



**FONDAZIONE**  
**Aiom**

Associazione Italiana di Oncologia Medica

UNITI PER VINCERE  
IL CANCRO

# IL CARCINOMA DELLA PROSTATA

## INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

A cura di:  
*Francesco Boccardo*  
ed *Elisa Zanardi*



27 aprile 2020

# IL CARCINOMA DELLA PROSTATA

## INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

A cura di:

**Francesco Boccardo** - UOC Clinica di Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e Università degli Studi di Genova

**Elisa Zanardi** - UOC Clinica di Oncologia Medica - IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e Università degli Studi di Genova

27 aprile 2020



# SOMMARIO

Dati epidemiologici	<b>4</b>
Cenni di anatomia	<b>4</b>
Fattori di rischio	<b>5</b>
Chemioprevenzione	<b>5</b>
Genetica del carcinoma prostatico	<b>6</b>
La diagnosi precoce e lo screening	<b>7</b>
I sintomi	<b>8</b>
Come viene posta la diagnosi?	<b>8</b>
Anatomia patologica	<b>10</b>
Quali sono gli stadi del tumore?	<b>11</b>
Quali trattamenti?	<b>13</b>
Le politiche di sorveglianza: “watchful waiting” e “active surveillance”	<b>14</b>
Chirurgia	<b>15</b>
Radioterapia	<b>16</b>
Ormonoterapia	<b>17</b>
Chemioterapia	<b>19</b>
Il trattamento delle metastasi ossee	<b>20</b>
Terapia radiometabolica	<b>20</b>
Difosfonati e inibitori di RANKL	<b>21</b>
Il follow-up	<b>22</b>
PSA dopo intervento chirurgico di prostatectomia radicale	<b>23</b>
PSA dopo radioterapia ad intento curativo	<b>23</b>
PSA in corso di ormonoterapia	<b>23</b>
PSA in corso di chemioterapia	<b>23</b>

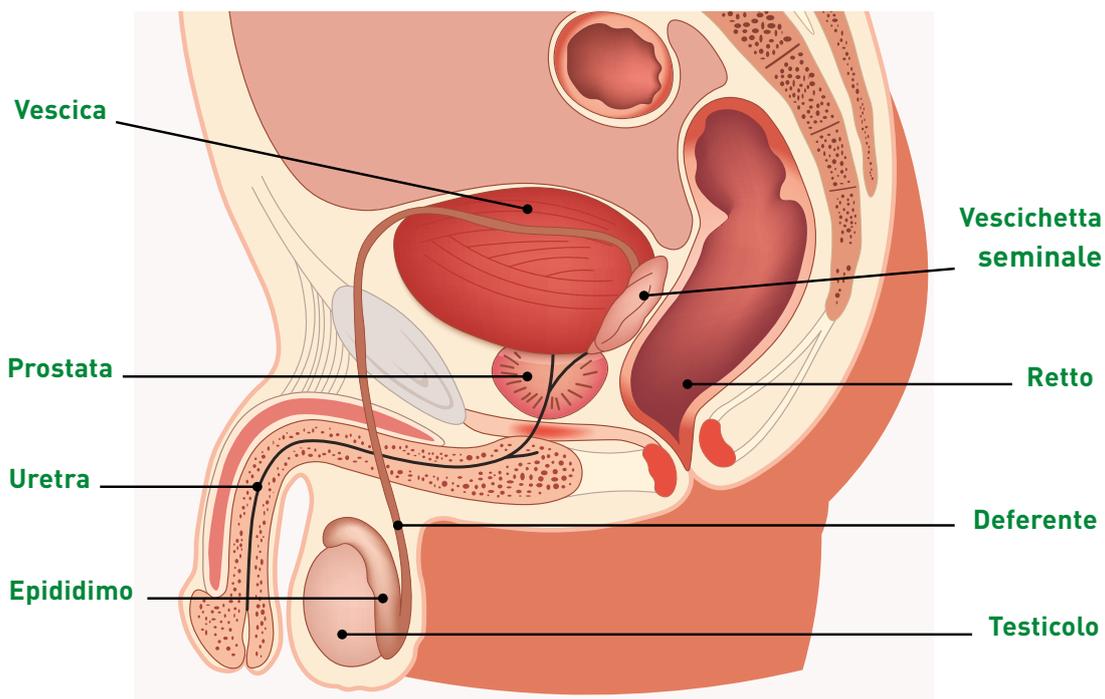
## DATI EPIDEMIOLOGICI

Il tumore della prostata rappresenta la neoplasia più frequente in Italia tra i maschi a partire dai 50 anni di età e occupa il terzo posto nella scala della mortalità per neoplasia, riguardando soprattutto maschi al di sopra dei 70 anni. In Italia sono attesi circa 37000 nuovi casi (dati AIRTUM 2019); l'incidenza fa registrare un gradiente Nord-Sud: rispetto ai 144,4 casi x 100.000/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro fanno infatti registrare un -3% (140,0/100.000) e quelle del Sud addirittura un -25% (109,00/100.000). Queste differenze, oltre al diverso impiego del PSA come test di screening, sono probabilmente spiegabili con la differente incidenza di possibili fattori di suscettibilità e, soprattutto, col diverso stile di vita, in particolare la dieta e il minore introito di fattori di tipo protettivo come gli antiossidanti. Nel 2016 nel

nostro Paese si sono osservati 7.540 decessi per cancro prostatico (ISTAT). Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione da oltre vent'anni.

## CENNI DI ANATOMIA

La prostata è un organo ghiandolare situato nella pelvi, sotto la vescica e davanti all'ampolla rettale. Ha una caratteristica forma di castagna, ed è attraversata a tutto spessore dalla prima porzione dell'uretra (uretra prostatica), nella quale riversa il proprio secreto (liquido prostatico) tramite numerosi dotti escretori. Il liquido prostatico rappresenta il 15-30% del liquido seminale; contiene diversi enzimi e proteine tra cui il PSA (antigene prostatico specifico) la cui funzione principale è quella di mantenere fluido il liquido seminale.





## FATTORI DI RISCHIO

L'eziologia del carcinoma prostatico è multifattoriale essendo il risultato di una complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali. I fattori di rischio meglio conosciuti sono:

- Età
- Razza (la razza nera è quella a maggior rischio)
- Fattori ormonali (elevati livelli di testosterone circolante)
- Storia familiare di tumore della prostata
- Stile di vita (dieta caratterizzata da eccessivo apporto calorico e di grassi)
- Obesità
- Altezza
- Fumo

Sono invece possibili fattori protettivi: attività fisica, caffè, pomodori, pesce, vitamina D e statine. Le evidenze attualmente disponibili sono però di bassa qualità e non consentono pertanto di raccomandare specifici cambiamenti nello stile di vita (e in particolare nell'alimentazione) su base individuale al fine di diminuire il rischio di sviluppare la malattia, anche se un ridotto consumo di grassi animali e un incremento del

consumo di frutta, cereali e verdura, possono essere in ogni caso consigliabili unitamente all'aumento dell'attività fisica, come mezzo di prevenzione delle neoplasie, in genere, e delle malattie cardiovascolari.

## CHEMIOPREVENZIONE

Sulla base delle conoscenze acquisite nel tempo in merito alle cause e alla genesi del carcinoma prostatico, sono stati condotti diversi studi per valutare l'efficacia di farmaci che potessero diminuire il rischio di sviluppare un tumore della prostata ("chemioprevenzione"). In particolare sono stati molto studiati i farmaci inibitori della 5alfa reduttasi, attualmente utilizzati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna, e alcune vitamine e oligo-elementi. I risultati di questi studi, al momento, non consentono di generare raccomandazioni, anche se appare sconsigliabile l'impiego di inibitori della 5alfa reduttasi o l'integrazione della dieta con oligo-elementi e vitamine a scopo chemio-preventivo, se non all'interno di eventuali studi controllati. Pertanto attualmente non ci sono farmaci indicati per diminuire il rischio di sviluppare il cancro della prostata.

## GENETICA DEL CARCINOMA PROSTATICO

La familiarità è un fattore di rischio noto per il carcinoma della prostata. Globalmente circa il 12% dei pazienti affetti da carcinoma prostatico in fase metastatica è portatore di mutazioni germinali a carico di geni coinvolti nel riparo del DNA, più frequentemente a livello del gene BRCA2. La percentuale di mutazioni di questi geni a livello germinale è risultata alquanto inferiore nei pazienti affetti da neoplasie prostatiche localizzate. Il carcinoma della prostata è inoltre spesso associato a mutazioni somatiche (non ereditarie). Mutazioni somatiche dei geni coinvolti nel riparo del DNA sono state descritte

nel 19% delle neoplasie localizzate alla prostata e nel 23% delle neoplasie metastatiche in fase di resistenza alla castrazione. La maggior parte di queste mutazioni interessa i geni BRCA2 e ATM. Pertanto, mentre lo screening genetico può avere qualche rilevanza nei soggetti sani con familiarità o con consanguinei affetti da sindromi eredo-familiari, nei pazienti già affetti dal cancro ed in particolare in quelli che sviluppano una malattia resistente alla castrazione, lo screening per eventuali mutazioni di questi geni, incluse le mutazioni di tipo somatico, potrebbe avere una qualche utilità nell'indirizzare le scelte terapeutiche.

Dal punto di vista applicativo è attualmente difficile formulare raccomandazioni sullo screening genetico, anche per la indisponibilità



(non rimborsabilità) del test per i pazienti affetti da carcinoma prostatico nel nostro Paese. È importante comunque sottolineare che allo stato attuale non è registrato alcun trattamento farmacologico per i pazienti affetti da neoplasia prostatica e specifiche mutazioni genetiche, pertanto eventuali trattamenti associati a mutazioni genetiche possono essere eseguiti solo all'interno di studi clinici.

## LA DIAGNOSI PRECOCE E LO SCREENING

Quando parliamo di diagnosi precoce ci riferiamo ad una diagnosi posta agli stadi iniziali di malattia, quando la patologia è potenzialmente curabile. L'obiettivo della diagnosi precoce è quello di ridurre la mortalità legata a tale patologia. Il mezzo maggiormente utilizzato per la diagnosi precoce è lo screening; nel caso della neoplasia prostatica il test di screening ancor oggi più confacente allo scopo è il dosaggio periodico del PSA. Affinché una procedura di screening possa essere accettata, sia a livello individuale che di popolazione, è necessario che studi clinici ne dimostrino l'efficacia, intesa come riduzione della mortalità, e che il rapporto costi/benefici sia confermato oltre ogni dubbio. Diversi sono gli studi clinici che si sono occupati di valutare l'efficacia del dosaggio del PSA come test di screening; i risultati di questi studi dimostrano che il dosaggio del PSA permette un'anticipazione diagnostica elevata, benché, di fatto, buona parte dei casi diagnosticati non sia destinata a



manifestarsi clinicamente nell'arco della vita. Questo è da ricondurre in parte alle caratteristiche intrinseche della neoplasia prostatica: circa il 40% dei pazienti ai quali viene diagnosticato un carcinoma prostatico infatti, non è destinato a morire "per" la neoplasia prostatica ma "con" essa; il carcinoma prostatico può avere un andamento indolente o essere diagnosticato ad un'età in cui la speranza di vita è limitata sia per l'età stessa (spesso avanzata) sia per la presenza di altre patologie ("comorbidità"). L'anticipazione diagnostica e di conseguenza la sovradiagnosi portano ad un sovratrattamento, non scevro da effetti collaterali e complicanze. I benefici potenziali derivanti dall'attuazione di un programma di screening per il carcinoma prostatico rimangono pertanto incerti e non supportati ancora da solide evidenze scientifiche: la notevole anticipazione diagnostica, la sovradiagnosi e il sovratrattamento continuano infatti a rappresentare importanti effetti negativi dello screening stesso, con le conseguenze

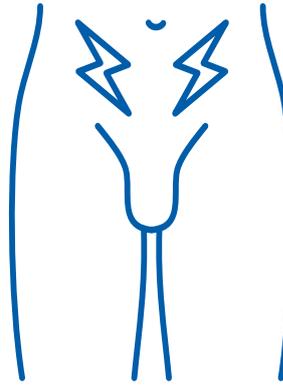
## IL CARCINOMA DELLA PROSTATA Informazioni per i pazienti

anche di tipo psicologico che ne derivano. Sulla base di questi dati, ad oggi pertanto non sembra opportuno adottare politiche di screening per la popolazione. Fermo restando che il PSA resta un valido presidio utilizzabile in occasione di consultazione medica per la diagnosi differenziale del carcinoma prostatico quando esiste il sospetto clinico di tale patologia, per quanto riguarda il dosaggio “spontaneo” del PSA come test di screening in uomini asintomatici, le attuali linee guida definiscono che:

- si dovrebbe evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui al di sopra dei 75 anni e/o con una attesa di vita inferiore a 10 anni in quanto eventuali benefici sono marginali rispetto ai rischi;
- il dosaggio del PSA può essere offerto agli uomini con una attesa di vita maggiore di 10 anni che lo desiderino, purché essi siano informati dei rischi (prevalenti) e dei benefici (limitati) legati alla somministrazione del test e con le azioni conseguenti al risultato dello stesso;
- il dosaggio del PSA come test di screening in uomini asintomatici dovrebbe essere sconsigliato sotto i 50 anni a uomini senza fattori di rischio;
- in uomini di età compresa fra 40 e 50 anni, con fattori di rischio come familiarità o etnia, l'opportunità di un monitoraggio con PSA dovrebbe essere discussa caso per caso spiegando all'interessato i potenziali rischi (sovra diagnosi, sovratrattamento) e i possibili benefici;
- in assenza di sintomi e comunque di sospetto diagnostico, il dosaggio del

PSA non dovrebbe essere inserito nei controlli ematologici di routine.

### I SINTOMI



Non ci sono sintomi specifici che riconducano al carcinoma prostatico. Spesso i disturbi che si possono presentare sono in realtà quelli dell'ipertrofia prostatica benigna,

che spesso si associa al tumore, e sono:

- frequente necessità di urinare;
- indebolimento del getto urinario;
- dolore durante la minzione;
- presenza di sangue nelle urine o nel liquido seminale (emospermia).

È importante sottolineare che i sintomi compaiono solo se il tumore è abbastanza voluminoso, ma difficilmente se è in stadio iniziale e di piccole dimensioni.

### COME VIENE POSTA LA DIAGNOSI?

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

- Esplorazione rettale
- Dosaggio del PSA
- Esami strumentali (ecografia transrettale, TC, RM)
- Agobiopsia prostatica

## IL CARCINOMA DELLA PROSTATA Informazioni per i pazienti

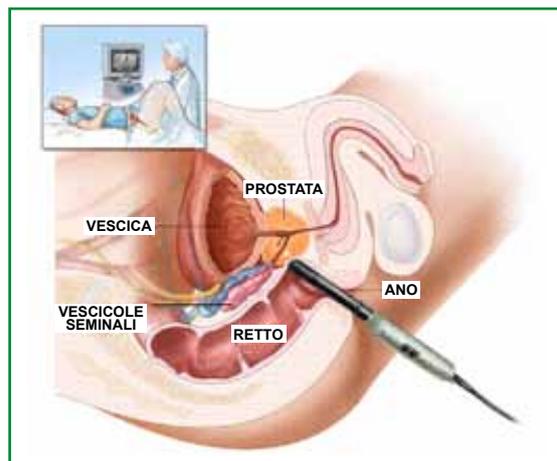


L'esplorazione rettale rappresenta il primo approccio al paziente con sintomi urinari. Nella maggior parte dei casi il carcinoma prostatico insorge a livello della porzione periferica della ghiandola prostatica, per cui se è presente un nodulo tumorale, è facilmente apprezzabile con tale manovra. Purtroppo la maggior parte dei tumori non si accompagna al reperto palpatorio di un nodulo, né tutti i noduli palpabili sono da attribuire alla presenza di un tumore. Il PSA è un enzima prodotto principalmente dal tessuto ghiandolare prostatico ed è secreto nel liquido seminale; solo una minima quantità raggiunge il circolo sanguigno. Quando è presente un'alterazione della normale struttura della ghiandola prostatica, come avviene in caso di patologia benigna (ipertrofia prostatica, prostatite) o maligna, i livelli di PSA nel sangue aumentano. Per questo motivo il PSA è considerato un marcatore specifico di patologia prostatica. Il valore soglia più utilizzato è 4 ng/ml, ma tale valore deve essere considerato "empirico": ci sono infatti soggetti con neoplasia confinata alla prostata e soggetti con ipertrofia prostatica che presentano dosaggi di PSA superiori a tale valore; per contro almeno il 20% di pazienti con neoplasia confinata all'organo presentano valori di PSA inferiori a 3 ng/ml. In realtà si può dire che non esiste infatti un valore "normale" del PSA, piuttosto quanto più è

elevato il valore del PSA, tanto maggiore è la possibilità di poter trovare un tumore nelle biopsie prostatiche. Il dosaggio del PSA non permette pertanto di formulare una diagnosi differenziale tra patologia benigna e maligna ma, in associazione alle altre indagini disponibili, è un fattore importante nella programmazione diagnostico-terapeutica. È importante sottolineare che, dal momento che esistono diversi metodi di misurazione del PSA, è raccomandabile effettuare i dosaggi sempre nello stesso laboratorio per il monitoraggio di ogni singolo paziente.

Tra le indagini strumentali disponibili per la diagnosi di neoplasia prostatica vi sono l'ecografia transrettale, la tomografia assiale computerizzata (TC) e la risonanza magnetica (RM).

L'ecografia transrettale consente una valutazione più mirata della prostata e per questo rappresenta uno strumento di notevole utilità, in grado di aumentare la sensibilità diagnostica, sia in associazione col PSA che con l'esplorazione rettale; in realtà questo esame ha una bassa sensibilità e specificità (perché almeno il 30% dei tumori è isoecogeno). È invece metodica indispensabile nella guida della biopsia prostatica.



## IL CARCINOMA DELLA PROSTATA Informazioni per i pazienti

La TC non è una tecnica adeguata alla diagnosi di carcinoma prostatico perché le caratteristiche “radiologiche” della ghiandola non permettono una corretta valutazione della prostata e quindi di eventuali alterazioni presenti in tale organo; quest’indagine strumentale viene invece utilizzata nella stadiazione di malattia, per valutare se sono presenti delle localizzazioni di neoplasia prostatica in altri organi (ad esempio linfonodi, osso, polmone, fegato, ecc.). La RM multiparametrica della prostata, frutto dei recenti progressi tecnologici, è uno strumento ad elevate potenzialità diagnostiche, e che riveste un ruolo importante anche nella pianificazione del trattamento e nei controlli durante il follow-up. Quest’indagine permette infatti, non solo la stadiazione loco-regionale, ma anche l’individuazione del tumore, la sua precisa localizzazione rispetto a punti di repere anatomici e la sua caratterizzazione, consentendo la stratificazione del rischio, la sorveglianza e gli accertamenti nei sospetti di recidiva di malattia. Il ruolo della RM si è consolidato nel corso degli anni, anche come guida per il campionamento bioptico. Recenti studi dimostrano infatti come le biopsie eseguite sotto guida RM, la cosiddetta “fusion biopsy” (nell’immagine qui sotto),



permettano di ottenere in molti casi un miglioramento nella diagnosi rispetto alle biopsie standard ecoguidate. Pertanto attualmente i metodi principali per diagnosticare il carcinoma prostatico sono l’esplorazione rettale, il dosaggio del PSA, e la RM che viene utilizzata in tutti i casi in cui vi è un sospetto clinico di neoplasia prostatica e prima di eseguire la biopsia e trova forte indicazione nei pazienti con biopsia eco-guidata negativa e sospetto clinico persistente.

## ANATOMIA PATOLOGICA

La biopsia prostatica permette di ottenere la diagnosi istologica della neoplasia, che viene indicata nel referto dell’anatomopatologo. Inoltre, nei pazienti che vengono avviati al trattamento chirurgico di prostatectomia, la diagnosi istologica verrà eseguita anche sul pezzo operatorio. Il referto dell’anatomopatologo deve riportare in maniera esauriente le seguenti informazioni:

- Sede e distribuzione della neoplasia
- Istotipo (adenocarcinoma, carcinoma acinare, ecc.)
- Grado di differenziazione della neoplasia (punteggio di Gleason)
- Volume tumorale (desumibile in qualche modo dal numero delle agobiopsie con tumore e dalla quantità di neoplasia in ciascuna biopsia)
- Invasione locale, perineurale, vascolare e linfatica.

Nella maggior parte dei casi, le neoplasie che originano a livello

prostatico sono neoplasie ghiandolari, definite adenocarcinomi, che originano prevalentemente nella porzione periferica della ghiandola.

La gradazione della neoplasia prostatica viene eseguita attraverso il punteggio di Gleason, uno dei più importanti fattori prognostici indipendenti di questa malattia. Questo punteggio prende in considerazione il grado di differenziazione ghiandolare della neoplasia: più le ghiandole sono mal definibili e irregolari (indifferenziate), maggiore è il punteggio di Gleason assegnato e maggiore

è l'aggressività della neoplasia. Il punteggio di Gleason va da 2 a 10 e, convenzionalmente, si definisce una neoplasia di basso grado quella con punteggio Gleason =6, di grado intermedio il Gleason =7 e di alto grado una neoplasia con Gleason da 8 a 10.

Punteggi di Gleason inferiori a 6 non sono considerati clinicamente

significativi. Sulla base del Gleason, sono stati recentemente definiti 5 gruppi (Grade Group):

- gruppo di grado 1: score di Gleason  $\leq 6$
- gruppo di grado 2: score di Gleason  $3+4=7$
- gruppo di grado 3: score di Gleason  $4+3=7$
- gruppo di grado 4: score di Gleason  $4+4=8, 3+5=8, 5+3=8$
- gruppo di grado 5: score di Gleason  $9-10$

L'impatto prognostico di questi cinque gruppi è stato validato in un importante studio multi-istituzionale e attualmente si raccomanda di riportare nel referto anatomo-patologico, insieme al punteggio di Gleason, anche il Grade Group.

## QUALI SONO GLI STADI DEL TUMORE?

Dopo avere eseguito la diagnosi di neoplasia prostatica, è necessario eseguirne la stadiazione, ossia definire in maniera accurata l'estensione della malattia in modo da poter ottenere informazioni circa la prognosi del paziente e definire la migliore strategia di terapia per quella specifica situazione clinica.

Oltre alle indagini strumentali precedentemente descritte che permettono di eseguire la stadiazione del tumore nella sua sede primitiva, esistono anche altre indagini strumentali che permettono di valutare la presenza di lesioni metastatiche e che devono essere eseguite in caso di sospetto clinico (per la presenza di sintomi o fattori di rischio). Queste indagini comprendono: la scintigrafia ossea, la TC e la RM.

La *scintigrafia* ossea è un'indagine di medicina nucleare che studia il tessuto osseo e viene utilizzata per valutare la presenza di metastasi ossee (molto frequenti nella neoplasia prostatica). È indicata nel corso della stadiazione, in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di metastasi ossee, e nei pazienti con diagnosi di malattia diffusa al tessuto osseo per valutare la risposta durante il trattamento.

La *TC*, come precedentemente descritto, non trova indicazione nello studio della prostata, ma è un'indagine strumentale importante per la valutazione dell'estensione linfonodale e per lo studio degli altri organi. È inoltre complementare alla scintigrafia nello studio delle metastasi ossee.

La *RM* consente non solo lo studio della ghiandola prostatica ma anche dei linfonodi locoregionali.



## IL CARCINOMA DELLA PROSTATA Informazioni per i pazienti

Inoltre, è stata recentemente introdotta una nuova indagine strumentale che trova indicazione nella così detta *ri-stadiazione* di malattia, ossia nei pazienti già sottoposti a trattamento locale con intento radicale (chirurgia o radioterapia) e che durante le visite di controllo mostrano un sospetto di ripresa di malattia, prevalentemente indicato da un incremento dei valori del PSA. Tale indagine prende il nome di PET-Colina ed è un'indagine anatomico-funzionale che ha dimostrato una sensibilità elevata nel rilevare recidive locali e sistemiche; tuttavia, questa sensibilità sembra essere raggiungibile solo nei pazienti con valori di PSA superiori a 1 ng/dl. Ulteriori studi sono in corso per definire se la PET-Colina possa avere un ruolo anche

nella stadiazione del carcinoma prostatico. Un'altra indagine in corso di valutazione nello studio della neoplasia prostatica è la PET 68Ga-PSMA, metodica anch'essa anatomico-funzionale che utilizza un radiofarmaco ancora più specifico e sensibile rispetto a quello utilizzato nella PET-Colina, ma che attualmente è ancora in fase sperimentale. Per indicare l'estensione e la localizzazione del tumore, in oncologia si utilizza una classificazione detta **TNM**, dove **T** indica le dimensioni del tumore nella sua sede di origine e i rapporti con le strutture vicine, **N** indica l'interessamento dei linfonodi e **M** la presenza di metastasi a distanza. Nella tabella seguente è illustrata la classificazione **TNM** del carcinoma prostatico:

<b>T</b>	<b>TUMORE PRIMITIVO</b>
<b>T1</b>	<b>tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini;</b> in questi casi il tumore è evidenziato dopo adenectomia o TURP (T1a, T1b), o attraverso le biopsie prostatiche (T1c)
<b>T2</b>	<b>tumore limitato alla prostata</b>
T2a	tumore che interessa la metà o meno di un lobo
T2b	tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi
T2c	tumore che interessa entrambi i lobi
<b>T3</b>	<b>tumore che si estende al di fuori della prostata</b>
T3a	estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale
T3b	tumore che invade la(e) vescichetta(e) seminale(i)
<b>T4</b>	<b>tumore che invade le strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali:</b> collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica
<b>N</b>	<b>METASTASI AI LINFONODI REGIONALI</b>
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in linfonodi regionali
<b>M</b>	<b>METASTASI A DISTANZA</b>
M0	Non metastasi a distanza
M1	<b>Presenza di metastasi a distanza:</b> metastasi in linfonodi extraregionali (M1a); metastasi ossee (M1b); metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee (M1c)

### QUALI TRATTAMENTI?

Dal punto di vista clinico, la neoplasia prostatica viene distinta in:

- **Malattia organo-confinata**
- **Malattia extraprostatica**
- **Malattia metastatica**

Questa distinzione è importante perché a seconda del tipo di estensione della malattia verrà programmato un diverso iter terapeutico.

Il trattamento del carcinoma prostatico ha obiettivi diversi a seconda dell'estensione anatomica e dell'aggressività della neoplasia, ma anche della speranza di vita del paziente e della presenza di altre comorbidità che possono diminuire l'aspettativa di vita in maniera superiore rispetto al carcinoma prostatico stesso. Non bisogna, infatti, trascurare il fatto che una porzione non esigua (circa il 40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è destinata a morire "con" e non "per" il proprio tumore e che questa percentuale comprende anche pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica.

Per tale motivo, nei pazienti con breve speranza di vita (generalmente inferiore ai 10 anni), a causa dell'età avanzata o della presenza di comorbidità con più elevata letalità della stessa neoplasia prostatica, può essere indicata una politica di vigile attesa (*watchful waiting*). Allo stesso modo, pazienti affetti da una malattia intraprostatica indolente, pur in presenza di una buona aspettativa di vita, possono essere indirizzati verso una politica di sorveglianza attiva (*active surveillance*). Per quanto riguarda i pazienti con malattia apparentemente intraprostatica

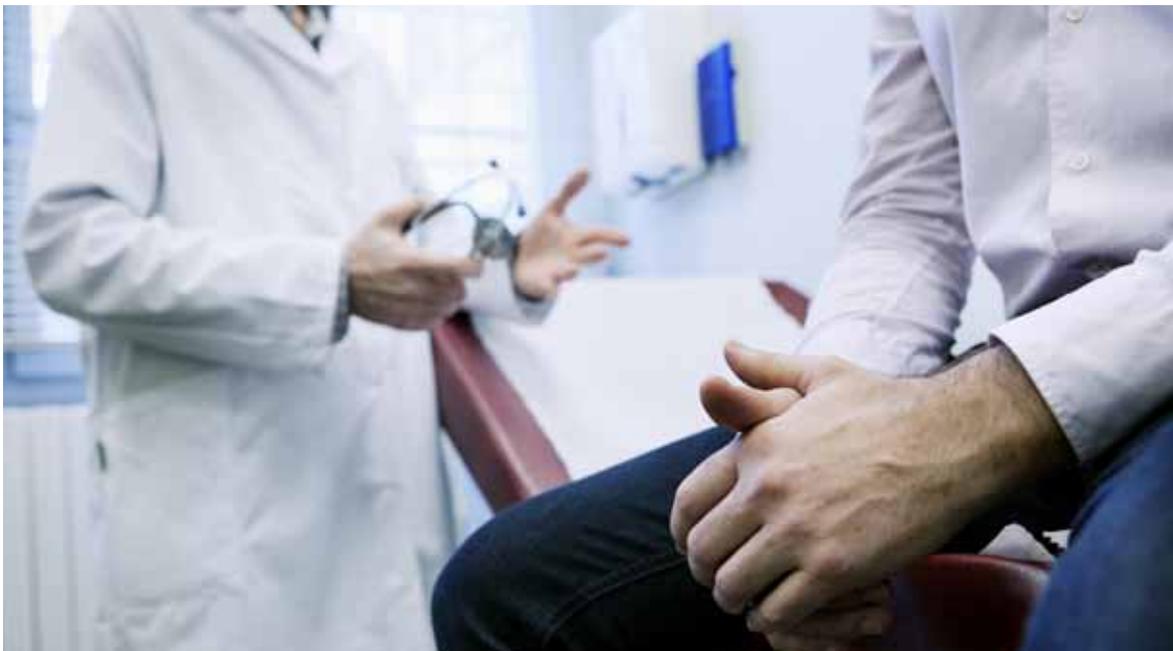
candidabili a terapie locoregionali con fini di radicalità, bisogna ricordare che ancora oggi la scelta terapeutica è prevalentemente basata su studi non controllati e che, pertanto, la scelta dei diversi approcci (sorveglianza attiva, prostatectomia radicale, radioterapia con fasci esterni, brachiterapia) deve basarsi sulle preferenze del paziente (considerando anche le diverse sequele legate ai singoli trattamenti), sullo *skill* professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento e sulle *facilities* di tipo tecnico disponibili (da applicarsi sia alle opzioni chirurgiche che a quelle radioterapiche). Nei pazienti con malattia metastatica la palliazione rimane l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto se sintomatici. Per questi pazienti esistono attualmente varie opzioni di terapia ormonale e chemioterapia che, unitamente alle più recenti forme di terapia radiometabolica (*Radium-223*) e ai farmaci "osteoprotettori" (*difosfonati e inibitori di RANKL*), possono impattare significativamente sia sulla loro qualità che sulla loro speranza di vita. Anche in questi casi la scelta si baserà sui dati clinici e sui principali fattori prognostici, sulle preferenze e sulle attese del paziente e dei suoi familiari e sulla compatibilità delle opzioni terapeutiche disponibili con lo stato di salute del paziente e con la sua età, ricordando anche che vi sono recenti segnalazioni, per i pazienti con malattia metastatica alla diagnosi, di vantaggi in sopravvivenza con l'aggiunta all'ormonoterapia di trattamenti loco regionali.

In tutti i casi è opportuno che la scelta terapeutica derivi dall'attiva collaborazione e dal confronto tra i diversi specialisti chiamati ad occuparsi

di questi pazienti (**valutazione multidisciplinare**), indipendentemente dalle potenzialità delle singole misure terapeutiche. I **gruppi multidisciplinari di patologia** e le **“prostate units”** sono strumenti operativi già attivi in molte aree del Paese destinati presto ad essere formalizzati e regolamentati in tutto il territorio nazionale nell’ambito delle reti oncologiche per garantire a tutti i pazienti l’accesso agli standard qualitativi più attuali e alle terapie più innovative. I trattamenti che possono essere utilizzati nell’iter terapeutico dei pazienti affetti da carcinoma prostatico sono numerosi e comprendono: la chirurgia, la radioterapia, l’ormonoterapia e la chemioterapia. Queste diverse opzioni terapeutiche possono essere utilizzate o come unica soluzione o in combinazione tra loro, a seconda dello stadio della malattia. Di seguito verranno descritti i singoli trattamenti e successivamente indicate le eventuali associazioni tra una modalità e l’altra.

## LE POLITICHE DI SORVEGLIANZA: “WATCHFUL WAITING” E “ACTIVE SURVEILLANCE”

Tra le strategie terapeutiche per i pazienti con malattia in fase iniziale può anche essere presa in considerazione la cosiddetta “vigile attesa”. La scelta di una politica di vigile attesa (*watchful waiting*) può essere valutata nei pazienti che abbiano minore probabilità di morire “per” il loro tumore prostatico, sia per la relativa indolenza della malattia, sia per la relativamente breve speranza di vita (inferiore ai 10 anni) a causa dell’età avanzata o della presenza di comorbidità con più elevata letalità della stessa neoplasia prostatica; in questi pazienti, per i quali si ritiene che il trattamento immediato del tumore non sia in grado di modificare la reale speranza di vita, eventuali terapie sono dilazionate



alla comparsa dei sintomi con finalità pressoché esclusivamente palliative. Molto diversa è invece la politica della “sorveglianza attiva”, che si propone come procedura per dilazionare il trattamento locale nei pazienti con malattia più indolente finché la progressione tumorale non induca un cambiamento significativo nelle caratteristiche biologiche del tumore, che pertanto deve essere monitorato con regolarità. Questo tipo di atteggiamento può essere rivolto a pazienti con neoplasia prostatica limitata alla prostata e ben differenziata, con minimo volume tumorale e bassi livelli di PSA. Questi pazienti devono tuttavia essere sottoposti periodicamente a verifica del PSA e a ripetizione delle biopsie prostatiche e/o della RM presso Centri con adeguata esperienza.

### CHIRURGIA

La rimozione chirurgica della prostata, delle vescichette seminali e del tessuto circostante sufficiente per ottenere margini chirurgici negativi, è definita prostatectomia radicale. Diverse sono le modalità con cui può essere eseguito tale intervento: a cielo aperto, per via laparoscopica e/o robot-assistita. Le tre tecniche si equivalgono in termini di efficacia, anche se la via laparoscopica e le tecniche robotizzate sembrano garantire minori effetti collaterali. La scelta del tipo di procedura da utilizzare è legata soprattutto all'esperienza dell'equipe urologica di riferimento.

L'intervento di prostatectomia può essere preceduto dall'asportazione dei linfonodi pelvici se le caratteristiche della malattia depongono per un rischio

sufficientemente elevato di metastasi linfonodali.

La prostatectomia radicale è un intervento di chirurgia maggiore e come tale non scevro da complicanze, sia intraoperatorie che postoperatorie. Tra quest'ultime, le più frequenti sequele postoperatorie tardive sono rappresentate dall'incontinenza urinaria e dall'impotenza sessuale, la cui incidenza tuttavia è legata al tipo di intervento e alle tecniche utilizzate, oltre che a fattori anatomici e all'eventuale presenza di comorbidità.

L'intervento chirurgico di prostatectomia radicale è indicato principalmente in pazienti affetti da neoplasia confinata alla prostata, con adeguata aspettativa di vita valutata in base all'età e alle comorbidità, e senza controindicazioni alla chirurgia.

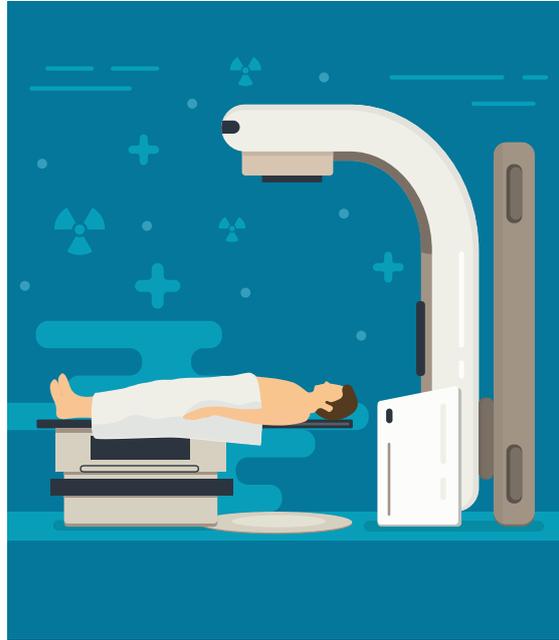
### RADIOTERAPIA

Per radioterapia si intende un trattamento eseguito con radiazioni ionizzanti mirato ad un determinato organo o sede anatomica. Nel trattamento del carcinoma prostatico la radioterapia può avere diverse finalità: radicale, adiuvante, di controllo della malattia e sintomatico. La radioterapia con intento radicale può essere eseguita utilizzando due tecniche differenti: la radioterapia a fasci esterni e la brachiterapia.

La radioterapia a fasci esterni consiste nell'utilizzo di una macchina, chiamata acceleratore lineare, che produce raggi X che vengono convogliati sulla ghiandola prostatica. Le tecniche attualmente più utilizzate sono la 3D-CRT (“Three Dimensional Conformal Radiotherapy”) e la IMRT (“Intensity Modulated

## IL CARCINOMA DELLA PROSTATA Informazioni per i pazienti

Radiotherapy”). Queste tecniche innovative permettono l'utilizzo di dosi più elevate di radiazioni ionizzanti somministrate sul volume bersaglio, riducendo il più possibile la quota di radiazioni nei tessuti circostanti dove possono causare effetti tossici. Recentemente sono stati eseguiti degli studi per valutare se il trattamento radioterapico caratterizzato da un numero di dosi inferiori ma con un'intensità più elevata fosse più efficace o comunque non inferiore alle tecniche convenzionali, con lo scopo di ridurre il tempo di trattamento (che in media è rappresentato da circa 30-35 somministrazioni) senza perdere l'efficacia e senza aumentare la tossicità. Questa strategia terapeutica definita “ipofrazionamento” si è dimostrata una possibile alternativa terapeutica in alcuni pazienti. Le complicanze più frequenti legate al trattamento radioterapico a fasci esterni sono la cistite (infiammazione della parete vescicale) e la proctite (infiammazione del retto), per lo più reversibili, conseguenti all'effetto della radioterapia sugli organi adiacenti al volume di irradiazione. Peraltro con le moderne apparecchiature, che consentono di centrare in maniera sempre più mirata il volume da irradiare e con le nuove tecniche di irradiazione, l'incidenza di questi effetti collaterali è diminuita nella frequenza e nella gravità. Una sequela a lungo termine è invece rappresentata dall'impotenza sessuale: è stato riscontrato in diversi studi clinici che la potenza sessuale decresce gradualmente negli anni successivi al trattamento radiante. Questo tipo di radioterapia con intento radicale è indicato in pazienti con malattia confinata alla prostata, con aspettativa di vita adeguata e in assenza



di controindicazioni. Per efficacia equivale sostanzialmente al trattamento chirurgico, pertanto nella scelta del tipo di trattamento da eseguire è importante che la discussione del caso venga fatta da un'equipe multidisciplinare in cui urologi, radioterapisti e oncologi possano definire il programma terapeutico migliore per ogni singolo paziente, così come è importante che il paziente sia edotto sui possibili effetti collaterali dei due trattamenti per poter scegliere, anche sulla base di ciò, quale tipo di approccio terapeutico preferire.

La brachiterapia consiste invece nel localizzare all'interno della prostata la fonte delle radiazioni. Questa è rappresentata da piccole barre metalliche, dette “semi”, che vengono posizionate, tramite l'utilizzo di aghi sottili e sotto guida ecografica, all'interno della ghiandola prostatica dove rimangono per tutta la vita. Tale tecnica può essere considerata un'alternativa alla chirurgia e alla radioterapia a fasci esterni in un gruppo selezionato di pazienti con prostata relativamente piccola ( $\leq 50$  ml) e

con neoplasie in stadio iniziale. Anche gli effetti collaterali della brachiterapia sono rappresentati principalmente da cistite e proctite, ma di entità minore rispetto alla radioterapia a fasci esterni.

I trattamenti locoregionali descritti sono dunque indicati nel trattamento della malattia limitata alla prostata. Quando la neoplasia è più estesa, si parla di malattia extraprostatica. In questo ambito il trattamento da prediligere è un trattamento combinato di radioterapia a fasci esterni associato a terapia ormonale con farmaci chiamati LH-RH analoghi agonisti o antagonisti (descritti in seguito).

La radioterapia a fasci esterni può essere utilizzata anche a scopo adiuvante. Con questo termine si indica il trattamento radioterapico eseguito dopo l'intervento chirurgico, "a completamento di esso".

La radioterapia adiuvante è indicata nei pazienti sottoposti a intervento di prostatectomia radicale e che presentano un rischio elevato di recidiva di malattia per la presenza, all'esame istologico, di estesa e completa penetrazione capsulare, di infiltrazione delle vescichette seminali, e di positività dei margini chirurgici.

Nel caso di pazienti sottoposti a prostatectomia radicale e che nel corso dei controlli successivi presentino un incremento significativo dei valori del PSA (la cosiddetta "recidiva biochimica"), la radioterapia può essere utilizzata come procedura di "salvataggio". In questi casi viene irradiata la loggia prostatica, con lo scopo di ottenere il controllo locale della malattia. La stessa tecnica può essere utilizzata nel caso di una recidiva locale di malattia, ossia la presenza di tessuto solido nella sede dell'intervento di prostatectomia evidenziato con indagini strumentali,

quali RM o PET-Colina. In questo caso, il trattamento radiante oltre che alla loggia prostatica (e quando necessario alla pelvi) deve essere particolarmente mirato alla recidiva. Spesso il trattamento radiante viene utilizzato, nei casi sopra descritti, insieme alla terapia ormonale.

Molto recenti sono infine i risultati di alcuni studi che dimostrano come la radioterapia sulla prostata possa essere utilizzata, in associazione alla terapia ormonale con LHRH analoghi, nei casi di neoplasia metastatica all'esordio caratterizzati da un "basso volume" di malattia.

## ORMONOTERAPIA

La crescita del carcinoma prostatico è sostenuta dal testosterone, per cui il trattamento farmacologico cardine è basato sulla riduzione dei livelli circolanti di testosterone. Questo si può ottenere o con l'intervento chirurgico di orchietomia (asportazione dei testicoli) oppure con la somministrazione di farmaci chiamati **LHRH analoghi agonisti (leuprorelina, goserelina, triptorelina) o antagonisti (degarelix)**, che agiscono bloccando la sintesi del testosterone a livello dei testicoli. Questa strategia viene chiamata *deprivazione androgenica*.

Gli LHRH analoghi sono indicati in diverse fasi della malattia e possono essere utilizzati da soli o in associazione ad altri farmaci, in associazione alla radioterapia o dopo chirurgia a seconda dell'indicazione per cui vengono somministrati.

La deprivazione androgenica è infatti indicata come trattamento adiuvante dopo l'intervento chirurgico di prostatectomia qualora l'esame istologico

mostrò la presenza di metastasi nei linfonodi asportati.

Come precedentemente descritto, nel trattamento della neoplasia extraprostatica la somministrazione di LHRH analoghi è indicata in associazione alla radioterapia a fasci esterni, in quanto diversi studi hanno dimostrato una maggiore efficacia della terapia combinata rispetto alla sola radioterapia o alla sola terapia ormonale.

La deprivazione androgenica è infine il trattamento di prima scelta nella malattia metastatica, ossia nella malattia che si è diffusa ad altri organi; in questa fase la terapia con LHRH analoghi deve essere proseguita anche se la malattia progredisce, quando sarà necessario associare altri farmaci attivi nel trattamento del carcinoma prostatico.

Gli analoghi agonisti o antagonisti dell'LHRH vengono somministrati per via intramuscolare o sottodermica a cadenza mensile o trimestrale. Gli effetti collaterali principali sono rappresentati da: vampate di calore, impotenza sessuale, anemia, stanchezza, osteoporosi, e incremento dei valori di colesterolo, trigliceridi, glicemia e circonferenza addominale che determinano un quadro definito "sindrome metabolica" responsabile di un aumentato rischio di complicanze cardio-vascolari, soprattutto nei pazienti già affetti da problemi cardiocircolatori. Anche se non è ancora dimostrato che il trattamento prolungato con questi farmaci possa aumentare la mortalità per cause cardiovascolari, i pazienti più a rischio dovrebbero essere monitorati con molta attenzione anche da questo punto di vista. Un'altra importante categoria di farmaci ormonali è rappresentata dagli **antiandrogeni (bicalutamide, flutamide,**

**ciproterone acetato)**, i quali sono in grado di impedire il legame degli androgeni circolanti con i recettori espressi dalle cellule tumorali. Esiste infatti una quota di androgeni che non è inibita dalla deprivazione androgenica e che può quindi alimentare le cellule neoplastiche di origine prostatica.

Questi farmaci vengono somministrati per via orale, spesso in associazione a LHRH analoghi, e in alcuni casi anche in monoterapia. L'effetto collaterale tipico di questa classe di farmaci è la *ginecomastia*, ossia l'aumento volumetrico delle mammelle nel maschio, spesso associato a dolore.

Di recente introduzione nel bagaglio delle terapie ormonali sono inoltre tre nuovi farmaci: **abiraterone acetato, apalutamide ed enzalutamide**. Si tratta di terapie orali che agiscono con meccanismi d'azione differenti: l'abiraterone acetato inibisce un enzima chiave della sintesi degli steroidi a livello delle ghiandole surrenaliche determinando una diminuzione dei livelli dei precursori del testosterone, mentre apalutamide ed enzalutamide, sono antiandrogeni di nuova generazione che hanno maggiore affinità per il recettore androgenico rispetto agli antiandrogeni di prima generazione e sono capaci inoltre di prevenire il passaggio del recettore all'interno del nucleo delle cellule neoplastiche. Gli effetti collaterali più frequenti di abiraterone sono la stanchezza, il dolore alle articolazioni, nausea, stitichezza, ritenzione idrica e alterazione dei valori di sodio e potassio nel sangue: per diminuire questi ultimi effetti collaterali, l'abiraterone deve essere somministrato in associazione a basse dosi di cortisone. Apalutamide

può determinare l'insorgenza di reazioni cutanee, dolori articolari e fratture ossee, mentre enzalutamide causa soprattutto affaticamento. È necessario sottolineare come tutti questi farmaci aumentino il rischio di complicanze cardiovascolari, per cui è sempre importante la valutazione cardiologica durante questi trattamenti. **Abiraterone** ed **enzalutamide** attualmente vengono utilizzati nella malattia metastatica mentre **apalutamide** viene utilizzato nei pazienti che presentano, in corso di trattamento con LHRH analogo, un incremento dei valori di PSA senza evidenza strumentale di metastasi a distanza.

## CHEMIOTERAPIA

Il carcinoma prostatico è stato considerato a lungo una neoplasia poco chemiosensibile. Questo concetto è stato superato all'inizio degli anni 2000 con la dimostrazione che il **docetaxel**, un chemioterapico appartenente alla classe dei taxani, ha dimostrato di aumentare la speranza di vita nei pazienti metastatici. In particolare attualmente il docetaxel è indicato nella fase metastatica quando la malattia non risponde più al trattamento ormonale ma anche, in seguito alla pubblicazione di recenti studi, nei pazienti che presentano una diagnosi di malattia metastatica all'esordio. In questo caso la malattia metastatica è ancora ormono-sensibile, pertanto verrà avviato il trattamento con LHRH analogo a cui viene associata la chemioterapia con docetaxel per 6 somministrazioni.

Dal momento che gli studi pubblicati in letteratura dimostrano che i pazienti che beneficiano maggiormente di questa associazione terapeutica sono quelli con una malattia definita "ad alto volume", la scelta tra il solo trattamento ormonale e la combinazione ormono-chemioterapia deve essere valutata attentamente caso per caso e discussa con il paziente prendendo in considerazione rischi e benefici legati al trattamento. Un altro chemioterapico che ha dimostrato di essere efficace nel trattamento del carcinoma prostatico è il **cabazitaxel**, un farmaco appartenente anch'esso alla classe dei taxani, che ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza nei pazienti con malattia metastatica precedentemente trattati con docetaxel. La tossicità di questi trattamenti è molto diversa da quella osservata nella terapia ormonale, e caratterizzata soprattutto dalla tossicità ematologica, che si esprime maggiormente con una diminuzione dei valori dei globuli bianchi. È importante pertanto





durante il trattamento chemioterapico eseguire controlli costanti degli esami del sangue. Un altro effetto collaterale tipico di questa classe di chemioterapici è l'alopecia, che compare dopo le prime somministrazioni ma che è reversibile alla sospensione del trattamento. Si possono inoltre manifestare nausea, vomito, diarrea, ritenzione idrica, perdita dell'appetito e alterazioni delle unghie. È pertanto importante che il paziente riferisca al proprio oncologo curante l'eventuale comparsa di tali disturbi in modo che possano essere gestiti al meglio così da ottenere una buona tolleranza al trattamento.

## IL TRATTAMENTO DELLE METASTASI OSSEE

Il tessuto osseo è la sede più frequente, e a volte esclusiva, delle localizzazioni secondarie da neoplasia prostatica. Il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione o ritardata

comparsa delle complicanze scheletriche, riveste quindi una particolare importanza in questa patologia. Le possibilità terapeutiche esistenti comprendono l'utilizzo della terapia radiometabolica e l'utilizzo di farmaci "osteoprotettori" (difosfonati, inibitori di RANKL), senza trascurare l'importanza della terapia oncologica "primaria" e dell'approccio multidisciplinare nella gestione di questi pazienti.

## TERAPIA RADIOMETABOLICA

Un'opzione appropriata per i pazienti con malattia sintomatica e diffusa a più sedi scheletriche è la terapia radiometabolica. I radiofarmaci più utilizzati in passato sono stati i difosfonati marcati con Samario ( $^{153}\text{Sm}$ ) o con Stronzio ( $^{89}\text{Sr}$ ), che hanno dimostrato una buona efficacia come trattamento palliativo del dolore in pazienti con metastasi ossee multiple ma



che non sono riusciti ad impattare sulla speranza di vita dei pazienti. Molto importanti sono stati i risultati ottenuti con un radiofarmaco introdotto più di recente, il Radium223 (radio-223 cloruro), che ha dimostrato, non solo di migliorare il controllo del dolore e ridurre gli eventi scheletrici secondari alla neoplasia, ma ha anche di determinare un incremento della sopravvivenza nei pazienti con neoplasia prostatica resistente alla castrazione caratterizzata da metastasi ossee sintomatiche, in assenza di metastasi in organi viscerali. Questi risultati hanno pertanto permesso di inserire un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti affetti da neoplasia prostatica metastatica resistente alla castrazione e già sottoposta a precedenti trattamenti. Da sottolineare, inoltre, l'ottimo profilo di tollerabilità di questo farmaco che è responsabile di una riduzione dei valori dei globuli rossi, dei globuli bianchi e delle piastrine meno frequentemente rispetto ai trattamenti radiometabolici del passato; tali valori devono comunque essere monitorati.

### DIFOSFONATI E INIBITORI DI RANKL

I difosfonati sono in grado di inibire, attraverso diversi meccanismi, l'azione degli osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento dell'osso. Tra i difosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. L'acido zoledronico, in associazione al trattamento oncologico di base, ha dimostrato di ridurre la comparsa di complicanze scheletriche e di migliorare

il controllo del dolore in particolare nella malattia metastatica definita "resistente alla castrazione", ossia che progredisce nonostante la deprivazione androgenica. La somministrazione di acido zoledronico non risulta comunque scevra di effetti collaterali, in particolare l'effetto più comunemente associato è una sindrome simil-influenzale caratterizzata da dolore alle ossa, febbre, affaticamento e brividi. Inoltre, sotto l'azione del farmaco la calcemia può diminuire fino a livelli di ipocalcemia (asintomatica), per cui è raccomandata la supplementazione con calcio per via orale e vitamina D. Durante il trattamento con acido zoledronico si può anche osservare un peggioramento della funzionalità renale, per cui è necessario verificare i livelli sierici di creatinina del paziente prima della somministrazione di ciascuna dose di acido zoledronico. Un altro importante possibile effetto collaterale è l'osteonecrosi mandibolare, una patologia infettiva e necrotizzante a carattere progressivo. Le misure preventive in grado di ridurre il rischio di osteonecrosi mandibolare comprendono l'effettuazione di una RX ortopantomografia e di una visita odontoiatrica di routine prima di programmare la terapia con difosfonati, con l'indicazione a rimandare la terapia fino a che l'eventuale bonifica dentale non sia stata completata, e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo adeguato in caso di intervento chirurgico elettivo dentale di tipo invasivo in corso di terapia; ovviamente, sono essenziali i controlli periodici.

Denosumab è invece un anticorpo monoclonale che inibisce la proteina RANKL, interferendo con la maturazione

## IL CARCINOMA DELLA PROSTATA Informazioni per i pazienti

degli osteoclasti e determinando in questo modo un'inibizione del riassorbimento osseo. Anche questo farmaco si è dimostrato efficace nel prevenire la comparsa di complicanze scheletriche nei pazienti con malattia resistente alla castrazione e metastasi ossee. A differenza dell'acido zoledronico, non determina complicanze a livello della funzionalità renale, mentre più frequentemente rispetto ai difosfonati è responsabile della comparsa di ipocalcemia e di osteonecrosi della mandibola, per cui anche durante la somministrazione di questo farmaco è raccomandata la supplementazione con calcio e vitamina D e un'attenta valutazione odontoiatrica prima dell'inizio del trattamento.

### IL FOLLOW-UP

Per follow-up si intendono i controlli a cui viene sottoposto un paziente trattato o in trattamento per carcinoma prostatico.

A seconda della fase della malattia, il follow-up ha finalità differenti; infatti nei pazienti operati e in quelli trattati con radioterapia con fini di radicalità, lo scopo del follow-up è quello di identificare l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza, mentre nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale e/o chemioterapia, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alle terapie.

Inoltre in tutti i pazienti il follow-up ha lo scopo di monitorare nel tempo l'evoluzione ovvero di diagnosticare tempestivamente gli eventuali effetti collaterali e le sequele indotte dai trattamenti che il paziente ha ricevuto via via nel corso della sua malattia.

Elementi cardine del follow-up del carcinoma prostatico sono l'esame clinico (la visita medica) e il dosaggio del PSA, in quanto questo marcatore correla piuttosto fedelmente con l'andamento della malattia; gli esami strumentali verranno richiesti sulla base dei valori di tale marcatore.



### PSA DOPO INTERVENTO CHIRURGICO DI PROSTATECTOMIA RADICALE

Dopo chirurgia radicale i livelli di PSA devono scendere a valori indosabili. È consigliabile eseguire il primo dosaggio del PSA a circa 6-8 settimane dall'intervento di prostatectomia radicale. Se sono presenti livelli dosabili del PSA è importante controllarne la variazione nel tempo per distinguere tra la presenza di un residuo prostatico o la ripresa della malattia. È comunque necessario un livello di PSA  $>0,2/0,4$  ng/ml per definire la ripresa della malattia.

### PSA DOPO RADIOTERAPIA AD INTENTO CURATIVO

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo l'intervento chirurgico, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo la radioterapia. Le variazioni del PSA sono dunque legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato e sopravvissuto al danno inferto dalle radiazioni alle cellule tumorali. Il valore più basso di PSA che si ottiene dopo il trattamento radioterapico è atteso a 6-12 mesi dalla fine della radioterapia. Successivamente il PSA può lievemente risalire, fino a stabilizzarsi. Per definire la ripresa di malattia, il valore del PSA deve crescere di 2 punti rispetto al valore

più basso ottenuto dopo il trattamento radiante e comunque superiore a 2 ng/ml.

### PSA IN CORSO DI ORMONOTERAPIA

Durante il trattamento ormonale la visita clinica e il controllo del dosaggio del PSA sono fondamentali per valutare la risposta o meno al trattamento ormonale. Nel caso del rialzo confermato dei valori del PSA è importante eseguire esami strumentali utili per diagnosticare l'eventuale recidiva o comparsa di nuove sedi di malattia. Tali esami strumentali sono pressoché superflui nel caso in cui il PSA si mantiene su valori bassi o comunque stabili rispetto all'inizio del trattamento ormonale in questione.

### PSA IN CORSO DI CHEMIOTERAPIA

In corso di chemioterapia il PSA può andare incontro ad oscillazioni, soprattutto nei primi mesi di trattamento. La rivalutazione dello stato di malattia non deve pertanto prescindere dagli esami strumentali (TAC, Scintigrafia ossea, ecc.) che permettono un confronto diretto delle lesioni tumorali. Il dosaggio del PSA rimane comunque un elemento fondamentale anche nella valutazione di questi pazienti. Inoltre, come sopra riportato, il follow-up del paziente ha anche lo scopo di valutare l'incidenza e di monitorare gli effetti collaterali indotti dai vari tipi di trattamento.



Via Nöe, 23 - 20133 Milano - Tel. +39 02 26 68 33 35  
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it - [www.fondazioneaiom.it](http://www.fondazioneaiom.it)