

TUMORE DELLA PROSTATA

SCHEDA DI PATOLOGIA E GESTIONE DEL PAZIENTE

Epidemiologia

Negli ultimi dieci anni, il carcinoma prostatico è diventato il **tumore più frequente negli uomini**, rappresentando il **19,8 % di tutti i tumori maschili**. La sua incidenza aumenta con il progredire dell'età e colpisce prevalentemente la **popolazione maschile over 50** con un picco di incidenza intorno ai 70 anni. Nell'anno 2023, in Italia sono state effettuate circa **41.100 nuove diagnosi** e gli uomini che vivono con una diagnosi di tumore della prostata sono **564.000**. La **sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi è del 91%**¹⁻²

Fattori di rischio e screening

Tra i fattori di rischio che aumentano la possibilità di sviluppare la patologia sono da considerare:

- **Età:** la probabilità di contrarre il tumore aumenta sensibilmente oltre i 50 anni;
- **Etnia:** gli uomini afroamericani sono più a rischio rispetto agli uomini di altre etnie per i più elevati livelli circolanti di androgeni, DHT e 5-alfa-reduttasi;
- **Familiarità:** il rischio di ammalarsi è maggiore per chi ha o ha avuto in famiglia un parente con tumore della prostata rispetto a quelli con nessuna storia familiare.
- La presenza di **mutazioni in alcuni geni** come BRCA1 e BRCA2 e **alti livelli di ormoni maschili**
- Fattori legati allo stile di vita come **obesità, fumo, una dieta ricca di grassi saturi e mancanza di attività fisica**.³⁻⁴

Nell'ultimo decennio, l'incidenza del carcinoma prostatico è aumentata poiché c'è stata una maggiore diffusione e capacità diagnostica attraverso lo screening precoce.

Tra gli esami che aiutano a identificare la presenza di un tumore della prostata ci sono:

- **dosaggio del PSA** (Antigene Prostatico Specifico), ovvero, un semplice prelievo di sangue per individuare livelli elevati di PSA che potrebbero indicare problematiche prostatiche;
- **esame digitorettale** (DRE), che consiste nella palpazione manuale della superficie prostatica;
- **ecografia prostatica**, che permette di individuare la presenza di aree sospette a livello della prostata;
- **biopsia eco guidata**, un esame diagnostico che consente di prelevare materiale biologico dalla prostata, per sottoporlo ad esame istologico e verificarne la natura e le caratteristiche.¹

Inquadramento del paziente

La combinazione di informazioni derivanti dalle tecniche diagnostiche di imaging (TNM), valutazione biochimica (valori di PSA), derivanti dalla valutazione istologica permette di definire alla diagnosi la classe di rischio del singolo paziente. Un corretto inquadramento rappresenta il punto di partenza per stabilire

quale sia la miglior strategia terapeutica e per ottenere informazioni riguardo alla prognosi e per confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche⁵.

Per la stadiazione viene utilizzata la **classificazione TNM (Tumor, Node, Metastasis)**. Il sistema TNM è **basato sull'esecuzione di imaging di secondo livello (RMN e/O TC) e la valutazione dei seguenti parametri:**

- L'estensione del tumore primario (categoria T). Il valore di questo parametro varia da T0, tumore non presente, a T4, tumore che ha invaso le strutture adiacenti.
- La diffusione o meno del cancro ai linfonodi vicini (categoria N)
- L'assenza o presenza di metastasi distanti (categoria M)

Altro elemento fondamentale nella valutazione della malattia è la **caratterizzazione istologica**. Il *Gleason* è lo score istologico di riferimento nel carcinoma della prostata e rappresenta uno dei fattori prognostici indipendenti più importanti. Questo sistema di grading tiene conto dell'aspetto delle cellule tumorali e della loro organizzazione architettonica e attribuisce un punteggio crescente al crescere dell'aggressività della neoplasia, con riferimento alle due forme più diffuse nel campione biptico esaminato. Il punteggio definito istologicamente può essere ulteriormente stratificato in cinque classi di rischio secondo la classificazione ISUP (International Society of Urological Pathology).

Patologia

Il **carcinoma prostatico (PCa)** è un tumore della ghiandola prostatica, che origina dalle cellule epiteliali, le quali vanno incontro a mutazioni e, conseguentemente, crescono in modo incontrollato e anomalo.

Nelle **fasi iniziali può essere asintomatico** e spesso ha un decorso indolente che può richiedere un trattamento minimo o nullo. Tuttavia, negli **stadi più avanzati** il tumore della prostata può causare **ritenzione urinaria, dolore alla schiena e alle ossa, compressione del midollo spinale e, soprattutto, l'insorgenza di metastasi** che compromettono la possibilità di cura per i pazienti¹⁻².

In particolare, sulla base dell'**estensione della malattia** e della sensibilità ADT si possono riconoscere **quattro differenti stadi di malattia**³*Errore. L'origine riferimento non è stata trovata.:*

- **carcinoma prostatico non metastatico ormono-sensibile (nmHSPC):** presenza di neoplasia localizzata o localmente avanzata. Da questa fase, la malattia può progredire a 3 stadi differenti di seguito riportati;
- **carcinoma prostatico non metastatico resistente alla castrazione (nmCRPC):** condizione definita dalla presenza di una recidiva biochimica (cioè, livelli di PSA in aumento) in assenza di una malattia radiologicamente evidenziabile con almeno un *imaging* tradizionale nonostante l'ADT. Nel paziente con nmCRPC, il tumore progredisce biochimicamente nonostante l'adeguata castrazione definita da livelli di testosterone sierico <50 ng/dL;
- **carcinoma prostatico metastatico ormono-sensibile (mHSPC):** condizione in cui la malattia è estesa ad altre parti del corpo (con interessamento delle ossa nell'80% dei casi). Il paziente può essere sia già stato trattato con terapia locale nella fase non metastatica e aver sviluppato successivamente metastasi (**paziente con malattia progressiva o "relapse"**), sia essere **di nuova diagnosi o "de novo"** in cui il tumore è stato diagnosticato in fase già metastatica;

- **carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC):** condizione di nmHSPC o di mHSPC o di nmCRPC che in trattamento con ADT progredisce alla condizione metastatica resistente alla castrazione.

I pazienti possono progredire in modo diverso nei vari stadi della malattia, e non tutti i pazienti affetti da PCa progrediscono effettivamente ad uno stadio successivo, in quanto in alcuni casi la terapia definitiva risulta essere sufficiente a guarire la patologia. In generale, sebbene non sia noto quanto tempo i pazienti affetti da nmHSPC trascorrono in ciascuno stadio, in media la progressione verso lo stadio CRPC avviene entro 12 mesi dallo sviluppo di mHSPC.

Terapia

Il trattamento del tumore della prostata ha **obiettivi diversi a seconda dell'estensione ed aggressività della malattia, dell'aspettativa di vita del paziente e della presenza di patologie concomitanti** che possono rappresentare un rischio di morte superiore a quello della stessa malattia prostatica. Poiché lo stimolo proliferativo a livello della cellula tumorale della prostata è guidato dall'attivazione del recettore degli androgeni ad opera del testosterone, **la principale strategia terapeutica nel PCa è rappresentata dalla riduzione dei livelli di testosterone circolante, tramite deprivazione androgenica (ADT)**. Con il progredire delle tecnologie diagnostiche e terapeutiche, la discussione multidisciplinare dei casi clinici è oggi un elemento imprescindibile per garantire le migliori possibilità di cura al paziente.

Nei pazienti con malattia localizzata e con **basso rischio di progressione** esistono diverse strategie terapeutiche che possono essere adottate: **vigile attesa** (*watchful waiting* in inglese) consiste nel solo monitoraggio della progressione della patologia ed è una opzione destinata a pazienti con aspettativa di vita <10 anni e che non riuscirebbero a sopportare gli effetti collaterali delle terapie; **sorveglianza attiva**, monitoraggio attento sull'avanzamento della malattia attraverso controlli periodici al fine di ridurre gli effetti collaterali dei trattamenti: **prostatectomia radicale o radioterapia**.

Nei pazienti con malattia localizzata e con **rischio intermedio-alto di progressione**, invece, può essere raccomandato un **trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica (ADT) o l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante**.

Negli stadi successivi di malattia l'ADT rimane il backbone del trattamento farmacologico, sebbene la monoterapia non sia più considerata lo standard di trattamento. La strategia di trattamento nella malattia mHSPC viene generalmente definita sulla base della quantità e localizzazione delle metastasi e prevede l'utilizzo di ARSI (inibitori del segnale degli androgeni) con aggiunta o meno di chemioterapia a base di taxani. Il ricorso alla radioterapia può essere valutato in sede di discussione multidisciplinare nei pazienti con malattia oligometastatica. L'aggiunta di ARTA (agenti che hanno come target il recettore androgenico) alla terapia con ADT è raccomandata inoltre nel paziente con malattia nmCRPC ad alto rischio, definita sulla base della dinamica di crescita del PSA.

La terapia del paziente con malattia mCRPC si avvale dei presidi terapeutici summenzionati e di recente sono stati approvati inibitori dei PARP nei tumori che presentano mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 e una terapia di precisione che si avvale di un radiofarmaco⁶.

In uno scenario terapeutico in rapidissima evoluzione e con il progressivo miglioramento delle cure disponibili e dell'aspettativa di vita dei pazienti, la migliore scelta terapeutica per il paziente che riceve una diagnosi di carcinoma della prostata **deriva dall'attiva collaborazione e dal confronto tra i diversi specialisti facenti parte di gruppi multidisciplinari di patologia come le *Prostate Units***. Queste ultime possono essere formate da urologi, oncologi radioterapisti, oncologi medici, anatomo-patologi, psicologi, infermieri e da figure specialistiche coinvolte in specifiche fasi del percorso di cura del paziente.⁴⁻⁷

Referenze:

1. I numeri del cancro in Italia 2023 – AIOM. Disponibile al link:
https://www.aiom.it/wpcontent/uploads/2024/02/2023_AIOM_NDC-web_def.pdf
2. Un nuovo approccio dell'UE allo screening dei tumori: programmi di diagnosi precoce del tumore polmonare e della prostata - Ministero della salute. Disponibile al link:
<https://www.salute.gov.it/portale/tumori/dettaglioContenutiTumori.jsp?lingua=italiano&id=6151&area=tumori&menu=screening>
3. Linee Guida Prostate Cancer EAU 2023. Disponibile al link:
https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf
4. Linee guida CARCINOMA DELLA PROSTATA – AIOM. Disponibile al link:
https://www.iss.it/documents/20126/8403839/LG450-AIOM_Ca_prostata
5. Linee guida AIOM 2019
6. Linee guida AIOM 2019 e Linee guida ESMO 2023
7. Prostate Cancer Units – Regione Lombardia. Disponibile al link:
<https://www.istitutotumori.mi.it/prostate-cancer-unit>
8. Mohler JL, Antonarakis ES, Armstrong AJ, D'Amico AV, Davis BJ, Dorff T, et al. NCCN Prostate Cancer, Version 2.2019, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 1 maggio 2019;17(5):479–505.
9. Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 1 maggio 2019;17(5.5):583–6.
10. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. Expert Rev Anticancer Ther. luglio 2017;17(7):625–33.

11. Chang AJ, Autio KA, Roach M, Scher HI. High-risk prostate cancer-classification and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* giugno 2014;11(6):308–23.
12. Scher HI, Heller G. Clinical states in prostate cancer: toward a dynamic model of disease progression. *Urology.* marzo 2000;55(3):323–7.
13. Anantharaman A, Small EJ. Tackling non-metastatic castration-resistant prostate cancer: special considerations in treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* luglio 2017;17(7):625–33.
14. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol.* 2019;10(2):63-89.