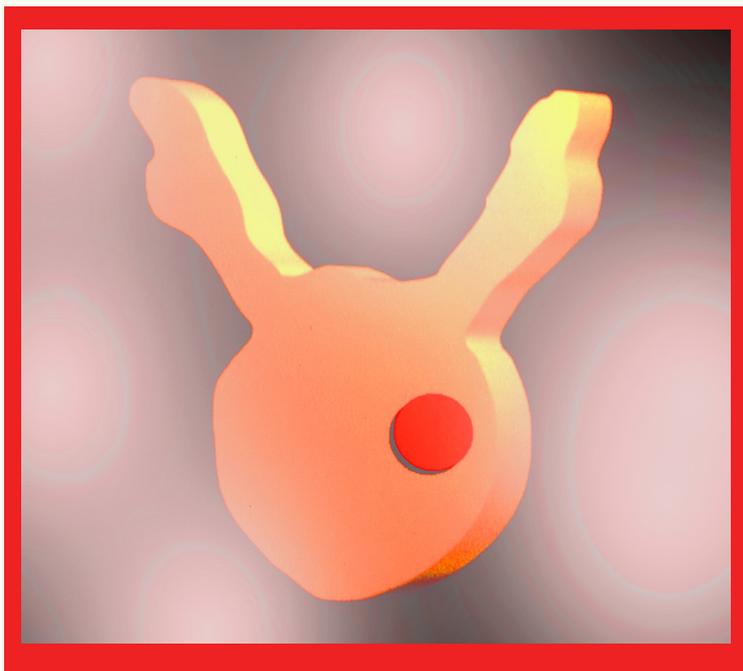
- Osteoporosi (rischio di fratture)
- alterazioni metaboliche: aumento di peso, riduzione della massa muscolare, resistenza insulinica, rischio di diabete, sindrome metabolica
- diminuzione della libido e disfunzione erettile
- vampate di calore, ginecomastia
- anemia (minor produzione di eritropoietina), affaticamento
- rischio cardiovascolare, danno renale
- declino funzioni cognitive, depressione

Azioni correttive possibili

- | | |
|---|-----------------|
| -bifosfonati, denosumab, modulatori selettivi recettore estrogenico calcio (1200 mg/die) - Vitamina D (800-1000 IU/die) | x Osteoporosi |
| -eritropoietina | x Anemia |
| - attività fisica, dieta, metformina | x Sindrome met. |
| - tamoxifene (20 mg/die), radioterapia profilattica | x Ginecomastia |
| -venlafaxina (75mg/die), medrossiprogesterone (20 mg/die), gabapentin | x Caldane |
| -psicoterapia | x Depressione |

LA PREVENZIONE DEI TUMORI UROLOGICI IL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Roberto Benelli



Hanno collaborato alla pubblicazione il **Dr. Marco Gavazzi** (Urologo) ed il **Dr. Andrea Gavazzi** (Urologo).



Marco Gavazzi



Andrea Gavazzi

Un ringraziamento al personale della Lega Italiana per la Lotta ai Tumori (LILT) Sez. di Prato ed in particolare a Costanza Fatighenti, Benedetta Marchesini, Martina Gianassi e Chiara Pastorini.

Un ringraziamento anche al Dott. Roberto Zerbinati della Partner-Graf ed al Gruppo Amelfarma che hanno permesso la pubblicazione e la diffusione della pubblicazione a titolo gratuito.



Ediz. 2015

Partner-Grafi
S.R.L.