

M E D I C I N A

Tumore della prostata:

diagnosi e monitoraggio

Inizia quasi sempre così, con la lettura dei propri esami e il riscontro occasionale di un valore alterato del PSA, l'antigene prostatico specifico. Da qui, la reazione più comune e comprensibile, di forte preoccupazione e di allarme che spesso coinvolge anche i familiari. Da qui, il bisogno di una immediata interpretazione del valore "sballato" e la richiesta urgente di un parere di chi lo ha prescritto. Momenti di ansia più che motivati e che, solo in parte, si risolvono allorché il medico dà spiegazioni e richiede un approfondimento e un eventuale rigoroso tracciato di diagnosi. Ma nel sospetto di un tumore della prostata, che cosa

significa un accurato iter diagnostico? Quali sono gli esami da eseguire? Si tratta di indagini dolorose e invasive? Che cosa vuol dire in caso di diagnosi certa, inquadrare la malattia?

E ancora: come si fa ad avere la certezza dell'avvenuta guarigione dopo un trattamento? Con che parametri si monitorizza l'andamento della malattia nel corso degli anni?

UNA MALATTIA CHE SI SVILUPPA LENTAMENTE SENZA DARE SINTOMI SPECIFICI

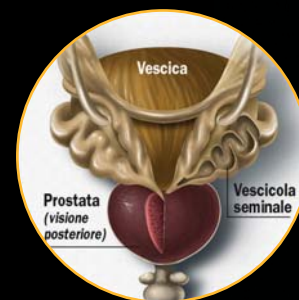
Prima di affrontare i dubbi e i quesiti più frequenti del paziente è bene premettere che, diversamente da altre malattie, il tumore della prostata, o adenocarcinoma prostatico, ha una sede anatomica, uno sviluppo e una storia particolari che comportano l'assenza di una sintomatologia specifica. Questo implica, sia per il paziente sia per il medico, l'impossibilità di una precoce diagnosi "clinica", cioè basata solo sui segni e sintomi. Il paziente infatti, diversamente da quanto avviene per il tumore al seno con l'auto-palpazione, non può utilizzare un metodo manuale di screening per il riconoscimento del tumore prostatico, né tanto meno può fare un'autodiagnosi fondata su un particolare disturbo. D'altro canto, nep-

pure il medico dispone di segni caratteristici e di sicuro significato della presenza di neoplasia. L'indebolimento del getto delle urine, il frequente stimolo a urinare sia di giorno sia di notte, il possibile dolore o bruciore alla minzione o, talora, la presenza di sangue nelle urine, sono segni non specifici, potendo essere generalmente causati da un semplice ingrossamento della prostata di tipo benigno. Un nodu-


IL TUMORE DELLA PROSTATA HA UNA SEDE, UNO SVILUPPO E UNA STORIA PARTICOLARI CHE COMPORTANO L'ASSENZA DI SINTOMI SPECIFICI

UN SOSPETTO DI TUMORE DELLA PROSTATA IMPONE UN APPROFONDITO ITER DIAGNOSTICO CHE HA COME PRINCIPALE OBIETTIVO L'ACCURATA DIAGNOSI DELLA MALATTIA.

UNA VOLTA INQUADRATA E TRATTATA, VA POI TENUTA SOTTO CONTROLLO ED È QUINDI IMPORTANTE SOTTOPORSI PERIODICAMENTE A VISITE ED ESAMI.



> La prostata è una piccola ghiandola che fa parte dell'apparato genitale maschile. La sua funzione principale è di produrre un liquido ricco di ormoni e proteine indispensabili per la vitalità degli spermatozoi.

A black silhouette of a person's head and hand holding a test tube against a light blue background. The person is looking towards the right, and the hand is holding a clear test tube with a scale on it.

lo maligno, infatti, solo se ha raggiunto dimensioni notevoli crea ostacolo e compressione all'uretra e quindi sintomi, situazione che per altro è sempre meno frequente grazie all'attenzione e sensibilizzazione su questa malattia sia da parte del medico sia da parte degli uomini.

L'ESAME DEL PSA. Il PSA o Antigene Prostatico Specifico, è una proteina prodotta dalla prostata che in minime quantità è sempre presente nel sangue, dove può essere rilevata con un semplice test di laboratorio. Il livello plasmatico di PSA non è costante durante la vita ma tende naturalmente a cambiare, aumentando nell'età anziana. E' per questo che sono stati fissati valori o intervalli di riferimento corretti in funzione delle varie fasce di età considerate.

Il PSA può aumentare per cause patologiche come l'ipertrofia prostatica benigna, l'infiammazione della prostata, o un carcinoma. Ma è pur vero che anche alcune stimolazioni possono determinare un modesto, temporaneo ma fisiologico, innalzamento del PSA come, per esempio, manovre mediche, tipo l'inserimento di un catetere per svuotare la vescica in caso di ritenzione urinaria, rapporti sessuali con eiaculazione avvenuta nelle 24 ore immediatamente precedenti il prelievo di sangue o, ancora, la compressione della prostata causata da una seduta prolungata in bicicletta o in moto o a cavallo.

Generalmente il riscontro occasionale di un valore alterato di PSA avviene nell'ambito di un controllo generale richiesto dal medico di famiglia o dallo specialista, sulla base di un fattore specifico presente. In generale, una modesta elevazione del PSA è per lo più riconducibile a un quadro di ipertrofia prostatica benigna o a un'infiammazione cronica, la prostatite. Va tuttavia precisato che questi valori non escludono l'eventualità che vi sia un carcinoma: è perciò necessario che il me-



► dico faccia ulteriori indagini al fine di chiarire quale sia la vera causa dell'alterazione.

Diverso il discorso per un PSA superiore, per esempio tra i 20 e 50 ng/mL, in cui il sospetto di una malattia seria diventa assai più concreto.

In sintesi, pur essendo il PSA un indizio eccellente che concorre alla diagnosi, tuttavia non è una prova assoluta di tumore; non basta un solo e unico riscontro alterato per provare inequivocabilmente la presenza di malattia, soprattutto se il valore è compreso in quell'intervallo dubbio, detto anche zona "grigia" cioè tra i 2,6 e i 10 ng/mL.

L'ESPLORAZIONE RETTALE. E' stata storicamente lo strumento più semplice e diffuso per diagnosticare la presenza di un nodulo prostatico. Per effettuare questo esame clinico, il medico con un guanto lubrificato, introduce il dito nell'ano del paziente e così valuta le dimensioni della prostata e l'eventuale presenza di noduli. Anche per questo esame si devono però fare delle precisazioni: qualora il medico avverta una superficie e una consistenza apparentemente normali, non necessariamente può essere esclusa la presenza di un tumore maligno. Analogamente, quand'anche la ghiandola sia aumentata di dimensioni per l'età, quindi vi sia un'iperplasia prostatica benigna, tuttavia non si ha la certezza che all'interno siano assenti cellule tumorali maligne. A ciò si aggiunga il fatto che questo esame risente della soggettività di chi lo esegue, quindi della sua capacità, abilità ed esperienza con conseguente variabilità dei risultati. La semplicità, la non invasività e la non dolorosità di questo approccio ne motivano comunque l'esecuzione in chi ha sintomi o fattori di rischio noti, come la familiarità per tumore della prostata.

L'ECOGRAFIA TRANSRETTALE. Solitamente può essere eseguita dallo specialista durante la visita a completamento dell'esame digito-rettale. E' detta an-

che TRUS ed è la tecnica più diffusa per studiare la prostata, fornendo dettagli sulle sue dimensioni e struttura. Non è dolorosa ma al più fastidiosa e consiste nell'introduzione di una sonda rettale che emette ultrasuoni non percepiti dal paziente. La durata dell'esame è di alcuni minuti e consente al medico di ottenere subito importanti informazioni anche se questa indagine, come le precedenti, ha dei limiti. Infatti, da un lato può non rilevare la presenza del tumore, dall'altro, quand'anche identi-

fichi un nodulo, non è comunque in grado di discriminare la natura, se cioè benigna o maligna. Oltre ai dati volumetrici e strutturali della ghiandola, la TRUS permette allo specialista di effettuare un ulteriore passo diagnostico nel sospetto di tumore, ossia la biopsia prostatica.

LA BIOPSIA PROSTATICA. Consiste nel prelievo di tessuto dalla prostata per essere poi esaminato al microscopio dall'anatomopatologo. Duplice è la finalità: determinare la presenza o



**PSA, ESPLORAZIONE
RETTALE, ECOGRAFIA
TRANSRETTALE
E BIOPSIA PROSTATICA
SONO I PASSI
INDISPENSABILI PER
ARRIVARE A UNA
DIAGNOSI ACCURATA**



PSA E DIAGNOSI DI CARCINOMA PROSTATICO: UN RUOLO ANCORA IN DISCUSSIONE

Il ruolo del PSA per la diagnosi del tumore prostatico deve essere radicalmente riconsiderato, questa la grande novità emersa dal primo Corso internazionale svoltosi a Milano lo scorso autunno. L'incontro monotematico organizzato da Francesco Rocco, direttore della I Clinica di Urologia dell'Università degli Studi di Milano, ha visto la partecipazione dei più noti urologi, ricercatori, anatomopatologi del settore, provenienti dai numerosi centri europei e statunitensi. Il dibattito ha riguardato il valore di riferimento del test PSA al di sotto del quale si possa ritenere con buona certezza che il tumore prostatico sia assente. Questo valore detto soglia o cut-off, pari a 4 ng/ml, è stato fino a oggi considerato valido come riferimento nell'indirizzare la diagnosi. Tuttavia, studi più recenti hanno sollevato dubbi sulla sua adeguatezza, in quanto anche con valori inferiori di PSA, ossia 2,5 ng/ml, è stato dimostrato che resta sostanzialmente immutata la capacità del test di prevedere accuratamente quante persone con un valore alterato, si ammalano effettivamente di tumore. Questi risultati suggeriscono quindi la possibilità di poter abbassare ulteriormente il valore soglia di riferimento del test PSA, e non è tutto. Altre evidenze hanno ulteriormente messo in discussione le considerazioni sul valore predittivo del PSA. In uno studio condotto su 2.950 uomini di età compresa tra i 62 e 91 anni apparentemente sani e controllati per 7 anni, aventi un PSA inferiore a 4 ng/ml e sottoposti a biopsia della prostata, i ricercatori hanno trovato un cancro prostatico nel 15,2 per cento dei soggetti. In sintesi, non sembra esistere attualmente un livello di PSA di sicurezza, pertanto la diagnostica per ciascun paziente e, in generale, per le indagini a tappeto della popolazione, dovranno essere ridiscusse alla luce dei nuovi dati. Questo non significa naturalmente che da oggi il test PSA andrà in soffitta, riconfermandosi infatti ancora una tappa fondamentale nella diagnosi del carcinoma prostatico. Andrà tuttavia completato con un nuovo approccio di valutazione, non più statico consistente in un dosaggio isolato, bensì dinamico. L'indicazione suggerita è di monitorare frequentemente a varie scadenze i valori di PSA, anche nei pazienti comunemente non ritenuti a rischio in base ai valori considerati a oggi nella norma. Il Corso, che ha avuto un lusinghiero successo, si è concluso con una sessione dedicata a Europa Uomo. I Professori Louis Denis e Fabio Sereni hanno illustrato le finalità morali e scientifiche di questo movimento, riferendone i programmi futuri e i risultati già raggiunti dalle istituzioni nazionali ed europee.



> **Francesco Rocco**
Direttore I Clinica Urologica
Università degli Studi di Milano

meno di cellule neoplastiche e definire le caratteristiche del tipo di tumore eventualmente diagnosticato.

La biopsia è eseguita con un ago speciale, alla cui estremità vi è un meccanismo che consente di pungere la prostata, asportando un sottilissimo cilindro di tessuto. L'esame si fa attraverso il retto durante l'ecografia, in modo che lo specialista possa "centrare" con precisione il punto di prelievo, o meglio dei prelievi, in quanto uno

solo non garantisce la certezza di diagnosi, potendo dare risultati falsamente negativi. Non si tratta di un esame del tutto indolore, dà sicuramente fastidio ma in misura sopportabile tant'è che non richiede anestesia. Due sono le risposte che questo esame può fornire in funzione della assenza o presenza di cellule neoplastiche: negativa o positiva. La questione in realtà non finisce proprio qui. Prendiamo il primo caso, ossia un referto negativo che contrasta però con un' esplorazione rettale dubbia e con un valore di PSA di poco elevato. Sarà allora necessario rieseguire il PSA dopo qualche mese ed eventualmente, se ancora aumentato, potrà essere proposta una nuova biopsia. Nel secondo caso, pur in presenza di una diagnosi di adenocarcinoma prostatico, non si chiude tuttavia l'iter diagnostico perché occorre quantificare la sua aggressività.

A questo scopo, partendo sempre dall'agobiopsia si dà al tessuto analizzato un punteggio internazionalmente codificato, la "scala di Gleason", che va dal valore 2 a un massimo di 10. Ne va che tanto maggiore sarà il punteggio (per es. 8 o 10), tanto peggiore saranno le caratteristiche del tumore e la sua evoluzione.

L'ESTENSIONE DELLA MALATTIA. Oltre alla quantificazione della pericolosità della malattia, occorre definirne l'estensione e cioè se sia localizzata solo alla prostata o se, eventualmente, abbia coinvolto strutture vicine o altri organi. Per valutare questo, può es-



► sere necessario sottoporsi a ulteriori esami come radiografie del torace o dello scheletro, TAC, risonanza magnetica e scintigrafia ossea.

Ma una volta caratterizzata la malattia, è possibile avere dallo specialista un'indicazione su come evolverà e come risponderà alle terapie? A tutt'oggi non esistono strumenti che consentano di rispondere con sicurezza a queste domande. Tuttavia, la combinazione di aggressività, stadio clinico, cioè estensione della malattia, nonché del valore di PSA, permette in generale di stimare e di predire il rischio di evoluzione della malattia stessa. E non solo, grazie a questo tipo di calcolo è possibile fare una previsione anche del tipo di risposta in funzione delle diverse opzioni di trattamento indicate.

E a questo punto, fatta la diagnosi, inquadrata la malattia, scelto il trattamento, come verrà monitorata e tenuta d'occhio?

IL MONITORAGGIO DELLA MALATTIA. Anche se non vi è un calendario internazionalmente convenuto cui attenersi,

tuttavia i medici ritengono sia opportuno sottoporre il paziente a controlli periodici per valutare lo stato della malattia. Gli obiettivi sono diversi in funzione del trattamento effettuato; nei tumori localizzati e trattati a scopo curativo, quindi con chirurgia, radioterapia o brachiterapia (radioterapia interstiziale), lo scopo del monitoraggio è di identificare tempestivamente l'eventuale ripresa di malattia. Nei tumori in fase avanzata, invece, il fine principale è di valutare la risposta alla terapia medica, come per esempio l'ormonoterapia. E, ovviamente, altro scopo fondamentale di questi controlli nel tempo è valutare i possibili effetti collaterali delle varie terapie o le complicanze dovute all'eventuale avanzamento della malattia.

Molti pazienti si possono sentire rassicurati dal ripetere a scadenze ravvicinate gli esami e la visita con lo specialista, tuttavia questa assiduità spesso è inutile e può essere causa di disagio e stress, soprattutto per i più anziani, non aggiungendo alcun beneficio in termini clinici e di cura.

È fondamentale che il paziente resti in contatto con lo specialista di riferimento, sottoponendosi alle visite secondo i tempi indicati ed effettuando solo i controlli richiesti, primo fra tutti il PSA. Questo semplice test, da effettuarsi se possibile sempre presso lo stesso laboratorio, resta a oggi, nella maggior parte dei pazienti, il migliore strumento per monitorare lo stato della malattia e la risposta al trattamento. Va però precisato che, dopo la diagnosi, l'andamento del PSA nel corso degli anni non è uguale per tutti e va quindi sempre interpretato dallo specialista in funzione della storia di ogni singolo paziente e delle terapie che ha ricevuto.

E ancora, a seconda dei valori di PSA riscontrati, potranno essere eventualmente richieste ulteriori indagini anche strumentali.

Da ultimo, in alcuni pazienti è possibile non effettuare alcun trattamento dopo la diagnosi e limitarsi a controllare la malattia con esami clinici, di laboratorio e strumentali a scadenze fisse. Si parla quindi di monitoraggio senza terapia, detto anche "atteggiamento osservazionale" che potrà essere sospeso allorché gli esami eseguiti dimostrino un cambiamento dell'aggressività della malattia.

IL MONITORAGGIO DELLA MALATTIA CONSENTE DI VALUTARE L'EFFICACIA DEL TRATTAMENTO E DI IDENTIFICARE TEMPESTIVAMENTE LA POSSIBILE RIPRESA DI ATTIVITÀ DEL TUMORE

Simona Braghi