

Active surveillance nel paziente anziano affetto da adenocarcinoma prostatico

Di Pierro G.B.*, Petracca A.***, Chiesa C.°, Gulia C.*, Piergentili R.***, Di Cosimo C.°, Metere A.°, Battaglia S.°, Grande P.*, Mansi S.*, Risi E.°, Nicolazzo C.**, Cristini C.*

* Dipartimento di "Scienze Ginecologico-Ostetriche e Scienze Urologiche", "Sapienza" Università di Roma

** Dipartimento di Medicina Molecolare, "Sapienza" Università di Roma

*** Dipartimento di Biologia e Biotecnologie, "Sapienza" Università di Roma

° Dipartimento di Scienze Chirurgiche, "Sapienza" Università di Roma

°° Dipartimento di Scienze Cliniche e Specialità Mediche, "Sapienza" Università di Roma

°°° Dipartimento di Oncologia Medica, "Sapienza" Università di Roma

ABSTRACT

The management of adenocarcinoma localized prostate involves the differentiation of elderly patients with aggressive biological disease for which curative therapy is strongly recommended for those with indolent malignancy for which it is effectively a sim-

ple conservative management. Active surveillance is intended to limit the side effects of the drug, the social costs and delay the eventual onset of therapy, the patient undergoing medical examination and periodic visits.

Key words: active surveillance, prostate cancer, elderly patients.

INTRODUZIONE

L'adenocarcinoma della prostata è una neoplasia maligna di frequente diagnosi nel paziente anziano, la cui incidenza è notevolmente aumentata negli ultimi due decenni a causa del prolungamento della vita media e della maggiore sensibilità e specificità degli strumenti diagnostici (1, 2). Raramente si riscontra prima dei quaranta anni: l'incidenza infatti aumenta con l'aumentare dell'età tanto da essere presente nel 30% dei maschi over 50 e nel 60-70% dei maschi over 80. L'eziologia del cancro della prostata non è ancora ben definita e sembra essere correlata con vari fattori tra cui familiarità, dieta ricca di grassi e vitamina A, malattie infettive croniche ed attivazione di protoncogeni (3). La maggior parte dei casi origina dalla zona periferica della prostata e la sintomatologia si manifesta soltanto in fase avanzata con disturbi minzionali quali nicturia, pollachiuria, urgenza, mitto indebolito ed ematuria. Inoltre possono comparire dolori ossei causati da metastasi ossee, ostruzione ureterale per coinvolgimento del trigono e del collo vescicale, ed emospermia per invasione dei dotti eiaculatori (4). Una notevole discrepanza tra prevalenza della neoplasia istologica e quella della neoplasia clinicamente manifesta è insita nella biologia della malattia che ne caratterizza una storia naturale ed un'evoluzione ordinariamente lenta. La prognosi della malattia dipende da molti fattori ed in particolare dall'estensione della neoplasia al momento della diagnosi e dall'età del paziente (5). Per evitare una sovradiagnosi ed un conseguente sovratrattamento nei casi di cancro iniziale è stata introdotta la terapia osservazionale: il paziente è seguito clinicamente in modo da individuare in maniera precoce la progressione della malattia e l'insorgenza dei sintomi (6). La terapia osservazionale si basa su due possibili protocolli: la vigile attesa (watchful waiting) e la sorveglianza attiva (active surveillance, AS) (7-10).

DISCUSSIONE

La vigile attesa è stata adottata per decenni in molti pazienti con malattia in fase iniziale e ha lo scopo di seguire la patologia fino alla prima manifestazione dei sintomi. La sua applicazione prevede un ricorso blando ai controlli clinici e non richiede la ripetizione della biopsia prostatica. La procedura terapeutica viene iniziata solo in caso di progressione dei sintomi (11).

La sorveglianza attiva è una strategia emergente che viene adottata per pazienti che presentano una neoplasia in stadio iniziale, per poi essere indirizzati alla terapia radiante o chirurgica in caso di progressione. Lo scopo della AS è quello di ritardare o evitare al paziente cure non necessarie e rinviare eventuali complicanze e probabili effetti collaterali dei vari trattamenti anticancro come incontinenza e disfunzione erettile per l'intervento chirurgico oppure sanguinamento rettale e bruciore urinario in caso di radioterapia (12). Esistono vari strumenti per la valutazione della neoplasia, in particolare il dosaggio del PSA, la TRUS (transrectal ultrasound), l'esplorazione rettale e la biopsia prostatica (13,14). Attualmente i criteri scelti per sottoporre il paziente all'AS sono: PSA <10 ng/ml, densità del PSA <0,2 ng/ml, stadio T1C/T2, Gleason score $\leq 3+3=6$, biopsie positive <20%. In caso di alterazione di tali parametri, e in particolare se il PSA totale è >10 ng/ml, il Gleason >6, le biopsie positive >20%, PSADT <24 mesi (rilevato mediante almeno 3 differenti misurazioni effettuate in un arco di tempo minimo di 6 mesi) il paziente viene indirizzato verso la terapia radiante o chirurgica (15-17). Tuttavia è noto che tra i pazienti con cancro alla prostata in fase iniziale, soltanto una minoranza evolverà verso un cancro che necessita di terapia radicale (18). Al momento attuale gli strumenti diagnostici non sono in grado di evidenziare se un paziente appartiene all'una o all'altra categoria. Inoltre, in alcuni pazienti in AS in segui-

to trattati con prostatectomia radicale non è chiaro se la malattia è insorta dopo l'AS oppure se la diagnosi iniziale era errata (19). Alcuni autori hanno mostrato che una proporzione non trascurabile di pazienti rispondenti ai criteri di AS presenta una malattia aggressiva o localmente avanzata. Secondo questi, infatti, un supporto fondamentale per indirizzare il paziente verso l'AS è l'uso della biopsia (20). In base ai criteri precedentemente esposti il numero di biopsie positive deve essere minore del 20%. Tuttavia è importante anche il numero di biopsie effettuate: la comparazione di diversi studi ha dimostrato che schemi di biopsie con prelievo di 6 o 12 frammenti sono insufficienti per stabilire il rischio del paziente, mentre uno di 21 ha permesso di condurre i pazienti verso la AS o verso la prostatectomia radicale con maggiore affidabilità (21).

CONCLUSIONE

I pazienti candidati a sorveglianza attiva per carcinoma della prostata devono sottoporsi ad un continuo e regolare

monitoraggio. A tale scopo, tra gli strumenti a disposizione oltre all'esplorazione rettale ed al PSA (Antigene Prostatico Specifico) molto importante è la biopsia prostatica che permette di evidenziare l'eventuale upgrading del tumore, in particolare tramite il sistema di classificazione sec. Gleason, che valuta le caratteristiche architettoniche del tessuto neoplastico prelevato. Lo score di Gleason può variare da 2 a 10, con significato clinico ingravescente, ed è dato dalla somma dei due gradi più rappresentati alla biopsia. I pazienti con tumore della prostata a basso rischio di progressione e/o ridotta aspettativa di vita e/o performance status compromesso sono candidabili ad AS dato la bassa probabilità di sviluppare una malattia sintomatica o addirittura morire per tale neoplasia. Pertanto sarebbe necessario stabilire dei criteri atti a selezionare i soggetti più idonei a questo tipo di gestione in quanto molti pazienti non riescono ad aderire alla sorveglianza attiva e spingono per una soluzione chirurgica, in alcuni casi non giustificata.

BIBLIOGRAFIA

1. BOYLE P., SEVERI G., GILES G.G.: The epidemiology of prostate cancer. *Urol. Clin. North Am.* 2003; 30: 209-217.
2. FINNE P., STENMAN U.H., MAATTANEM L., et al.: The Finnish trial of prostate cancer screening: where are we now? *BJU Int.* 2003; 92: 22-26.
3. National Institute for Public Health and the Environment Research for man and environment. <http://www.rivm.nl>. Accessed June 25, 2008.
4. PENSON D.F., McLERRAN D., FENG Z., et al.: 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J. Urol.* 2008; 179: S40-44.
5. STAMEY T.A., FREIHA F.S., McNEAL J.E., et al.: Localized prostate cancer. Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 933-938.
6. LOEB S., CARLSSON S., BRAITHWAITE R.S.: Prostate cancer: modeling the outcomes of prostate cancer screening. *Nat. Rev. Urol.* 2012 Mar 13. [Epub ahead of print].
7. KLOTZ L.: Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8165-8169.
8. PARKER C.: Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 101-106.
9. BRATT O.: Watching the face of Janus – active surveillance as a strategy to reduce overtreatment for localised prostate cancer. *Eur. Urol.* 2006; 50: 410-412.
10. HARDIE C., PARKER C., NORMAN A., et al.: Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int.* 2005; 95: 956-960.
11. MOTTER N., IRANI J.: Active surveillance in prostate cancer: the French protocol. *Prog. Urol.* 2008; 18: F12-16.
12. ALBERTSEN P.C., HANLEY J.A., GLEASON D.F., et al.: Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-980.
13. BERGLUND R.K., MASTERSON T.A., VORA K.C., et al.: Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for active surveillance. *J. Urol.* 2008; 180: 1964-1967, discussion 1967-1968.
14. SCATTONI V., ROSCIGNO M., et al.: Initial extended transrectal prostate biopsy - are more prostate cancers detected with 18 cores than with 12 cores? *J. Urol.* 2008; 179: 1327-1331, discussion 1331.
15. SUARDI N., CAPITANIO U., CHUN F.K., et al.: Currently used criteria for active surveillance in men with low risk prostate cancer: an analysis of pathologic features. *Cancer* 2008; 113: 2068-2072.
16. COOPERBERG M.R., BROERING J.M., KANTOFF P.W., et al.: Contemporary trends in low risk prostate cancer: risk assessment and treatment. *J. Urol.* 2007; 178: 14-19.
17. VAN DER KWAST T., AL DAOUD N., COLLETTE L., et al.: Biopsy diagnosis of intraductal carcinoma is prognostic in intermediate and high risk prostate cancer patients treated by radiotherapy. *Eur. J. Cancer* 2012 Mar 8 [E-pub ahead of print].
18. ROEMELING S., ROOBOL M.J., POSTMA R., et al.: Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur. Urol.* 2006; 50: 475-482.
19. DESCAZEAUD A., RUBIN M., CHEMAMA S., et al.: Saturation biopsy protocol enhances prediction of pt3 and surgical margin status on prostatectomy specimen. *World J. Urol.* 2006; 24: 676-680.
20. VAN DEN BERGH R.C.N., ROEMELING S., ROOBOL M.J., et al.: Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur. Urol.* 2009; 55: 1-8.
21. PLOUSSARD G., XYLINAS E., SALOMON L., et al.: The role of biopsy core number in selecting prostate cancer patients for active surveillance. *Eur. Urol.* 2009; 56: 891-898.