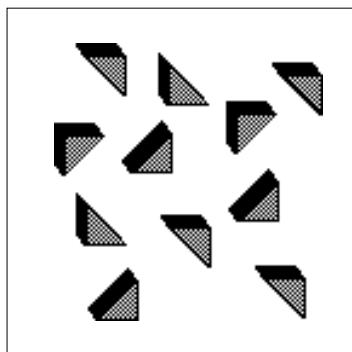


ISSN 0394 3291

# Caleidoscopio



**Enrico Pisani**  
**Emanuele Montanari**  
**Alberto Mandressi**  
**Alberto Trinchieri**  
**Emilio Patelli**

## **Patologie prostatiche**

**29**

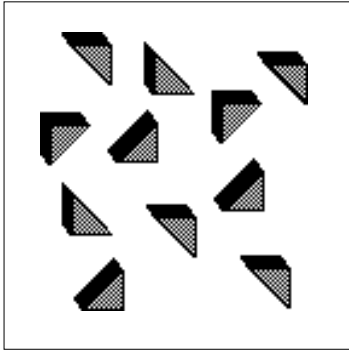
Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

 **MEDICAL  
SYSTEMS S.P.A.**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51  
Stampato a Genova 1990.

# Caleidoscopio



**Enrico Pisani**  
**Emanuele Montanari**  
**Alberto Mandressi**  
**Alberto Trinchieri**  
**Emilio Patelli**

## Patologie prostatiche

Istituto di Urologia  
dell'Università di Milano

29

Direttore Responsabile  
**Sergio Rassu**

 **MEDICAL  
SYSTEMS S.P.A.**

---

Via Rio Torbido, 40 - Genova (Italy) Tel. (010) 80.80.51  
Stampato a Genova 1990.

## Editoriale

L'importanza delle patologie prostatiche viene giustamente sottolineata in questo volume che, dopo una parte introduttiva dedicata agli aspetti anatomici e fisiopatologici ed un importante capitolo sull'approccio diagnostico alla patologia prostatica, analizza le tre più diffuse patologie di questa ghiandola: le prostatiti, l'ipertrofia prostatica benigna (IPB) ed il carcinoma prostatico.

L'incidenza di queste patologie è emblematica: in Italia, l'IPB, interessa il 46% dei soggetti nella fascia di età tra i 50 ed i 60 anni, sale al 69% tra i 61 ed i 70 anni per raggiungere il 78% tra i 71 e gli 80 anni e l'82% oltre gli 80 anni.

Le prostatiti stanno assumendo un ruolo sempre più importante interessando soprattutto una fascia di età parzialmente differente dalla precedente.

Il carcinoma della prostata è una delle più frequenti cause di morte per malattia neoplastica nei paesi occidentali essendo, dopo i 75 anni, la seconda neoplasia dopo quella polmonare.

La mortalità per carcinoma prostatico, nonostante i notevoli progressi registrati nel campo della diagnostica e della terapia, è rimasta quasi invariata e questo perché in oltre la metà dei casi si manifesta quando è in stato avanzato e quindi le possibilità di guarigione sono più basse. Ne consegue l'importanza, evidenziata in questo volume, di una diagnosi precoce e tempestiva.

Questo obiettivo è possibile proprio perché la cellula del tumore prostatico è caratterizzata da una crescita lenta con un tempo di raddoppiamento calcolato intorno ai 50-120 giorni. Ciò significa che devono trascorrere quindici anni circa perché raggiunga il numero di un miliardo di cellule neoplastiche, una dimensione clinicamente dimostrabile di un centimetro cubo ed un grammo di peso.

Gli Autori invitati a preparare questa monografia, come è nostra tradizione, sono di assoluto valore sia nazionale che internazionale.

Il Maestro, il Professor Enrico Pisani, è stato allievo ed assistente del Professor Ulrico Bracci a Firenze per poi diventare Aiuto presso la Clinica Urologica dell'Università di Milano. Dopo aver diretto la Clinica Urologica dell'Università di Sassari è passato alla 2ª Clinica Urologica dell'Università di Milano e dal 1984 dirige l'Istituto di Urologia della stessa Università.

Socio delle principali associazioni urologiche internazionali, è direttore di una tra le più antiche testate urologiche in Italia: l'Archivio Italiano di Urologia Andrologia e Nefrologia.

Il Professor Pisani nel corso della Sua direzione milanese ha dato grande impulso alla didattica coordinando l'attività della Scuola di Specializzazione, ha particolarmente

curato l'aggiornamento promuovendo Incontri e Congressi di carattere urologico, redigendo numerosi testi didattici, divulgativi. Noto la produzione scientifica dell'Istituto da Lui diretto.

Il dottor Emanuele Montanari, laureatosi presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano e specializzatosi in Urologia presso la stessa Facoltà, è titolare di borsa di studio e lavora sin dal 1983 presso l'Istituto di Urologia dell'Università di Milano. Si è interessato di patologia prostatica benigna e neoplastica, di urodinamica, di ecografia diagnostica ed operativa, di litotripsia extracorporea e, più recentemente, di ipertermia prostatica pubblicando e partecipando alla pubblicazione di numerosi lavori scientifici.

Il Professor Alberto Mandressi si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università di Milano e ha conseguito la specializzazione in Urologia presso la stessa Facoltà. Allievo prima del Professor Lasio è attualmente Aiuto corresponsabile sotto la direzione del Professor Pisani e Professore a contratto presso la scuola di Specialità in Urologia del corso di "Tecniche Chirurgiche Urologiche". Ha svolto la Sua attività di ricerca clinica in tutti i maggiori campi afferenti alla Specialità Urologica (Andrologia, Nefrolitiasi, Endoscopia, Neurourologia, Oncologia, Urologia pediatrica, Nefrologia chirurgica). Sono inoltre stati numerosi i corsi di aggiornamento tenuti ed attesi a livello nazionale e notevole l'attività di pubblicazione scientifica.

Il Professor Alberto Trinchieri si è laureato presso la Facoltà di Medicina e Chirurgia dell'Università di Milano. Specializzatosi prima in Urologia e poi in Nefrologia Medica, ha lavorato sempre presso l'Istituto di Urologia della stessa Facoltà prima sotto la direzione del Professor Lasio ed attualmente del Professor Pisani. Dal 1985 è Professore a contratto della Scuola di Specialità in Urologia dell'Università di Milano del corso "Farmacoterapia delle affezioni urologiche". Ha dedicato notevole impegno allo studio della urolitiasi in generale e di quella metabolica in particolare ma anche del vasto campo dei tumori della prostata e della ipertermia pubblicando numerosissimi articoli scientifici.

Il Professor Emilio Patelli, specialista in Urologia ed in Patologie della Riproduzione Umana, è stato allievo prima del Professor Lasio ed attualmente del Professor Pisani. E' Professore a contratto presso la Scuola di specialità in Urologia di Milano del corso "Diagnostica e terapia medica in Andrologia". Si è interessato di patologia andrologica e riproduttiva pubblicando numerosi lavori sull'argomento.

Con queste premesse non potrà non suscitare interesse questa nuova edizione di un volume che tanto successo ha già riscosso.

Sergio Rasso

## Introduzione

Il recente rinnovato interesse della classe medica in genere e degli urologi in particolare nei confronti della ghiandola prostatica nasce da due considerazioni fondamentali.

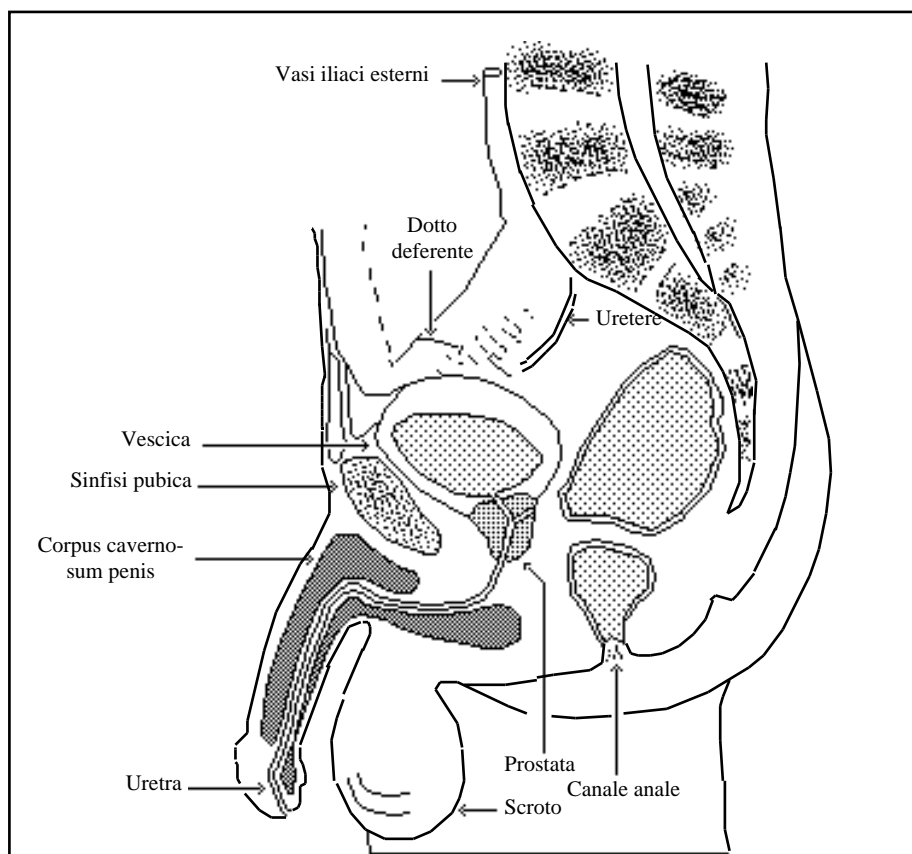
La prima è di natura epidemiologica; infatti sempre più numerose sono le richieste di visita specialistica per problemi inerenti alla patologia prostatica: ciò dipende, in parte, dall'allungamento della vita media e quindi dalla maggiore espressione clinica di problemi quali l'ipertrofia prostatica benigna ed il carcinoma della prostata, ma anche e soprattutto dal fatto che gli anziani dei giorni nostri mal sopportano incoraggiati dai grandi progressi terapeutici dell'urologia, disturbi minzionali un tempo considerati inevitabile, anche se dolorosa, conseguenza dell'età. Inoltre, sempre più numerosi sono i giovani che consultano l'urologo per problemi funzionali o riproduttivi che trovano spesso spiegazione in una patologia prostatica più frequentemente flogistica.

La seconda considerazione riguarda i brillanti, anche se non definitivi, progressi ottenuti nello studio della fisiopatologia della ghiandola prostatica che hanno permesso di gettare nuove e razionali basi interpretative e terapeutiche delle più comuni patologie prostatiche, permettendo al clinico di uscire dall'empirismo terapeutico. Le conoscenze, ottenute spesso in laboratori da endocrinologi e farmacologi, hanno spinto gli urologi a non accontentarsi dei tradizionali mezzi di indagine ed ad impegnarsi, per una sempre migliore definizione del problema clinico, adottando tecniche diagnostiche sempre più raffinate.

## Anatomia funzionale della ghiandola prostatica

La prostata è un organo ghiandolare e fibromuscolare che, circondando la porzione prossimale dell'uretra, è posta al di sotto del collo vescicale ed al davanti del retto da cui è separata dalla fascia di Denonvilliers (Fig. 1).

L'organo ha la forma di una castagna con la base rivolta verso la vescica e l'apice verso il diaframma uro-genitale. Nell'adulto il peso della ghiandola è di 20-25 grammi, il diametro longitudinale è di 30 mm, il trasverso di 40 mm e l'anteroposteriore di 25 mm. La porzione inferiore e posteriore della prostata prende rapporti con l'ampolla rettale

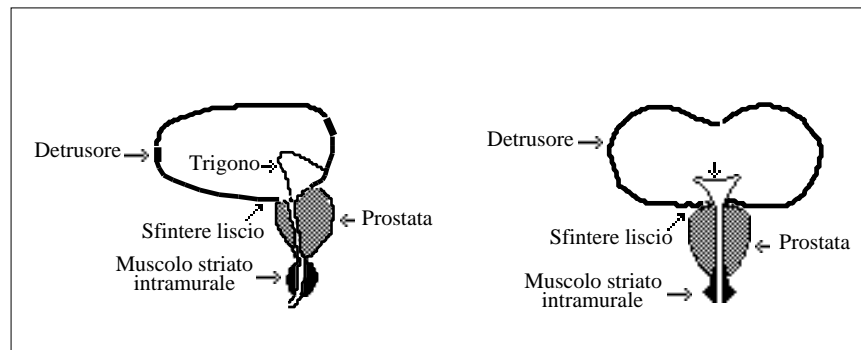


**Figura 1. Sezione sagittale della pelvi maschile che dimostra sede e rapporti della prostata.**

essendo diretta obliquamente in basso ed in avanti, l'esplorazione rettale ne potrà apprezzare quindi la porzione posteriore con l'interposizione della parete intestinale e della aponeurosi di Denonvilliers.

La vascolarizzazione arteriosa e venosa della ghiandola è molto abbondante, la prima è particolarmente sviluppata nel distretto periuretrale, la seconda è raccolta in tortuosi plessi che circondano l'organo ghiandolare. La prostata infine contrae delicati rapporti prossimalmente con lo sfintere uretrale liscio, da cui è rivestita la sua faccia superiore, e distalmente con lo sfintere striato con cui è in continuità tramite il suo apice (Fig. 2).

Dal punto di vista classificativo la prostata è una ghiandola di tipo apocrino tubulare composto, i cui dotti si aprono nell'uretra prostatica nel cui lume, a livello della parete

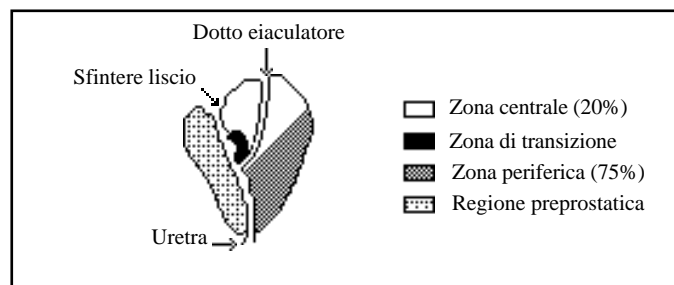


**Figura 2. Rappresentazione schematica dei complessi rapporti tra prostata e sistema sfinteriale volontario ed autonomo.**

posteriore, in corrispondenza di una rilevatezza definita *veru montanum*, sboccano dopo aver attraversato il parenchima ghiandolare, anche i dotti eiaculatori. La ghiandola prostatica entra quindi in intimo rapporto con il sistema vescico-uretrale e con il sistema riproduttivo e va considerata tra gli organi sessuali secondari. Dal punto di vista organizzativo la prostata ricorda un grappolo d'uva (componente ghiandolare) immerso in una gelatina organizzata da tralci fibrosi (stroma). In una situazione simile è difficile riuscire a trovare reperti anatomici che permettano di ipotizzare una architettura ghiandolare. Recentemente da parte di McNeal la ghiandola è stata suddivisa in tre diverse zone dalle quali si ritiene originino differenti patologie (Fig. 3):

-prostata ghiandolare: a sua volta suddivisa in due zone con diversi caratteri istologici:

- a) zona centrale (20% del tessuto ghiandolare) costituito da un gruppo di ghiandole organizzate sul contorno dei dotti eiaculatori. Da questa zona non origina in genere alcuna patologia.
- b) zona periferica (75% del tessuto ghiandolare) costituito da un gruppo di ghiandole



**Figura 3. Suddivisione in zone prostatiche di McNeal.**

i cui dotti sboccano al di sotto del *veru montanum*. E' questa la zona da cui originano in genere i carcinomi.

-regione pre-prostatica: circonda anteriormente l'uretra, rappresenta la più piccola tra le porzioni prostatiche ed entra in intimo rapporto con lo sfintere liscio uretrale. Contiene solo l'1% del tessuto ghiandolare prostatico.

-zona di transizione: è costituita da un piccolo gruppo di ghiandole che rappresenta circa il 5% dell'intera massa ghiandolare sito in prossimità dello sbocco dei dotti eiaculatori dell'uretra prostatica. Da questa zona trae origine l'ipertrofia prostatica benigna.

Queste considerazioni anatomo-istologiche permettono di comprendere molti aspetti clinici della patologia prostatica.

1) Qualsiasi patologia prostatica può comportare disturbi a carico della minzione per la sede della ghiandola al di sotto del collo vescicale o a carico dell'eiaculazione per i rapporti che la ghiandola contrae con l'asse eiaculatorio.

2) Qualsiasi situazione di congestione pelvica, ripercuotendosi sullo sviluppato sistema venoso periprostatico, influenzerà lo stato della ghiandola.

3) Qualsiasi patologia infiammatoria a carico della prostata può interessare, in parte od in toto, l'uretra la cui porzione prossimale attraversa la ghiandola di cui è parte integrante e viceversa.

4) L'imponente vascolarizzazione arteriosa e venosa della ghiandola giustifica le abbondanti ematurie spontanee, in corso di patologia prostatica, o provocate da manovre incongrue sul tratto urogenitale.

5) L'esplorazione rettale, pur rappresentando il cardine fondamentale della semeiotica urologica, non riesce ad esaminare la ghiandola nella sua totalità.

6) I rapporti che la ghiandola contrae con il sistema sfinterico vescico-uretrale spiegano alcuni sintomi rilevabili nelle patologie prostatiche ma soprattutto ricordano che gli interventi sulla prostata sacrificando spesso di necessità lo sfintere liscio, devono, pena la incontinenza urinaria, rispettare lo sfintere striato.



## La prostata come ghiandola esocrina



La prostata, con le vescicole seminali, rappresenta l'organo sessuale secondario più importante nel maschio. Nei mammiferi queste ghiandole esocrine secernono numerosi prodotti il cui ruolo fisiologico resta tuttavia poco noto.

La secrezione prostatico-vescicolare costituisce quantitativamente e qualitativamente la principale porzione del plasma seminale. Molti Autori discutono il ruolo delle secrezioni prostatico-vescicolari nel determinare la fertilità dell'eiaculato, infatti in alcuni animali la fecondazione può avvenire mettendo semplicemente a contatto lo spermatozoo con l'ovocita.

Oltre ad un ruolo nella produzione dell'eiaculato, per la prostata e per le sue secrezioni viene supposta un'importante funzione di barriera nei confronti di agenti patogeni infettanti.

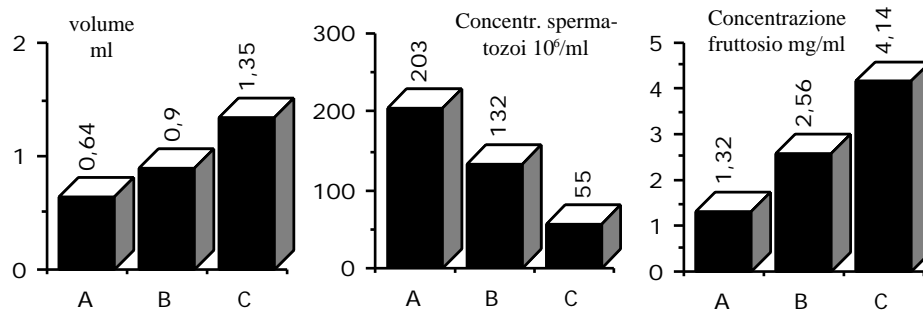
Benché gli organi sessuali secondari, prostata e vescicole seminali, non siano indispensabili per la vita e la fertilità, il loro secreto serve a veicolare, a nutrire ed ad aumentare le possibilità di sopravvivenza degli spermatozoi.

Il volume dell'eiaculato umano è in media di 3 ml, in esso si riconoscono due componenti separabili con la centrifugazione: gli spermatozoi, che occupano un volume pari all'1% ed il plasma seminale (Tab. 1) prodotto dalla secrezione di organi sessuali secondari come epididimo, deferente, vescicole seminali prostata, ghiandole di Cowper e ghiandole di Littre.

	Vescicole seminali	1,5-2 ml	
	Prostata	0,5 ml	
	Ghiandole di Cowper-Littre	0,1-0,2 ml	

**Tabella 1. Contributo quantitativo alla formazione di plasma seminale da parte di diversi organi sessuali secondari.**

In corso di eiaculazione i diversi componenti dell'eiaculato variano a seconda del tempo di raccolta: la prima frazione di eiaculato è ricca di spermatozoi e di secrezioni prostatiche, nelle successive frazioni si osserva un'elevata concentrazione di fruttosio prodotto dalle vescicole seminali (Tab. 2).

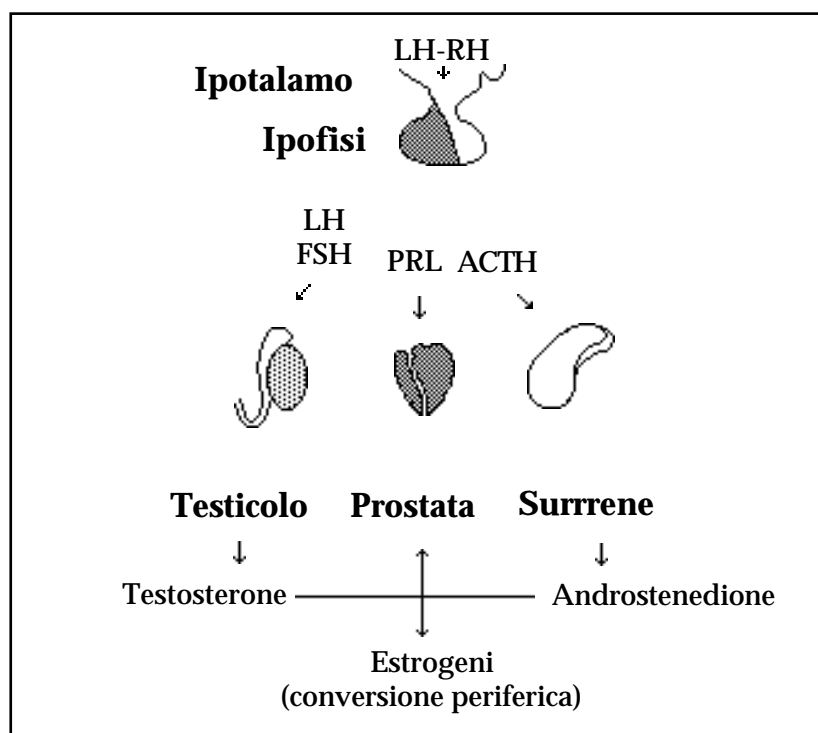


**Tabella 2. Composizione dell'eiaculato umano in tre campionature successive durante l'eiaculazione. (A): 1<sup>a</sup> frazione; (B): 2<sup>a</sup> frazione; (C): 3<sup>a</sup> frazione.**

Rispetto ad altri fluidi umani, il plasma seminale dimostra concentrazioni straordinariamente elevate di potassio, acido citrico, zinco, fruttosio, fosforilcolina, spermina, aminoacidi liberi, prostaglandine ed enzimi come la fosfatasi acida, la diamino-ossidasi, la beta glucuronidasi, la lattico deidrogenasi e l'amilasi. Da quanto si è detto, almeno quantitativamente, la prostata partecipa con un ruolo secondario rispetto alle vescicole seminali al prodotto eiaculatorio. A prova di ciò si consideri che, a seguito dell'intervento di adenomectomia prostatica, il volume dell'eiaculato non diminuisce a causa della resezione di parte del tessuto ghiandolare. L'effetto comunque più vistoso è il fenomeno dell'eiaculazione retrograda dovuta alla resezione del collo vescicale e del suo sfintere liscio che durante l'eiaculazione rappresenta, per così dire, la culatta della camera di scoppio dalla cui integrità l'eiaculato ricava la spinta per proiettarsi all'esterno.

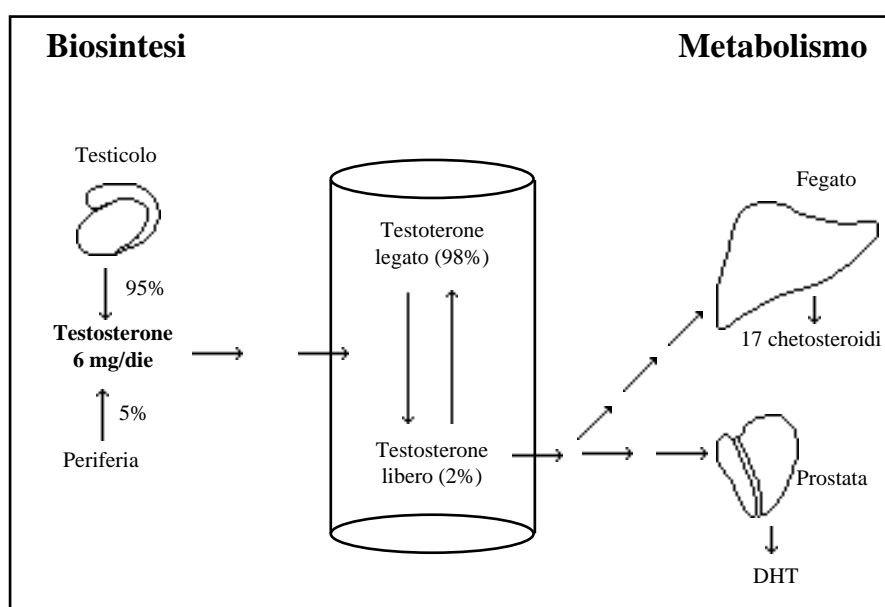
## La prostata come organo endocrino

Non vi è dubbio che la ghiandola prostatica sia sotto stretta influenza ormonale (Fig. 4) ma non esistono prove convincenti che essa si comporti come una ghiandola endocrina. Molto si discute sul tipo di ormoni e sul ruolo da essi svolto nei processi di morfogenesi ed evoluzione della ghiandola. Vi è un generale accordo nel ritenere androgeni ed estrogeni i principali o, per lo meno, gli ormoni meglio conosciuti che influenzano la ghiandola prostatica. Per altri ormoni di natura non steroidea, come ad esempio la prolattina, è supposta ma non dimostrata un'influenza sulla ghiandola. Le principali difficoltà nell'interpretare l'influenza dei diversi ormoni sulla prostata nasce dalla complessità dell'organo formato da due strutture, l'una epiteliale, l'altra stromale che sembrano avere responsività diversa, dalla difficoltà di ottenere un modello sperimentale di prostata sovrapponibile al modello umano e dal complesso embricarsi dell'azione dei diversi ormoni.



**Figura 4. Rapporti endocrini della prostata con gonadi, surrene ed asse ipotalamo-ipofisario.**

-*Androgeni*: nel maschio normale il testosterone circolante è per il 95% di origine testicolare e rappresenta l'androgeno principale prodotto dalle cellule del Leydig stimulate dall'ormone gonadotropo ipofisario. La maggior parte del testosterone circolante è legato a proteine seriche come le albumine e specifiche come la Sex Hormone Binding Globulin (SHBG), prodotta a livello epatico e capace di legare sia il testosterone che gli estrogeni. Solo il 3% del testosterone, non legato alle proteine circolanti, è disponibile per il metabolismo periferico. Anche il surrene partecipa in minima parte alla sintesi di androgeni producendo, sotto stimolo dell'ormone adrenocorticotropo ipofisario, androstenedione e deidroepiandrosterone che vengono convertiti in testosterone e diidrossitestosterone a livello periferico (Fig. 5).



**Figura 5. Produzione, trasporto plasmatico ed il metabolismo del testosterone nel maschio adulto.**

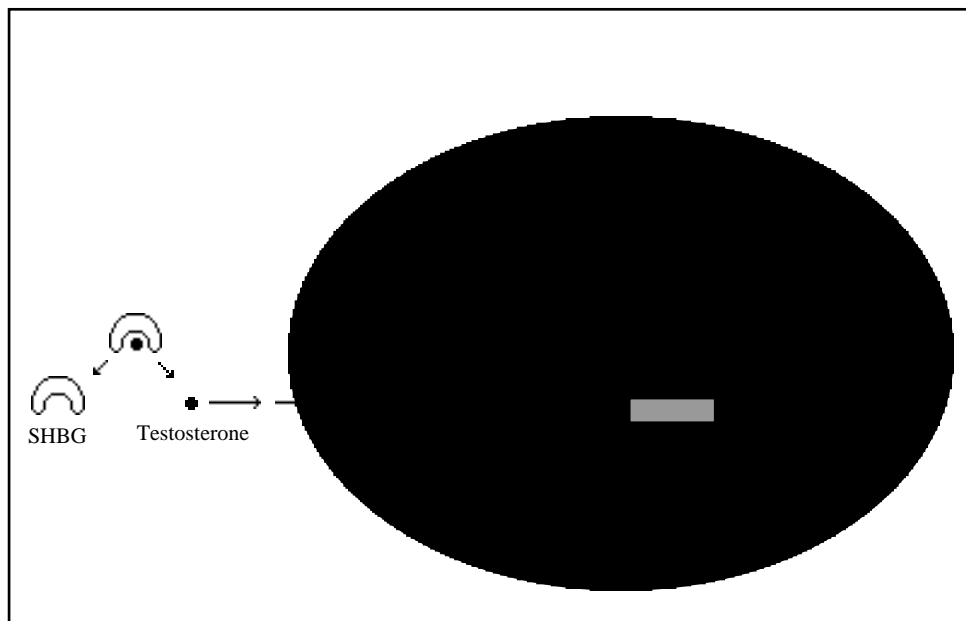
-*Estrogeni*: circa il 75-90% degli estrogeni plasmatici nel giovane adulto derivano dalla conversione periferica di androstenedione e testosterone in estrone ed estradiolo attraverso una reazione di aromatizzazione. Una piccola quota di estrogeni viene prodotta sotto stimolo della gonadotropina ipofisaria FSH dalle cellule del Sertoli a livello testicolare. La sede periferica di aromatizzazione degli androgeni ad estrogeni non è ben nota ma sembra essere il tessuto adiposo.

Secondo alcuni Autori dopo i 50 anni raddoppia il livello plasmatico di estradiolo e tuttavia la quota libera e metabolicamente disponibile non varia per l'aumentare della

SHBG; si osserverebbe inoltre una riduzione della produzione di testosterone con un aumento del rapporto estradiolo libero/testosterone libero.

A livello prostatico è meglio conosciuto il metabolismo androgeno di quanto non sia il metabolismo estrogeno. Il testosterone penetra nella cellula prostatica per diffusione passiva ed il 90% viene irreversibilmente metabolizzato da una 5 $\alpha$ -reduktasi a diidrotestosterone che rappresenta la forma attiva dell'ormone e si lega ad un recettore proteico citoplasmatico. Il complesso DHT-recettore penetra nel nucleo, si lega ad un recettore nucleare specifico a livello cromatinico inducendo la codificazione di mRNA e la sintesi proteica (Fig. 6).

Per ciò che riguarda gli estrogeni è meno definitivo il riconoscimento di recettori prostatici specifici. Alcuni esperimenti condotti su prostata canina dimostrano che gli estrogeni non bloccano la crescita prostatica indotta dagli androgeni esercitando invece un'azione ad essi sinergica. Una possibile ma certamente non unica spiegazione viene dal fatto che gli estrogeni sono capaci di aumentare il numero di recettori androgeni a livello prostatico. Gli estrogeni, inoltre, sarebbero in grado di interferire con il metabolismo androgeno sistemico aumentando la produzione epatica di SHBG ed alterando la porzione di androgeno libero circolante.



**Figura 6. La cellula prostatica come organo bersaglio androgeno. Il testosterone libero entra all'interno della cellula dove, dopo la trasformazione in diidrotestosterone (DHT) ad opera della 5 $\alpha$ -reduktasi si lega al recettore specifico per essere translocato nel nucleo: sito di azione.**

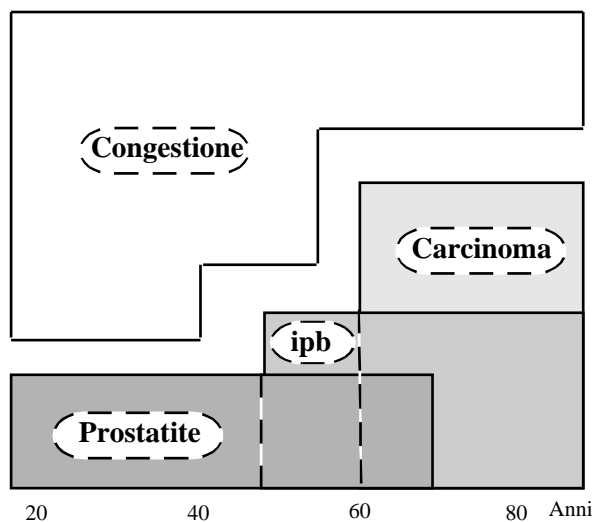
## Epidemiologia delle patologie prostatiche

Sarebbe un errore di valutazione clinica ritenere che la patologia prostatica sia appannaggio esclusivo della 3<sup>a</sup> età. Questa falsa impressione nasce dal considerare solo le due più frequenti e note patologie prostatiche, l'adenoma ed il carcinoma che effettivamente, nella loro fase avanzata e complicata, colpiscono l'uomo dopo la 6<sup>a</sup> -7<sup>a</sup> decade di vita. In realtà, la ghiandola prostatica subisce un aumento volumetrico ed inizia la sua attività secretoria dalla pubertà in avanti ed è proprio da quest'età che possono iniziare a manifestarsi le patologie prostatiche.

Nell'età giovanile prevarranno le patologie infettive legate all'attività ed agli abusi sessuali, ai disordini alimentari e dell'alvo ed alla cattiva igiene di vita (spesso troppo sedentaria) situazione queste che, comportando stasi e congestione pelvica, influenzano in modo notevole la ghiandola prostatica.

Nella mezza età a questi problemi od agli esiti di essi si aggiungono le iniziali trasformazioni dovute all'ipertrofia prostatica benigna la cui storia naturale dura decenni prima di arrivare alla eventuale terapia chirurgica risolutiva.

Nella terza età si osservano i problemi eventualmente complicati dell'ipertrofia prostatica e diventerà clinicamente manifesta la patologia carcinomatosa la cui scoperta in fase iniziale, e quindi in età più giovanile, è oggetto di notevole impegno da parte di tutti gli urologi. Non va dimenticato che le diverse patologie prostatiche possono coesistere e che la congestione della ghiandola dovuta ad abitudini comportamentali e di igiene di vita spesso aggrava o nasconde la patologia ghiandolare coesistente (Fig. 7).



**Figura 7. Patologie prostatiche nelle diverse età.**

# Studio clinico della patologia prostatica

Le attuali metodiche di studio della patologia prostatica tentano di rispondere alla necessità di formulare diagnosi patologiche ed eziologiche quanto più precise possibile per porre corrette indicazioni terapeutiche e prognosi credibili.

## Anamnesi

Resta il momento diagnostico fondamentale. Indirizzano verso una patologia prostatica:

- sintomi minzionali sia di tipo irritativo (pollachiuria, nicturia, urgenza minzionale) che di tipo ostruttivo (difficoltà ad iniziare il mitto, ipovalidità del mitto, sgocciolamento terminale post-minzionale), la presenza di bruciori minzionali e di eventuale ematuria, i pregressi episodi di infezione urinaria, e di ritenzione d'urina;

- disturbi dell'attività sessuale: eiaculazione dolorosa, emospermia, eiaculazione precoce, riduzione della libido, perdite uretrali, ridotta fertilità;

- cause di congestione pelvica come i disturbi dell'alvo, i disordini alimentari, le abitudini sedentarie, l'abitudine a rapporti sessuali prolungati e non conclusi con l'eiaculazione;

- dolore in genere vago soprapubico o riferito in regione perineale.

Il rilevare uno o, più spesso, la combinazione di più di uno di questi sintomi guiderà la diagnosi verso una delle principali patologie prostatiche.

## Esplorazione rettale

E' il primo e fondamentale esame da eseguire; permette di stimare il volume prostatico ed alcuni caratteri morfologici della ghiandola come la superficie, la consistenza, la definizione dei margini, la presenza di aree disomogenee di sospetta natura neoplastica e l'eventuale estensione della neoplasia. L'esplorazione rettale è un esame fondamentale ma non risolutivo, infatti non è in grado di stabilire la natura ostruttiva di qualsiasi patologia prostatica, non sempre distingue tra noduli prostatici benigni e maligni, non riesce ad esplorare se non la porzione posteriore della ghiandola non evidenziando eventuali noduli anteriori od adenomi a sviluppo endovesicale.

## Diagnostica per immagini

Dobbiamo distinguere due tipi di immagine prostatica al fine di una chiara illustrazione del tema:

-*immagine prostatica indiretta*: è l'immagine più familiare fornita dalla posa cistografica dell'urografia in cui la prostata appare come difetto di riempimento del bassofondo vescicale (Fig. 8).

La regolarità del profilo e dell'uretra prostatica, visualizzabile quest'ultima in fase minzionale, possono indirizzare verso la diagnosi (Fig. 9 e 10).



**Figura 8.** Sul bassofondo vescicale si osserva una salienza regolare aggettante nel lume vescicale riferibile ad immagine di minus da adenoma prostatico. La prostata dà di sé, in questo caso, una immagine indiretta. Si segnala la presenza sulla parete laterale sinistra della vescica, di un diverticolo che si presenta come immagine di plus.



**Figura 9.** Cistografia, sul bassofondo vescicale si osserva una salienza irregolare immagine di minus riferibile a carcinoma della prostata.





**Figura 10. Uretrografia minzionale, si osserva irregolarità spiccata del lume dell'uretra prostatica. Carcinoma prostatico.**

L'urografia fornisce un quadro completo della situazione dell'alta e della bassa via urinaria, permettendo la diagnosi di patologie associate (ad esempio tumori uroteliali) o conseguenti alla patologia prostatica in esame (diverticoli vescicali, calcolosi vescicale etc.).

-*Immagine prostatica diretta*: viene fornita da esami più o meno complessi quali l'ecografia, la tomografia assiale computerizzata (TAC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN).

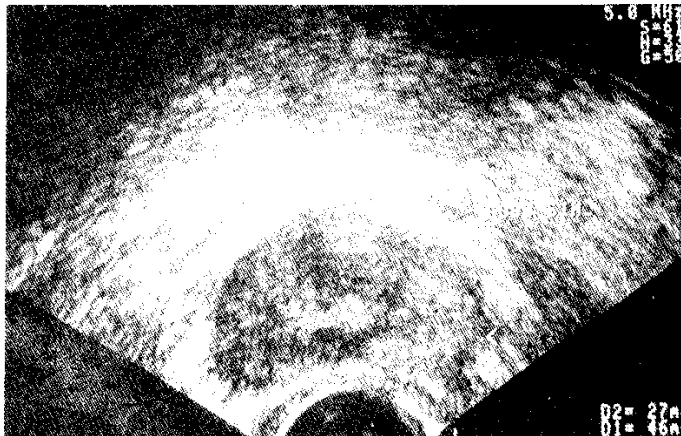
L'ecografia è un esame che può essere eseguito per via sovrapubica trans-vescicale o meglio per via transrettale con scansione trasversale o lineare (Figg. 11, 12, 13).



**Figura 11. Ecografia vescicoprostatica sovrapubica sezione coronale. Immagine diretta della prostata.**



**Figura 12. Ecografia vescico-prostatica sovrapubica sezione sagittale. Immagine diretta della prostata.**



**Figura 13. Ecografia prostatica transrettale. La prostata appare di dimensioni e volume modestamente aumentati. In corrispondenza del lobo sinistro si osserva area disomogenea mista a prevalenza iperecogena. Il margine prostatico sinistro non appare perfettamente definito. Si esegue biopsia. Reperto: carcinoma prostatico.**

Questa metodica permette una rapida definizione delle reali dimensioni della prostata, evidenzia disomogeneità ghiandolari sospette già note o sfuggite per sede o dimensioni alla esplorazione rettale. Come quest'ultima l'ecografia non permette tuttavia una diagnosi di natura istologica e richiede, nel persistere del dubbio sulla natura di una lesione, l'esecuzione di una biopsia che può essere eseguita sotto controllo ecografico. La combinazione di ecografia prostatica transrettale, vescico-prostatica sovrapubica e renale permette in molti casi di ovviare all'esame urografico.

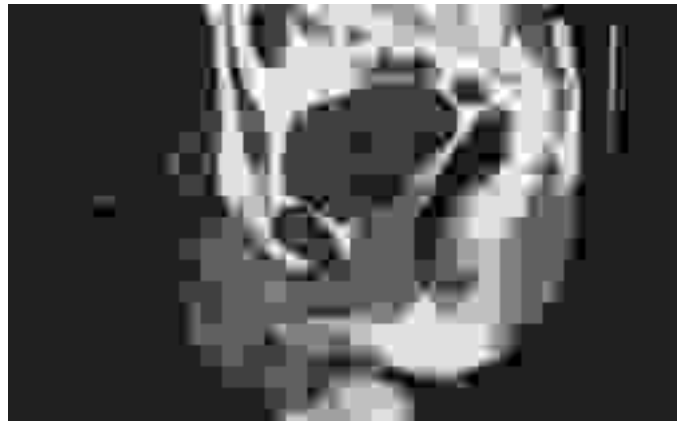
La tomografia assiale computerizzata non offre sostanziali vantaggi in sede diagnostica mentre assume un ruolo fondamentale nel bilancio stadiale del carcinoma prostatico (Fig. 14).

La risonanza magnetica nucleare è una metodica attualmente ancora in fase di studio (Fig. 15).

Le metodiche che forniscono immagini dirette della prostata vengono impiegate soprattutto nella stadiazione della patologia neoplastica poiché forniscono informazioni sull'estensione locale e loco-regionale della neoplasia.



**Figura 14.** Tomografia assiale computerizzata pelvica. La prostata dà di sé un'immagine diretta. La ghiandola, a limiti netti, appare di aspetto omogeneo compresa tra retto e vescica. Risulta ben distinguibile il piano di clivaggio con il retto. Si osserva discreto aggetto in vescica.



**Figura 15.** Risonanza magnetica nucleare pelvica sezione sagittale. La prostata dà di sé un'immagine diretta, ben distinguibile il clivaggio con il retto. La ghiandola non aggetta in vescica.

## Esami ematochimici

Gli esami di funzionalità renale forniscono informazioni sullo stato funzionale del parenchima renale in caso di coinvolgimento dell'alta via urinaria in corso di patologia prostatica.

La *Fosfatasi Acida Prostatica* costituisce il primo ed il più noto marker di patologia prostatica. La Fosfatasi Acida Prostatica (PAP) è una glicoproteina del peso molecolare di 100.000D, composta di due subunità identiche. Dal punto di vista biochimico si tratta di una idrolasi fosforica, isoenzima delle fosfatasi acide, che intervengono ubiquitariamente nella idrolisi dei monoesteri fosforici. Della fosfatasi acida sono noti cinque isoenzimi: l'isoenzima 2 rappresenta la fosfatasi acida prostatica presente in alte concentrazioni a livello delle cellule epiteliali prostatiche. Normalmente l'enzima viene secreto nel lume ghiandolare ed entra a far parte della composizione del plasma seminale; in condizioni patologiche l'inversione del flusso aumenta i livelli plasmatici dell'enzima. Titoli elevati di fosfatasi acida prostatica possono ritrovarsi in patologie extraprostatiche (neoplasia, tromboembolie, infarti etc) ed in patologie prostatiche benigne (iperplasia prostatica benigna, infarto prostatico, prostatite batterica, dopo esplorazione rettale o strumentazione endoscopica, etc). Il dosaggio della PAP plasmatica avviene con metodi tecnicamente diversi caratterizzati da sensibilità e specificità differenti. In linea generale si distinguono due principali metodi di dosaggio: quello enzimatico e quello immunologico. Il più diffuso ed impiegato è senza dubbio quello enzimatico e tra le metodiche del secondo gruppo il dosaggio radioimmunologico (RIA).

Attualmente si ammette che il metodo RIA abbia una sensibilità superiore a quello enzimatico pur possedendo una minor specificità. Per quanto concerne i carcinoma prostatico il valore predittivo positivo del dosaggio PAP-RIA nella popolazione generale è piuttosto basso: un uomo che presenti esplorazione rettale normale e PAP-RIA elevata, non ha rischio aumentato di carcinoma prostatico rispetto ad un uomo con esplorazione rettale normale e PAP-RIA normale. Il valore predittivo della PAP-RIA diventa, viceversa, molto elevato e presenta l'esplorazione rettale sospetta.

L'*Antigene Prostatico Specifico (PSA)* è di recente introduzione nella pratica clinica. Si tratta di una glicoproteina specifica delle cellule epiteliali prostatiche, che si ritrova nel plasma seminale. Dal punto di vista biochimico si tratta di una proteasi il cui substrato è rappresentato dal coagulo delle vescicole seminali. Il PSA è un marker tessuto specifico prostatico ed i suoi valori riscontrabili in patologie non prostatiche sono trascurabili.

Il dosaggio viene fatto con metodo immunologico ELISA o RIA. Valori elevati di PSA si rilevano sia nelle patologie prostatiche benigne che nel carcinoma prostatico. Al PSA si riconosce una notevole sensibilità ed una elevata specificità. Spostando verso valori elevati il cut-off della determinazione aumenterebbe la specificità del test escludendo i falsi positivi da IPB ma diminuirebbe la sensibilità tanto da diagnosticare le neoplasie in fase avanzata e sistemica.

Considerati i limiti diagnostici dei markers prostatici nei confronti del carcinoma, è tuttavia necessario sottolineare la loro importanza, soprattutto quella del PSA, nella

stadiazione e nel follow-up del carcinoma prostatico. Recenti revisioni della letteratura hanno valutato il ruolo dei dosaggi PAP-RIA e PSA-RIA in tre differenti situazioni:

1) nei pazienti affetti da neoplasia prostatica non sottoposti a trattamento si dimostra che il dosaggio del PSA è direttamente proporzionale allo stadio ed al grado della neoplasia e decresce in funzione del volume ablato dopo resezione transuretrale prostatica per neoplasia od adenoma. Una relazione del genere, si identifica, ma in modo meno evidente, anche per la fosfatasi acida prostatica;

2) nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per neoplasia il dosaggio del PSA è fortemente correlato al volume della neoplasia, all'invasione neoplastica linfonodale e delle vescicole seminali. Meno evidente è tale correlazione con la fosfatasi acida. Dopo intervento di prostatectomia per neoplasia, se la procedura è risultata radicale, i valori di PSA si azzerano mentre ciò non avviene per i dosaggi PAP-RIA. Il monitoraggio del PSA risulta perciò un fondamentale mezzo diagnostico nel follow up per valutare la radicalità dell'intervento o la recidiva neoplastica;

3) nei pazienti affetti da neoplasia prostatica in fase sistemica sottoposti a terapia palliativa ormonale, si osserva una drammatica riduzione dei titoli che tendono ad elevarsi quando si realizza un "escape" dalla terapia. Il PSA può essere quindi un utile metodo per distinguere nella popolazione sottoposta a terapia ormonale il gruppo di pazienti "responders".

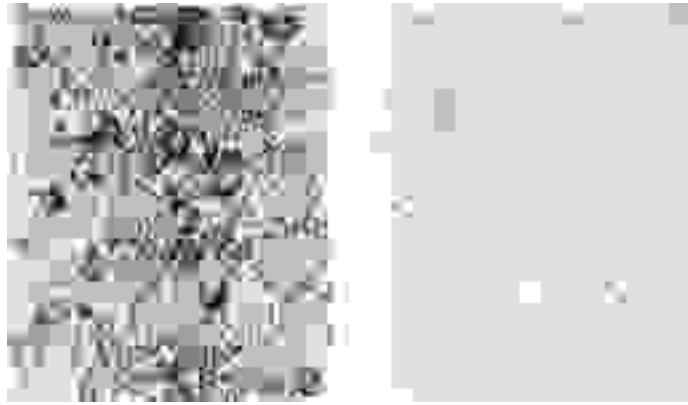
## Esami microbiologici

Gli esami microbiologici che trovano indicazione nella patologia prostatica sono inizialmente l'esame delle urine e l'urinocoltura con antibiogramma che servono per depistare le eventuali complicanze infettive della patologia prostatica.

Si procederà quindi all'esame microscopico del secreto prostatico ottenuto mediante massaggio prostatico. Questo rappresenta un importante componente dell'iter diagnostico nel sospetto di prostatite (Fig. 16).

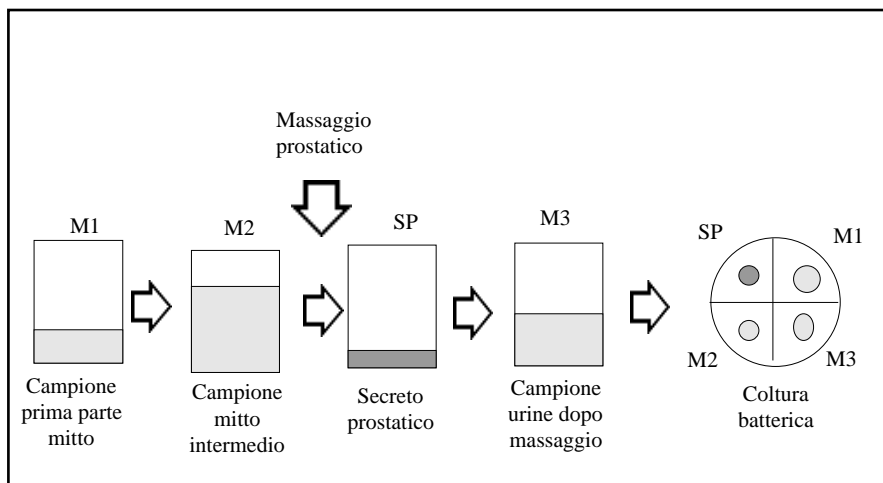
La presenza di leucociti in numero superiore a 10 per campo microscopico ad elevato ingrandimento, di corpi lipidici ovali e di granuli di lecitina depone per uno stato flogistico della ghiandola prostatica.

Il metodo della urinocoltura frazionata secondo Stamey conferma la presenza di una prostatite batterica ed identifica il germe eventualmente responsabile. La tecnica consiste nel raccogliere il primo getto urinario ed un campione mediomidzionale, si esegue un massaggio prostatico, si raccoglie il secreto eventualmente espresso e quindi un campione di urina dopo massaggio. Si procede quindi alla semina dei diversi campioni su terreni di coltura. Se la carica batterica del secreto e delle urine dopo massaggio è superiore a quelle degli altri due campioni ci si troverà di fronte ad una infezione batterica prostatica. Identificato l'agente eziologico si eseguirà l'antibiogramma (Fig. 17). L'esame microscopico e colturale dello sperma (spermiogramma e spermiocoltura) è spesso prescritto in caso di sospetta prostatite ma



**Figura 16. Esame microscopico del secreto prostatico. A destra reperto normale. A sinistra reperto infiammatorio di granulociti neutrofili. Diagnosi: prostatite cronica riacutizzata.**

esso risulta ingannevole nella diagnostica e nella localizzazione della patologia flogistica ed infettiva dell'apparato genitale, infatti il liquido seminale percorre, prima dell'emissione sia l'apparato genitale che parte di quello urinario. Risulta invece utile l'esecuzione di uno spermioγραμμα per valutare l'eventuale influenza di una flogosi



**Figura 17. Urinocolture frazionate secondo Stamey-Meares.**

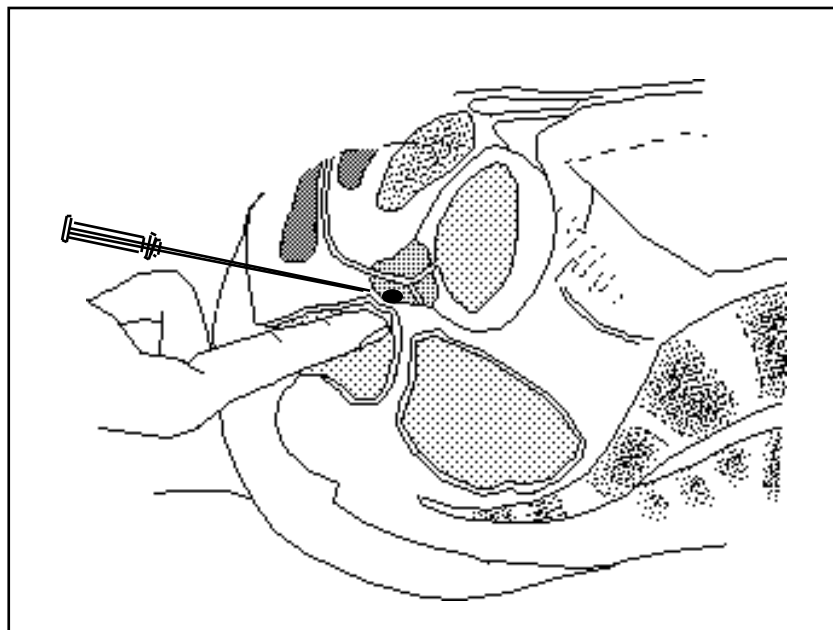
prostatica sulla fertilità.

### **Esame istologico e citologico**

Come detto, non sono disponibili dei markers umorali affidabili della patologia neoplastica né l'esame clinico con l'esplorazione rettale, né la diagnostica per immagini sono in grado di escludere, nel sospetto, la natura neoplastica di una lesione. E' necessario, quindi, al minimo dubbio, ricorrere ad esami istologici o citologici che, oltre a stabilire una diagnosi, permettono di definire il grado della neoplasia consentendo di esprimere un giudizio stadiativo e prognostico di grande importanza. Il prelievo del materiale per l'esame istologico o citologico si ottiene per via trans-uretrale, per via trans-perineale o per via trans-rettale.

La resezione prostatica per via trans-uretrale non garantisce sempre il prelievo del tessuto prostatico nella zona periferica della ghiandola sede, in genere della degenerazione neoplastica.

Il prelievo per via trans-perineale si esegue con un ago biotipico di buon calibro infisso attraverso il perineo previa anestesia locale. L'ago può essere guidato sull'area prostatica sospetta, risparmiando le strutture cavitari vicine, dalla contemporanea esecuzione di una esplorazione rettale (Fig. 18) oppure il decorso dell'ago può esser

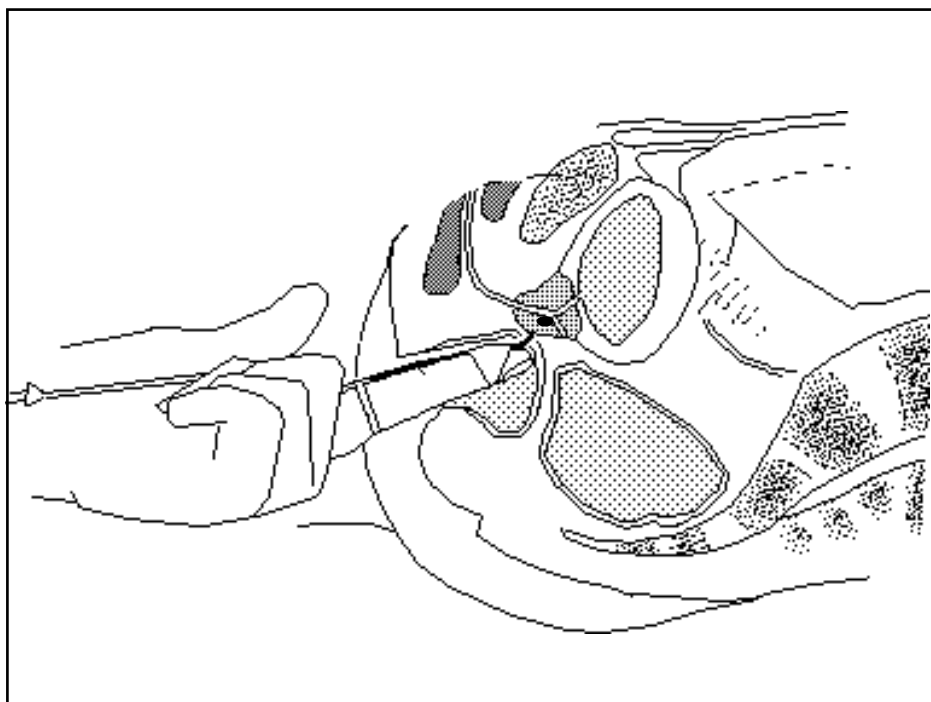


**Figura 18. Biopsia prostatica transperineale guidata dalla contemporanea esplorazione rettale.**

seguito con maggior precisione eseguendo una ecografia trans-rettale.

Nella tecnica che sfrutta la via trans-rettale, un ago di piccolo diametro, montato sul dito esploratore raggiunge, passando attraverso la parete del retto, la prostata (Fig. 19).

La manovra è ben tollerata e può essere ripetuta più volte durante la stessa seduta in punti diversi della ghiandola, è così possibile eseguire un mappaggio della prostata. Questa procedura è estremamente vantaggiosa e permette di stabilire con maggior sicurezza l'estensione locale di una eventuale neoplasia, di controllare in modo relativamente atraumatico aspetti non del tutto convincenti all'esplorazione rettale ed infine di controllare in corso di follow-up di carcinomi prostatici in terapia. La quantità e la qualità del materiale prelevato all'agoaspirazione è in genere soddisfacente. Le tecniche di preparazione del materiale devono essere scrupolosissime. Rispettate queste raccomandazioni, l'affidabilità della metodica, nelle mani di un citologo esperto, è elevata.



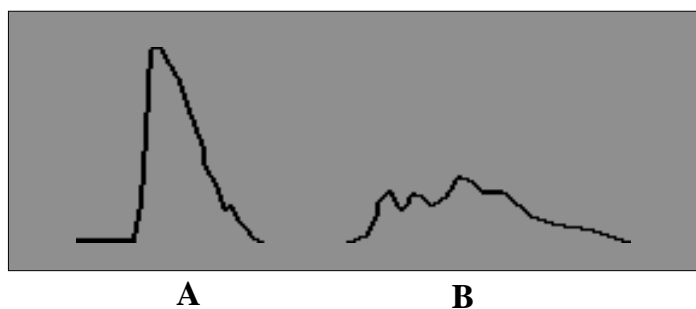
**Figura 19. Citoaspirato con ago sottile della prostata per via transrettale.**



## Esami urodinamici

Gli esami urodinamici rappresentano il versante funzionale della diagnostica delle patologie prostatiche. Come si è detto, la prostata, per la sua sede anatomica, può determinare ostruzione infravesicale al flusso urinario. Gli esami urodinamici si propongono di valutare l'aspetto ostruttivo e la risposta detrusoriale.

La uroflussimetria è l'esame più semplice che valuta e registra la quantità di urina per secondo emessa dall'uretra, i tempi di minzione ed il volume del mito. I valori, riportati su appositi nomogrammi, permettono di stabilire se il soggetto presenti ostruzione al

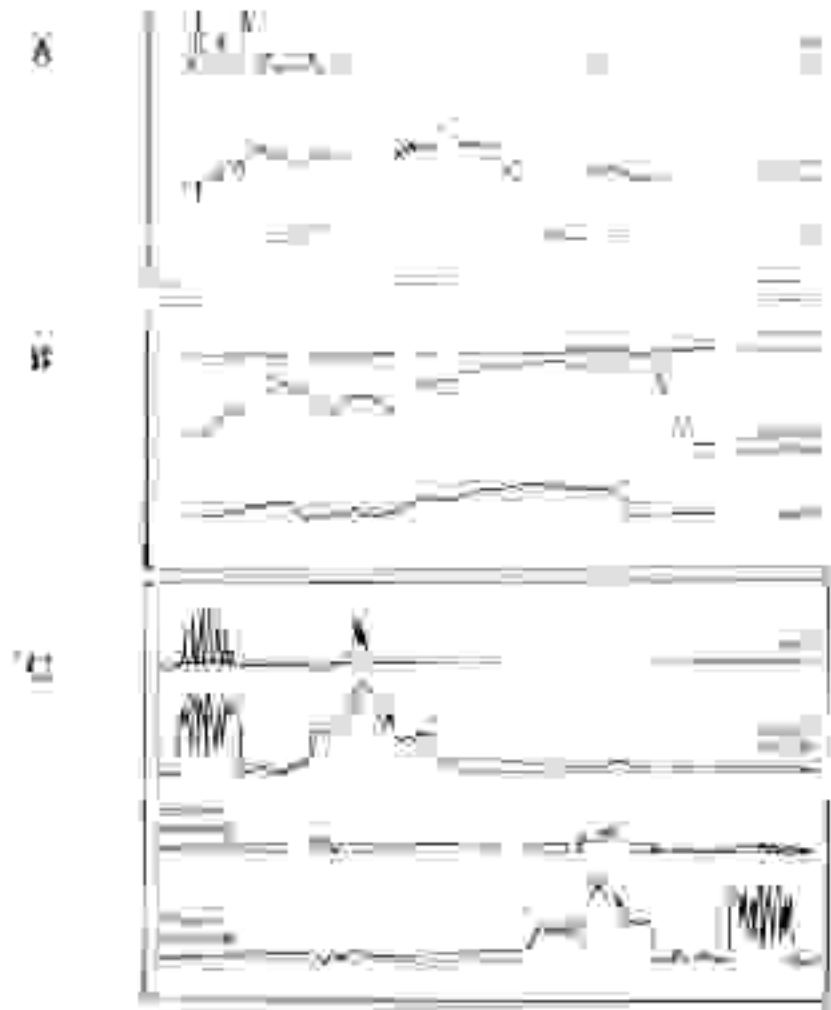


**Figura 20. Uroflussimetria normale (A) e patologica (B).**

flusso urinario (Fig. 20).

Una semplice flussimetria non è in grado di chiarire se il flusso urinario sia ridotto per un difetto del detrusore vescicale o persista normale, pur in presenza di ostruzione, per un aumentato impegno del detrusore che compensa l'ostruzione. L'esame flusso pressione, ovvero la registrazione contemporanea del flusso minzionale e della pressione vescicale (Fig. 21) risulta quindi indicata per distinguere i casi di flusso normale o basso ad elevate pressioni vescicali, situazione questa estremamente dannosa per l'alta via urinaria.

Questa necessariamente sommaria panoramica sulla diagnostica della patologia prostatica anticipa alcuni dei problemi che la ghiandola patologica pone nella clinica e dimostra come possa essere articolato l'approccio ad essi.



**Figura 21. Esempi di valutazioni urodinamiche flusso/pressione. Il flusso è espresso in ml/sec la pressione in cm H<sub>2</sub>O.  $P_{vescicale} = P_{detrusoriale} + P_{addominale}$ .**  
**A) Quadro normale, la minzione avviene con buon flusso e bassa pressione minzionale.**  
**B) Caso di ostruzione, il flusso è ridotto e la pressione detrusoriale è aumentata tentando un compenso.**  
**C) In questo caso il detrusore scompensato lavora a basse pressioni e la minzione avviene grazie all'aumento della pressione addominale.**

## Le prostatiti

La patologia flogistica della ghiandola prostatica è di riscontro frequente nell'attività ambulatoriale medica in genere ed urologica in particolare e presenta non poche difficoltà dal punto di vista diagnostico, terapeutico e prognostico.

Allo scopo di inquadrare correttamente il problema della patologia flogistica prostatica è necessario stabilire che il termine "prostatite" non può che portare ad una diagnosi generica da cui derivano dei risultati terapeutici e prognostici a volte insoddisfacenti.

### Classificazione

Recentemente è stata proposta una classificazione delle prostatiti su rilievi obiettivi quali la presenza di infezione delle vie urinarie, l'aspetto della prostata all'esplorazione rettale, la presenza di leucociti in elevato numero nel secreto prostatico dopo massaggio prostatico, la positività delle colture batteriologiche del secreto.

Vengono così riconosciute due forme principali di flogosi prostatica: la prostatite batterica acuta e cronica e la prostatite abatterica, ed una forma definita prostatodinia che sintomatologicamente, ma non obiettivamente, ricorda le forme flogistiche. Il poter riconoscere diverse forme in una sindrome mal definita come la prostatite permette una terapia efficace ma richiede un rigido approccio protocollare alla patologia (Tab. 3).

Sindrome	I.V.U.	E.R. Ano- mala	Secreto G.B.	Secreto coltura positiva	Flusso urinario ridotto
Prostatite acuta batterica	Si		Si	Si	Si
Prostatite cronica batterica	Si	±	Si	Si	±
Prostatite abatterica	No	±	Si	No	±
Prostatodinia	No	No	No	No	No

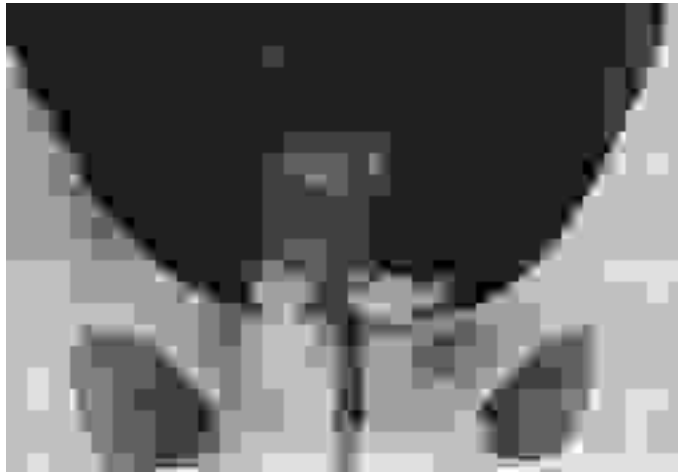
**Tabella 3. Classificazione clinica delle prostatiti.**

## Quadro clinico

La diagnosi di *prostatite acuta batterica* è in genere semplice. L'affezione esordisce con iperpiressia improvvisa accompagnata da brivido, dolore lombare e perineale, comparsa od acutizzazione della sintomatologia irritativa urinaria con gradi variabili di ostruzione al flusso urinario sino alla ritenzione completa. All'esplorazione rettale, che deve essere in questi casi particolarmente delicata, pena l'insorgenza di sepsi, la prostata appare edematosa e vivamente dolente. Non è raro osservare nella prostatite acuta batterica la formazione di ascessi.

La *prostatite cronica batterica* può rappresentare l'evoluzione di una prostatite acuta ma più spesso l'anamnesi risulta negativa per episodi acuti. La caratteristica principale di questa forma è il ricorrere di infezioni urinarie, rare nel maschio prima della 5ª decade di vita, causate sempre dallo stesso patogeno che si annida nel tessuto prostatico. Dal punto di vista clinico l'infezione può essere asintomatica ma più spesso si accompagna a sintomatologia irritativa urinaria ed a sintomatologia algica mal definita in genere all'area pelvica e genitale. Non sono rari i disturbi dell'ejaculazione e l'emospermia. Le alterazioni anatomiche dell'uretra congenite ed acquisite (stenosi, ipospadia, etc) predispongono all'insorgenza della prostatite cronica. Spesso la prostatite cronica batterica si complica con la formazione di calcoli intraprostatici (Fig. 22) che rappresentano un serbatoio di infezione difficilmente raggiungibile e bonificabile dai chemioterapici.

Dal punto di vista eziologico gli agenti responsabili delle infezioni prostatiche acute e croniche sono in genere i batteri gram-negativi che sostengono le infezioni delle vie urinarie e tra questi soprattutto l'*Escherichia Coli*, mentre resta incerto il ruolo dei batteri gram-positivi.



**Figura 22. Radiografia a vuoto dello scavo pelvico: vistosa calcolosi prostatica.**

I batteri accedono al parenchima prostatico per via ascendente lungo l'uretra, per via discendente attraverso il reflusso di urine infette nei dotti prostatici che si aprono nell'uretra posteriore, per estensione diretta o linfatica dal retto, per via ematogena. Queste possibili vie patogenetiche indicano nell'attività sessuale e nei disturbi dell'alvo possibili ed importanti cause di infezione prostatica.

La *prostatite abatterica* è la forma più comune di prostatite. La sintomatologia è variabile e comunque simile a quella descritta per la prostatite cronica batterica. Per quanto riguarda l'eziologia, alcuni ricercatori sostengono il ruolo dei batteri gram-positivi come ad esempio lo *Stafilococco Epidermidis* che altri ritengono semplice commensale del fluido prostatico. recentemente sono stati proposti come agenti eziologici l'*Ureaplasma Urealyticum*, la *Chlamidya Thracomatis* e gli Anaerobi, ma il loro ruolo resta da confermare.

In corso di *prostatodinia* i pazienti lamentano un generico dolore pelvico non sempre relato alla minzione e riferito a perineo, pene, scroto ed uretra. A volte vengono riferiti sintomi minzionali di tipo irritativo od ostruttivo come l'attesa minzionale e l'ipovalidità del mitto. L'esame clinico, gli accertamenti microscopici e microbiologici su urine e secreto prostatico sono negativi. Dal punto di vista eziologico alcuni ritengono che questa situazione dipenda da uno spasmo doloroso della muscolatura perineale, altri da un reflusso urinario intraprostatico, altri ancora ritengono che la situazione origini da disturbi emozionali.

## Sequele della flogosi sulla funzione esocrina prostatica

Nel paziente affetto da prostatite si osservano significative variazioni della funzione secretoria prostatica. Più evidenti nella prostatite cronica batterica. Le alterazioni del plasma seminale potrebbero da un lato giustificare la subfertilità che spesso si osserva nei pazienti affetti da prostatite cronica e dall'altro le difficoltà che incontrano le diverse terapie nel eradicare l'infezione (Tab. 4), dovute alle alterazioni farmacocinetiche intraprostatiche che si vengono a creare.

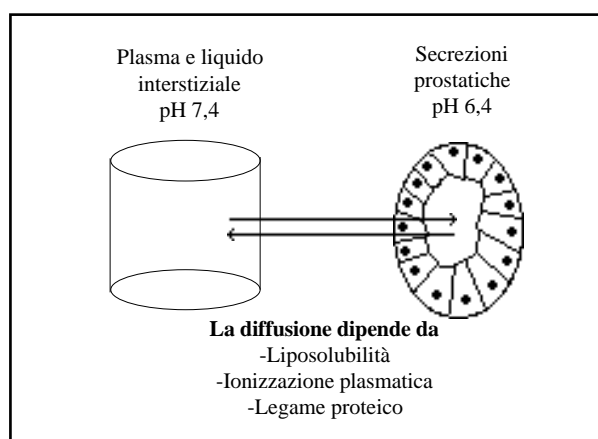
Aumento	Riduzione
*pH	*Peso specifico
*Immunoglobuline (IgA, IgG, IgM)	*Fattore antibatterico prostatico
	*Concentrazione cationi (Mg,Zn,Ca)
	*Acido citrico
	*Spermina
	*Colesterolo
	*Fosfatasi acida, lisozima

**Tabella 4. Alterazioni del fluido prostatico nella prostatite batterica cronica.**

## Terapia

La terapia delle flogosi prostatiche può essere medica o chirurgica.

La *terapia medica* non sempre ottiene risultati soddisfacenti o duraturi. Fondamentalmente in tutte le forme di prostatite sarà la correzione dei fattori predisponenti di congestione pelvica e la regolazione dell'alvo; quando possibile si impiegherà un antibiotico mirato contro l'agente eziologico isolato. Non sempre l'antibiotico scelto su indicazione dell'antibiogramma risulterà efficace perché incapace di penetrare nel tessuto prostatico. La diffusione di un antibiotico dal circolo al tessuto prostatico è influenzata dalla sua liposolubilità e dalle caratteristiche della sua dissociazione ionica. Il farmaco ideale non dovrebbe ionizzare nel sangue, dovrebbe essere liposolubile in forma non ionizzata ed andare incontro a ionizzazione al pH esistente nel liquido prostatico (Fig. 23).



**Figura 23. Fattori plasmatici e tissutali che influenzano la diffusibilità dei farmaci impiegati nella terapia delle prostatiti croniche batteriche.**

I requisiti richiesti al farmaco per le forme croniche non lo sono per le forme flogistiche acute in cui la barriera vascolare prostatica è resa permeabile dai mediatori della flogosi. Le proposte terapeutiche sono numerose e sono alcune possono essere citate (Tab. 5).

Per ciò che riguarda la prostatodinia si sconsiglia, come è ovvio, qualsiasi forma di terapia antibiotica, mentre sembra avere qualche efficacia una terapia, combinata o meno, con - bloccanti, impiegati come rilascianti del collo vescicale, e benzodiazepine, impiegate come miorilassanti della muscolatura perineale.

La *terapia chirurgica*, con la resezione transuretrale di tessuto prostatico, trova indicazione nei casi di prostatite batterica cronica con calcolosi infetta che non possa essere risolta dalla terapia medica e nello svuotamento degli ascessi intraprostatici che possono tuttavia essere risolti anche con puntura transperineale.

	Provvedimenti generali	Terapia
Prostatite acuta	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Idratazione</li> <li>*Analgesci</li> <li>*Riposo</li> <li>*Lassativi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Sulfametossazolo 800 mg + Trimethoprim 160 mg b.i.d. per 30 gg</li> <li>*Cefalosporine III generazione + Tobramicina e.v. 100 mg x 2</li> </ul>
Prostatite cronica batterica	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Correzione alterazione dell'alvo</li> <li>*Antiflogistici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Sulfametossazolo 800 mg + Trimethoprim 160 mg b.i.d. per 30-120 gg</li> <li>*Terapie alternative: Carbenicillina, eritromicina, minociclina, doxiciclina.</li> <li>*La terapia antibiotica spesso non risolve l'infezione che può essere dominata sintomaticamente con basse dosi di sulfametossazolo + trimethoprim o nitrofurantoina in forma continua e per lunghi periodi.</li> </ul>
Prostatite cronica abatterica	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Rassicurare il paziente</li> <li>*Incoraggiare l'attività fisica e sessuale</li> <li>*Ridurre l'assunzione di alcool e spezie</li> <li>*Antiflogistici</li> <li>*Correzione alterazioni dell'alvo</li> <li>*Anticolinergici (?)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>*Minociclina 100mg/die oppure</li> <li>*Josamicina 500 mg b.i.d. per 14-28 gg.</li> <li>Se la terapia non ottiene risultati, è improbabile li ottengano altre terapie antibiotiche.</li> </ul>

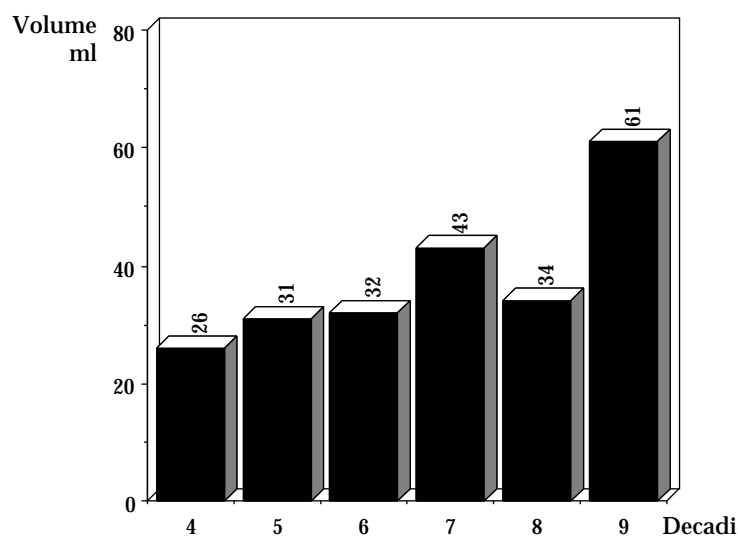
**Tabella 5. Terapia delle prostatiti batteriche ed abatteriche.**

## Ipertrofia prostatica benigna ( I.P.B.)

L'aumento di volume della prostata viene indifferentemente indicato con termine di ipertrofia prostatica od adenoma prostatico. Entrambi i termini non identificano la realtà anatomo-patologica del problema in quanto all'aumento di volume della ghiandola contribuisce sia un aumento delle dimensioni degli elementi tessutali (ipertrofia) che un aumento del numero degli elementi tessutali prostatici (iperplasia). Tali processi riguardano sia la componente ghiandolare (adenoma), che quella muscolare liscia (leiomioma), che quella stromale (fibroma). Nella sua forma completa la I.P.B. sarebbe meglio definito fibroadenoleiomioma prostatico.

### Epidemiologia

La prostata aumenta lentamente di volume dalla nascita fino alla pubertà quando si osserva un rapido incremento di volume che prosegue fino alla terza decade di vita; in seguito il volume resta pressoché invariato fino ai 45 anni. A partire da questa età la prostata può andare incontro ad una fase di lenta involuzione verso l'atrofia oppure, più frequentemente, sviluppare processi di ipertrofia ed iperplasia degli elementi tessutali costituenti, aumentando progressivamente di volume (Fig. 24).

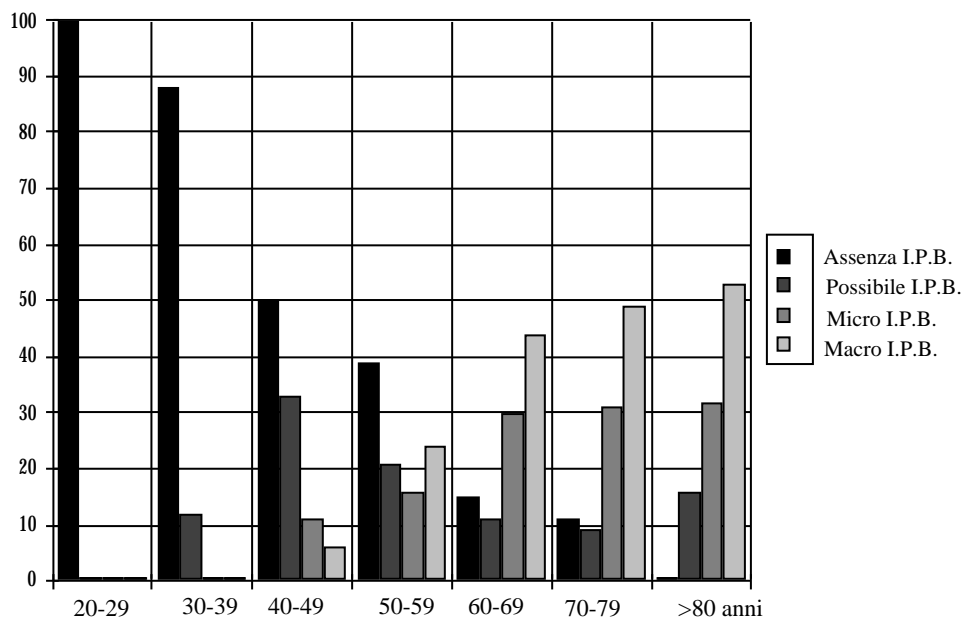


**Figura 24.** Volume prostatico valutato per via ecografica transrettale (ecografo Comibison 320 Kretz) nelle diverse fasce di età.



La frequenza della IPB aumenta con l'età così che nella 8ª decade di vita, come risulta da rilievi autoptici, praticamente la totalità delle prostate esaminate presenta gradi variabili macroscopici o microscopici di IPB (Tab. 6).

Una così elevata incidenza sembra definire la IPB, più che una patologia, un processo evolutivo legato all'invecchiamento al quale non corrisponde una altrettanto elevata incidenza clinica dei fenomeni ostruttivi minzionali che indicano l'intervento chirurgico: così un uomo di 40 anni che sopravviva fino ad 80 anni ha 10 probabilità su 100 di dover affrontare l'intervento chirurgico. Certamente più diffusi, ma difficilmente valutabili dal punto di vista epidemiologico, i sintomi irritativi minzionali legati alla IPB.



**Tabella 6. Incidenza istologica (%) di I.P.B. nelle diverse decadi di età: studio autoptico.**

## **Storia naturale**

L'IPB secondo l'ipotesi morfogenetica di McNeal inizia nella zona periuretrale e di transizione della ghiandola prostatica fino dalla 5<sup>a</sup> decade di vita con la formazione di noduli a prevalenza stromale o ghiandolare. Tali noduli non dimostrano una attività proliferativa sino alla 8<sup>a</sup> decade e l'aumento di volume ghiandolare prima di questa età dipende da un diffuso aumento della porzione extra-nodulare delle zone periuretrale e di transizione.

Dopo l'8<sup>a</sup> decade si assiste ad un drammatico aumento dei noduli ghiandolari, generalmente prevalenti nella zona di transizione, e la prostata aumenta di volume sviluppando i cosiddetti lobi laterali; si osservano in questi casi IPB di grande volume non necessariamente ostruenti. La proliferazione di noduli periuretrali determina un aumento di volume più contenuto con sviluppo prevalente della IPB verso il pavimento vescicale, con formazione del cosiddetto "lobo medio". Sono questi i casi delle IPB di piccolo volume generalmente ostruenti il flusso minzionale.

## **Eziopatogenesi**

L'eziopatogenesi dell'IPB rappresenta un problema da molto tempo e da molti indagato, ma ancora non risolto. Ciò di cui si è certi è che la IPB per realizzarsi richiede la presenza dei testicoli e l'età avanzata. Queste premesse fanno ritenere la IPB una risposta della prostata ad un alterato equilibrio endocrino sulla natura del quale si discute. Ad esempio si è notato che la IPB non insorge nei soggetti castrati prima della pubertà ma si discute sul ruolo della orchietomia nella IPB già costituita: alcuni Autori hanno osservato dopo orchietomia una regressione prevalente a livello della componente ghiandolare ed insignificante a livello della componente stromale concludendo che l'epitelio prostatico sembra essere influenzato dagli ormoni gonadici più di quanto non lo sia lo stroma ghiandolare. Diverse teorie vengono proposte e discusse.

Secondo alcuni Autori il contenuto di diidrotestosterone (DHT) nella prostata ipertrofica risulterebbe 3-4 volte superiore al normale e ciò sarebbe relato ad un parallelo aumento nel tessuto ipertrofico-iperplastico dell'attività dell'enzima 5- $\alpha$ -reduktasi che metabolizza a DHT il testosterone plasmatico. Il DHT rappresenterebbe la principale spinta iperplasiogena nella eziopatogenesi della IPB. Altri autorevoli ricercatori non hanno confermato l'aumento del DHT nel tessuto prostatico ipertrofico iperplastico (Tab. 7).

Altri Autori ritengono, sulla scorta di risultati ottenuti nel cane, che gli estrogeni possano giocare un importante ruolo nella eziopatogenesi dell'IPB agendo in sinergismo con gli androgeni. Nel cane, infatti, la somministrazione di androstenediolo ed estradiolo è in grado di ottenere un notevole aumento del volume prostatico non

Autori	Modalità di prelievo		DHT ng/g tessuto $\pm$ SD	
	Normale	I.P.B.	Normale	I.P.B.
Siiteri-Wilson '70	Autopsia	Chirurgia	1.3 $\pm$ 0.5	6.0 $\pm$ 1.0
Geller et al. '76	Autopsia	Chirurgia	2,1 $\pm$ 0.3	5.6 $\pm$ 0.9
Hammond '78	Autopsia	Chirurgia	1.3 $\pm$ 0.3	5.5 $\pm$ 0.5
Meikle et al. '78	Autopsia	Chirurgia	1.3 $\pm$ 0.6	4.0 $\pm$ 1.9
Kreig et al. '79	Autopsia	Chirurgia	1.6 $\pm$ 1.0	4.5 $\pm$ 1.4
Walsh et al. '83	Chirurgia	Chirurgia	5.1 $\pm$ 0.4	5.0 $\pm$ 0.4
	Autopsia	Autopsia	0.7 $\pm$ 0.1	1.0 $\pm$ 0.2

**Tabella 7. Dati in letteratura sul contenuto in DHT di prostata normale ed ipertrofica (I.P.B.).**

ottenibile con la somministrazione di solo DHT; si dimostra la presenza di recettore prostatico per l'estrogeno e si osserva dopo trattamento con l'estrogeno un aumento della concentrazione del recettore androgeno. Nell'uomo si dimostra una lenta e progressiva caduta della concentrazione plasmatica di testosterone con l'invecchiamento e, pur non osservandosi un parallelo aumento della concentrazione estrogenica, si riduce il rapporto androgeni/estrogeni. Tale modificazione si realizza, comunque dopo l'insorgenza della IPB, inoltre nella prostata umana è controversa la dimostrazione di recettori per gli estrogeni.

Altri Autori, ancora, considerano la IPB il risultato di una interazione tra epitelio e stroma prostatico. Nel periodo embrionale il mesenchima del seno urogenitale, sotto stimolo androgeno, indurrebbe la proliferazione duttale prostatica. Il recupero o la mancata soppressione di questa capacità stromale potrebbe essere alla base dell'insorgenza dell'IPB.

## Quadro clinico

L'IPB può risultare, dal punto di vista clinico, assolutamente asintomatica rappresentando così solo una entità anatomo-patologica.

Più spesso la IPB, per lo meno in fase iniziale, si esprime con sintomatologia di tipo irritativo minzionale sostenuta dalla instabilità detrusoriale, cioè dalla contrazione "anarchica" del muscolo vescicale al di fuori del ciclo minzionale. Tale attività asincrona e continua del detrusore determina un lavoro eccessivo per il muscolo che assume un aspetto "ipertrofico": i fasci muscolari della parete vescicale sollevando la mucosa ad essi sovrapposta danno il caratteristico aspetto vescicale intracavitario a celle e colonne. In generale le turbe minzionali irritative hanno un andamento alterno subendo

fasi di miglioramento o peggioramento relate in genere alle situazioni di congestione pelvica.

Alla fase irritativa può conseguire nel volgere degli anni una fase ostruttiva a cui il detrusore vescicale risponde con un tentativo di compenso che, a seconda dei casi, può essere più o meno efficace nel superamento dell'ostruzione cervico-prostatica. In qualsiasi momento dell'evoluzione clinica dell'IPB possono osservarsi complicanze quali l'ematuria e l'emospermia. La complicanza più frequente è la ritenzione incompleta cronica d'urina cioè il permanere in vescica di residuo post-minzionale che apre la strada a complicanze quali l'infezione urinaria e la calcolosi vescicale. La complicanza più drammatica, per l'imponenza della sintomatologia è la ritenzione completa acuta d'urina che può verificarsi spesso a ciel sereno per il realizzarsi di un infarto intraparenchimale prostatico, a seguito di un episodio flogistico acuto a carico della prostata o per un aumento repentino dell'attività simpatica, situazioni queste che determinano un aumento delle già elevate resistenze cervico-uretrali.

Il sovraccarico imposto dall'ostruzione cervico-prostatica al detrusore vescicale può determinare la formazione di diverticoli vescicali e la compromissione dell'alta via escretrice con ureteroidronefrosi ed insufficienza renale cronica. Il coincidere dell'ostruzione cervico-prostatica e dell'esaurimento funzionale del detrusore può concretarsi nella ritenzione cronica completa d'urina che si manifesta con distensione vescicale ed iscuria paradossa, cioè con pseudoincontinenza urinaria da rigurgito, spesso erroneamente interpretata come minzione spontanea.

L'iter diagnostico di questa condizione e delle sue complicanze richiede una impostazione razionale del problema (Fig. 25).

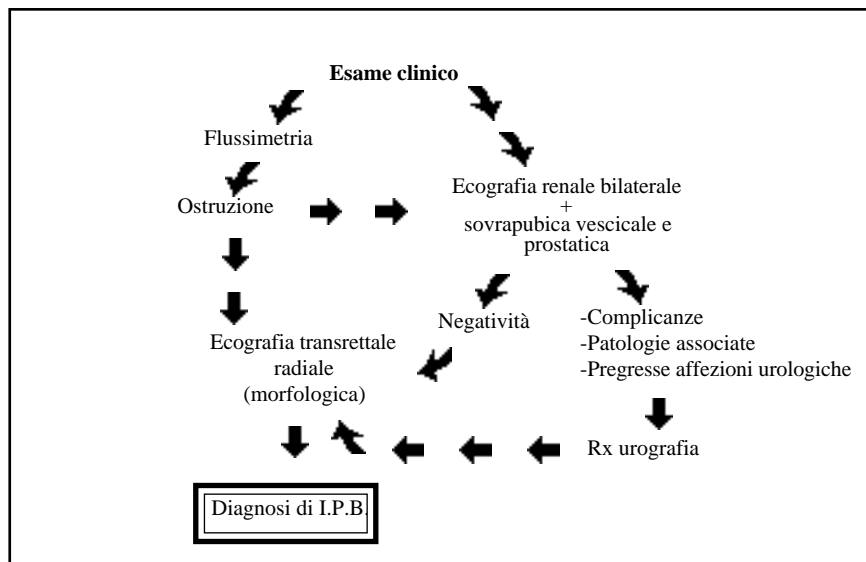


Figura 25. Iter diagnostico nella I.P.B.

## Terapia

Va chiarito che l'IPB ostruttiva trova la sua soluzione terapeutica definitiva nell'intervento chirurgico soprattutto se sono presenti complicanze a livello vescicale o dell'alta via urinaria. Nella fase irritativa la terapia medica si propone di dominare i sintomi minzionali permettendo la pianificazione dell'intervento chirurgico da eseguire quando e se ritenuto necessario.

La *terapia medica* rappresenta un argomento di grande attualità ed è molto dibattuto. Le incertezze patogenetiche a proposito della IPB non consentono un approccio univoco. Ai provvedimenti generali dietetico-igienici che si prefiggono di ridurre la congestione pelvica, vengono associate terapie mediche più o meno empiriche, la cui efficacia è difficile valutare considerata l'alternanza di periodi, spesso lunghi, di miglioramento e peggioramento tipici della storia naturale della malattia.

Come è logico supporre dalle ipotesi patogenetiche, le terapie mediche impiegate sono state di tipo endocrino (estrogeni, androgeni, progestinici, antiandrogeni, antiandrogeni+antiestrogeni, antagonisti della prolattina) ed hanno ottenuto effetti discreti sulla sintomatologia soggettiva ma modesti sulla obiettività ostruttiva, il tutto al costo di effetti collaterali spesso importanti su libido, apparato circolatorio, etc.

Nuovi estratti vegetali di recente impiego ottengono buoni risultati sulla sintomatologia soggettiva e, pur non influenzando l'obiettività, non sembrano presentare effetti collaterali di rilievo.

Più recentemente è stato introdotto in uso clinico un farmaco, la Mepartricina, la cui farmacodinamica non è del tutto chiarita e che tuttavia offre il vantaggio di essere il primo "farmaco della ipertrofia prostatica a formula nota", per il quale è ipotizzabile un più diretto studio dei meccanismi ed una più precisa definizione dei dosaggi di impiego.

La *terapia chirurgica* consiste nell'intervento di adenomectomia per via chirurgica o endoscopica e rappresenta, per le migliorate acquisizioni tecniche ed assistenziali pre, intra e post-operatorie, una procedura sicura ed affidabile.

Cadono quindi molte delle controindicazioni che condannavano in passato i pazienti in condizioni generali scadenti al catetere a permanenza o ad una improbabile e spesso rischiosa terapia medica.

Resta aperta la discussione sulla scelta della via, chirurgica od endoscopica, da seguire. Tale scelta dipende in parte dalle attitudini di ciascun chirurgo ma soprattutto da indicazioni logiche non rispettando le quali si corrono spesso rischi sproporzionati all'entità del problema chirurgico (Tab. 8).

Sequela comune all'intervento di adenomectomia è, per motivi di aggressione chirurgica, la lesione del collo vescicale e quindi dello sfintere liscio uretrale; ciò spiega la elevata frequenza di eiaculazione retrograda che si osserva nei pazienti operati e che rappresenta l'unica sequela a carico della sfera sessuale conseguente alla procedura chirurgica. La necessaria soppressione della funzione sfinterica autonoma giustifica l'estrema attenzione dei chirurghi alla conservazione dello sfintere striato distale che

<p style="text-align: center;"><b>Indicazione endoscopica</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*Lobo medio prostatico</li><li>*Sclerosi del collo</li><li>*I.P.B. di volume piccolo medio</li></ul> <p style="text-align: center;"><b>Indicazione chirurgica</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>*I.P.B. di grosso volume</li><li>*Presenza di diverticoli vescicali</li><li>*Calcolosi vescicale non trattabile per via endoscopica</li><li>*Stenosi uretrale che impedisca l'accesso transuretrale agli strumenti endoscopici</li></ul>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Tabella 8. Indicazioni all'intervento chirurgico a cielo aperto ed alla resezione transuretrale dell'I.P.B. ostruente o complicata.**

resta unica garanzia contro l'incontinenza, complicanza quest'ultima per altro molto rara degli interventi di adenomectomia.

## Carcinoma prostatico

Il carcinoma prostatico costituisce un problema di grande attualità sia per le caratteristiche epidemiologiche che per i numerosi interrogativi diagnostici, prognostici e terapeutici che propone.

Prima di affrontare i diversi aspetti della patologia conviene descrivere le diverse forme di carcinoma prostatico nelle quali clinico ed anatomico-patologico possono imbattonsi.

Il carcinoma manifesto è la neoplasia epiteliale maligna che dà segno di sé clinicamente.

Il carcinoma incidentale è una neoplasia, invasiva, che viene riconosciuta istologicamente a seguito di una procedura chirurgica (adenomectomia, resezione prostatica transuretrale) attuata per una patologia prostatica supposta benigna. In questi casi l'esplorazione rettale è negativa, la fosfatasi acida non è aumentata e non vi è evidenza di metastasi.

Il carcinoma latente è una neoplasia epiteliale maligna invasiva che viene scoperta mediante esame istologico in corso di riscontro autoptico, senza che vi siano state manifestazioni neoplastiche in vita.

Con il termine di carcinoma occulto si descrivono quei carcinomi prostatici che si manifestano clinicamente con metastasi a distanza senza che la sede primitiva della neoplasia sia nota.

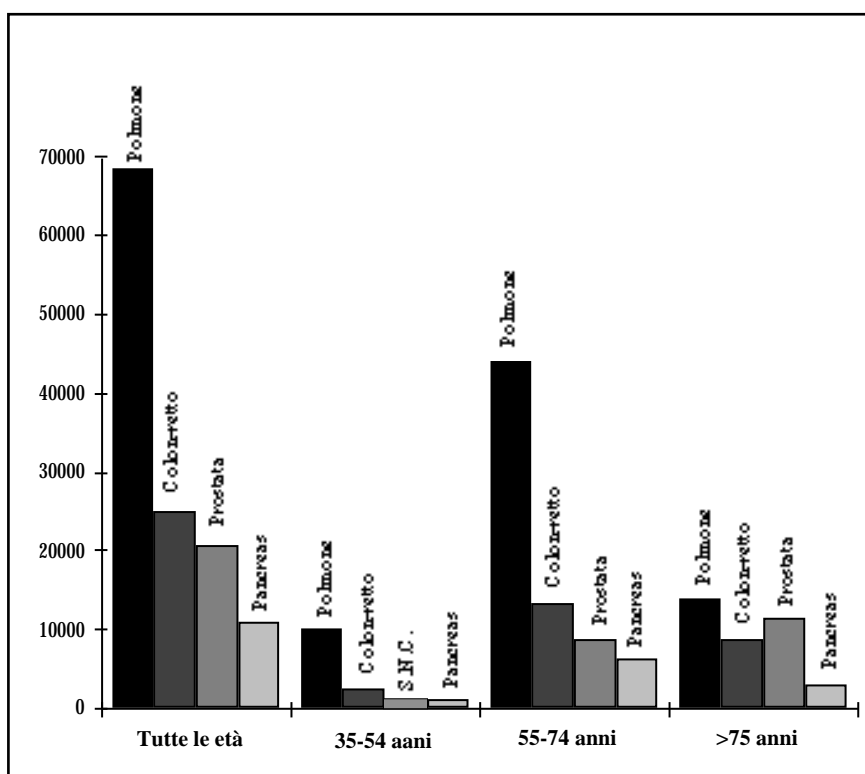
## Epidemiologia

Il carcinoma della prostata è molto più frequente dopo i 50 anni ed un uomo su quattro, dopo tale età ne risulta portatore. In Italia vengono diagnosticati 19.000 nuovi casi all'anno, ma i dati sulla frequenza di questa neoplasia possono essere falsati dal fatto che, almeno in una elevata percentuale di casi, il tumore può rimanere latente per molti anni e non dare segno di sé in vita. L'incidenza autoptica del carcinoma prostatico è notevolmente elevata e varia dal 17 al 46% a seconda dei diversi Autori.

Il carcinoma prostatico, nelle nazioni progredite rappresenta la seconda neoplasia per incidenza dopo il carcinoma polmonare nella popolazione maschile al di sopra dei 50 anni. L'incidenza è certamente correlata all'età: infatti focolai di carcinoma latente si ritrovano nel 15/45% dei reperti autoptici al di sopra dei 50 anni e nel 70% di quelli al di sopra degli 80 anni. Per ciò che attiene al carcinoma incidentale esso si osserva nel 20% circa dei casi di adomectomia o resezione transuretrale per IPB.

In generale si ritiene che l'incidenza della neoplasia abbia subito un aumento reale negli ultimi decenni anche se taluni autori attribuiscono tale incremento ad un più

accurato approccio diagnostico. La mortalità per carcinoma prostatico, il numero cioè di decessi per neoplasia prostatica sui 100.000 individui per anno risulta essere in Italia di circa il 4%. Si crede che solo 1/3 dei carcinomi prostatici divenga clinicamente manifesto: questa esigua espressività clinica, confrontata con l'elevata incidenza della neoplasia, porta il carcinoma prostatico ad essere negli U.S.A. la 3ª causa di morte neoplastica tra i 55 ed i 74 anni dopo il carcinoma polmonare e del colon retto e la 2ª causa dopo i 75 anni (Tab. 9).

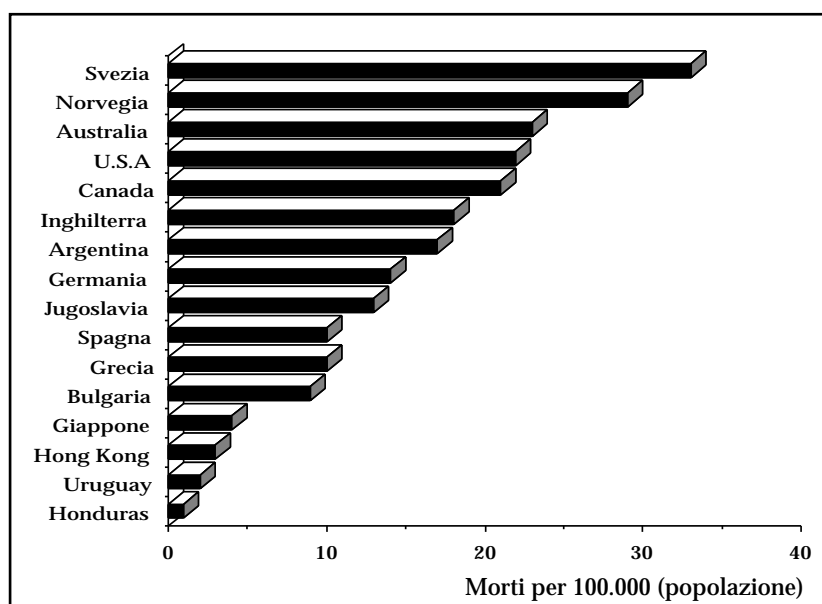


**Tabella 9. Mortalità per tumore comprese tutte le età, tra 35-54 anni, tra 55-74 anni e dopo i 75 anni per cancro (sono riportate le prime quattro cause per fascia di età) nella popolazione maschile U.S.A.**



## Eziologia

Come per altre neoplasie i fattori causali restano sconosciuti. Esiste una correlazione certa con: età, etnia (bianchi>neri>orientali) (Fig. 26), fattori ambientali, concentrazione di testosterone plasmatico ed una correlazione possibile con frequente attività sessuale, pregresse malattie a trasmissione sessuale, esposizione al cadmio. Non sembra esistere correlazione con: status socio-economico, occupazione, fumo, alcool, ed ipertrofia prostatica benigna.



**Figura 26.** Mortalità per carcinoma prostatico nei diversi paesi.

## Quadro clinico

Generalmente la sintomatologia d'esordio del carcinoma prostatico è estremamente aspecifica e genericamente riferibile ad ostruzione cervico prostatica mal differenziabile, alla sola anamnesi, da quella dovuta alla ipertrofia prostatica benigna spesso coesistente. E' molto frequente osservare pazienti che si presentano in fase avanzata loco regionale o sistemica: non sono quindi rare le anurie escretorie per infiltrazione del trigono vescicale e degli ureteri, le metastasi a distanza polmonari, epatiche o più spesso

ossee che producono sindromi algiche spesso misconosciute. Non è infine eccezionale dover focalizzare la propria attenzione sulla prostata dopo aver ritrovato e confermato biotpicamente metastasi a distanza che indichino nella prostata l'origine certa o probabile della neoplasia.

## Diagnosi e stadiazione

L'esplorazione rettale resta il più semplice metodo clinico diagnostico nel carcinoma della prostata. La sensibilità del metodo, cioè l'indice di valutazione percentuale di quanti tra i portatori di malattia risultano positivi alla metodica, varia dal 50 al 92%. La specificità dell'esplorazione rettale, la percentuale cioè dei falsi positivi si aggira intorno al 50%.

Questi limiti diagnostici nascono dalla impossibilità per il dito esploratore di evidenziare le neoplasie incidentali e dalla difficoltà incontrata nel porre diagnosi differenziale tra lesioni prostatiche benigne che alterino contorni e consistenza della ghiandola (ad esempio calcolosi prostatica, prostatite cronica) e neoplasia prostatica. Naturalmente sensibilità e specificità della metodica aumentano quanto più la malattia è avanzata: sono questi i casi in cui attualmente, purtroppo, si pone più spesso diagnosi di carcinoma prostatico.

Nel tentativo di porre diagnosi più precoce si associano, alla esplorazione rettale, nuove metodiche tra le quali l'ecografia transrettale risulta essere la più importante. Essa è infatti in grado di meglio definire un reperto palpatorio sospetto aggiungendo elementi importanti per ciò che riguarda l'estensione della neoplasia ed il suo sconfinamento capsulare in zone difficili od impossibili da raggiungere con il dito esploratore.

All'ecografia spetterebbe il ruolo di porre diagnosi differenziale tra lesione prostatica benigna e maligna e di evidenziare le lesioni neoplastiche in fase iniziale subclinica che



**Figura 27. Ecografia prostatica transrettale. A destra la linea bianca delimita la ghiandola prostatica, in seno alla quale è riconoscibile un'area iperecogena di origine neoplastica inscritta nel cerchio sull'ecotomogramma di sinistra. Si riconoscono aree ipoecogene diffuse di origine neoplastica come confermato da biopsia. Carcinoma prostatico T<sub>3</sub>.**

possono presentarsi come aree ecograficamente disomogenee ipo, iperecogene o miste (Fig. 27). La conferma anatomico-patologica, nel sospetto di carcinoma prostatico, è necessario ed irrinunciabile complemento delle metodiche morfologiche. Per diagnosi di carcinoma prostatico richiede quindi un approccio protocollare rigido tanto più complesso quanto più precoce è l'obiettivo diagnostico.

Altro problema di non semplice soluzione è la stadiazione della neoplasia prostatica. Attualmente sono proposti due sistemi stadiativi (Tab. 10 e Fig. 28).

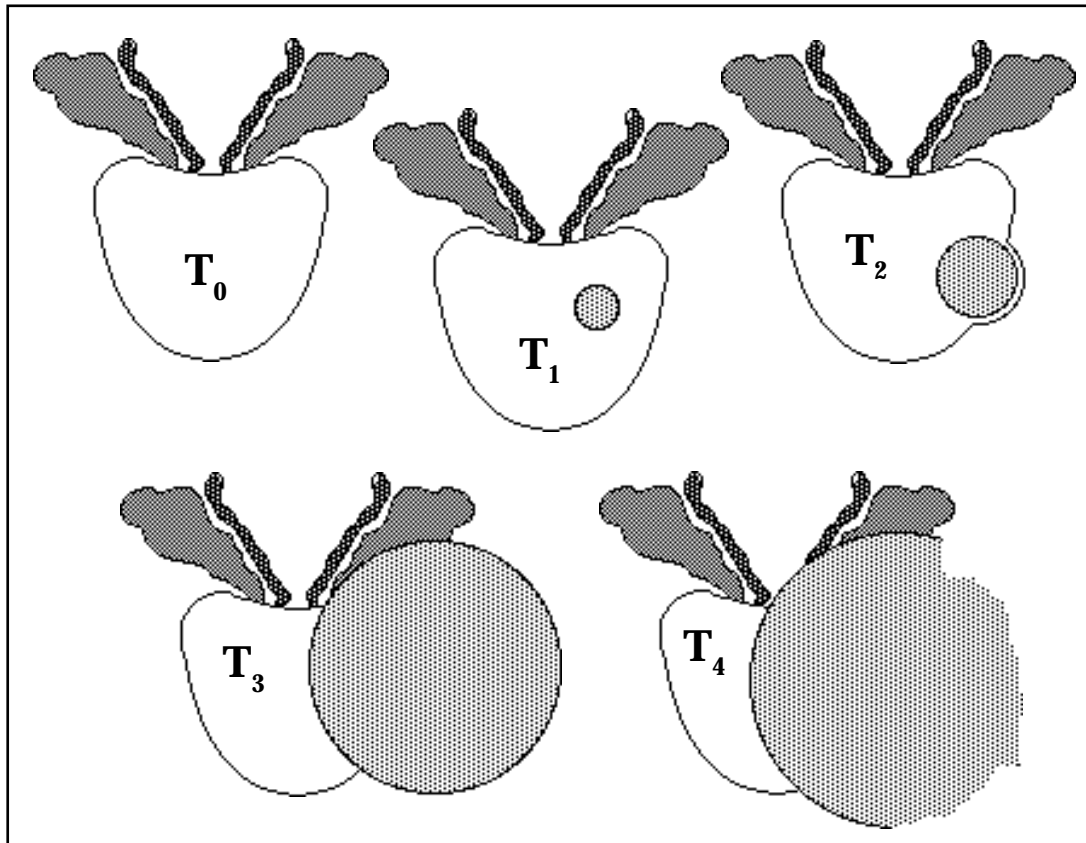
Alla definizione dello stadio neoplastico si giunge applicando un preciso protocollo che prevede l'esecuzione di: esplorazione rettale, ecotomografia vescicoprostatica sovrapubica, transrettale e renale, urografia, TAC, linfografia pelvica, telerradiografia toracica, ecografia epatica, scintigrafia ossea, completata da eventuali stratigrafie ossee nel sospetto di metastasi, determinazioni ematochimiche (fosfatasi acida, acida prostatica, alcalina, antigene prostatico specifico -PSA-, etc.)

La precisione nel definire lo stadio della neoplasia, evitando soprattutto sottostadiazioni, risulta essere fondamentale dal punto di vista pratico per la scelta terapeutica più idonea e dal punto di vista teorico per la possibilità di confronto dei risultati su ampie casistiche.

Le metodiche stadiative risultano sufficientemente accurate nella definizione dell'estensione locale della malattia neoplastica. Il punto debole dell'iter stadiativo è

Stadio	T.N.M.
<b>A:</b> tumore scoperto casualmente - <b>A1:</b> tumore focale - <b>A2:</b> tumore diffuso	<b>T0:</b> tumore non palpabile
<b>B:</b> tumore limitato alla prostata - <b>B1:</b> piccolo nodulo - <b>B2:</b> grande nodulo	<b>T1-T2:</b> tumore intracapsulare - <b>T1:</b> tumore circondato da ghiandola normale - <b>T2:</b> tumore deformante il contorno ghiandolare
<b>C:</b> tumore localizzato alla regione prostatica - <b>C1:</b> non esteso alle vescicole seminali - <b>C2:</b> esteso alle vescicole seminali	<b>T3:</b> tumore oltre la capsula e/o interessante le vescicole seminali  <b>T4:</b> tumore extracapsulare fisso o infiltrante le strutture circostanti
<b>D:</b> metastasi - <b>D1:</b> metastasi linfonodali - <b>D2:</b> metastasi linfonodali, ossee e parti molli	Metastasi - <b>N1-N2:</b> linfonodali regionali - <b>M1:</b> osso, parti molli, linfonodi iuxta regionali

**Tabella 10. Corrispondenza tra classificazione AUCSS e T.N.M. per la stadiazione del carcinoma della prostata.**



**Figura 28. Stadiazione del carcinoma prostatico. Estensione locale secondo il sistema stadiativo T.N.M.**

certamente la definizione dell'estensione linfonodale della malattia, infatti né la linfografia né la tomografia assiale computerizzata sono in grado di chiarire da sole o congiunte il coinvolgimento delle stazioni linfonodali pelviche presacrali, otturatorie, ipogastriche ed iliache. L'agoaspirato linfonodale sotto guida fluoroscopica dei linfonodi sospetti alla linfografia pelvica risolve solo parzialmente le lacune diagnostiche. Diversi metodi di grading citologico, istologico o citoistologico eseguiti su prelievi biopsici prostatici, permettono di definire la potenziale malignità biologica della neoplasia.

Il grado risulta correlato a sopravvivenza e risposta alla terapia ormonale. Infine, quanto meno è differenziata la neoplasia tanto più frequente è il coinvolgimento linfonodale.

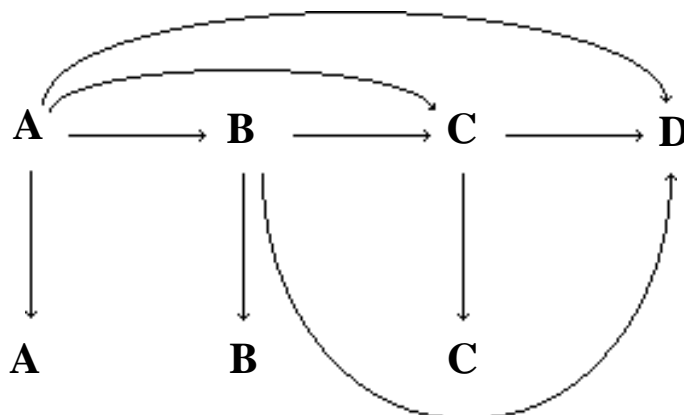
La linfoadenectomia di staging resta l'unico metodo affidabile di stadiazione in

previsione di un intervento chirurgico oncologicamente radicale, ma rappresenta un intervento non banale dal punto di vista tecnico e biologico la cui indicazione deve essere attentamente valutata. L'importanza e le insidie proposte dal coinvolgimento linfonodale nel carcinoma prostatico sono illustrate nella tabella 11 e spiegano le difficoltà che si incontrano nella valutazione della storia naturale della neoplasia.

Stadio clinico	Metastasi linfonodali (%)
A <sub>1</sub>	0
A <sub>2</sub>	35.7
B <sub>1</sub>	7-12
B <sub>2</sub>	30-62
C	50-85
D <sub>1</sub>	100

**Tabella 11. Incidenza di metastasi linfonodali in relazione allo stadio del carcinoma prostatico.**

Secondo la classificazione di Withmore l'evoluzione del carcinoma prostatico può riconoscere quattro stadi, il passaggio dall'uno all'altro dei quali non è necessariamente né lento né sequenziale. Così, da uno stadio A rigorosamente intraprostatico si può passare allo stadio C loco-regionale o D sistemico, senza il passaggio intermedio per lo stadio B di nodulo prostatico clinicamente rilevabile (Fig. 29).



**Figura 29. Possibile progressione per stadi del carcinoma prostatico secondo Withmore.**

## Terapia

Le indicazioni e le scelte terapeutiche in tema di carcinoma prostatico rappresentano argomento di vivacissima discussione. La scarsa omogeneità delle casistiche, dovuta più spesso a criteri protocollari differenti, non ha permesso revisioni attendibili ed i nuovi protocolli, pur se molto promettenti, non garantiscono periodi di follow-up sufficientemente lunghi. Il problema forse più importante è rappresentato dal carcinoma incidentale che pone il dilemma di quando e come intervenire. Infatti resta incerta la spontanea evoluzione che la neoplasia avrebbe avuto se non fosse stata scoperta soprattutto in relazione alla situazione biologica dell'individuo. Sarebbe fondamentale poter esprimere in questi casi, un giudizio sull'atteggiamento aggressivo o meno della neoplasia, obiettivo questo che per il carcinoma prostatico non è sempre ottenibile ma che le nuove tecniche di citogenetica sembrano poter meglio chiarire.

L'indicazione alle diverse scelte terapeutiche dipende strettamente dallo stadio della neoplasia. Possiamo distinguere due fondamentali indirizzi terapeutici a seconda che la malattia risulti localizzata alla prostata ovvero sia sconfinata dalla ghiandola e divenuta sistemica.

### Terapia della malattia localizzata

La terapia della malattia localizzata comprende la terapia chirurgica radicale, la radioterapia interstiziale e la radioterapia transcutanea.

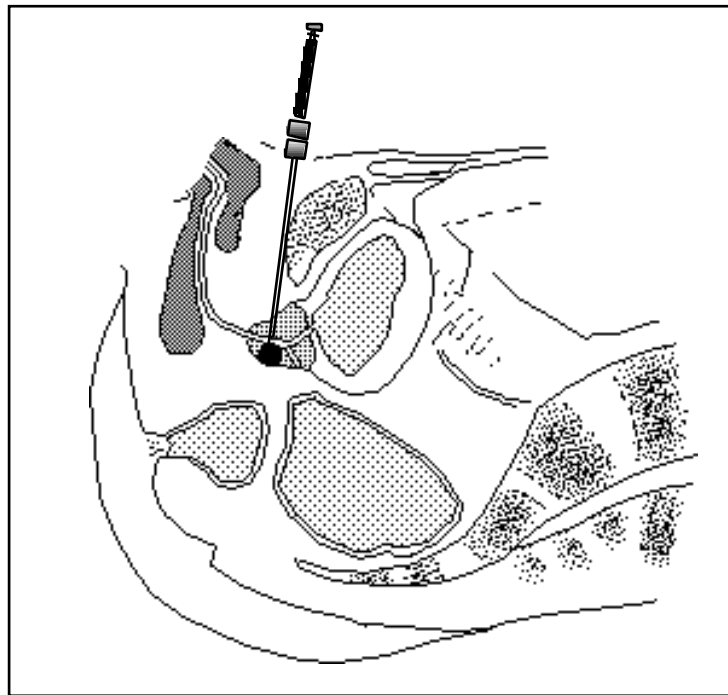
La *terapia chirurgica radicale*, ovvero la prostatectomia radicale, rappresenta l'intervento che offre le più ampie garanzie di guarigione definitiva a patto che il tumore sia rigorosamente intraprostatico. Fondamentale, prima di intraprendere un atto chirurgico di tale peso, è la corretta stadiazione della neoplasia e la valutazione del bilancio biologico costo/beneficio. Il primo obiettivo si realizza eseguendo la linfadenectomia di staging, intervento aggressivo e non privo di complicanze. La linfadenectomia viene eseguita prima della prostatectomia ed eventualmente la indica. Avendo a disposizione la possibilità di eseguire una affidabile lettura istologica al congelatore, alla linfadenectomia potrà seguire, durante la stessa seduta operatoria, la prostatectomia radicale. Capita più spesso che i due interventi debbano essere eseguiti in sedute chirurgiche successive.

Sequela dell'ablazione chirurgica radicale della prostata sono in una minor percentuale dei casi l'incontinenza urinaria e molto più spesso l'impotenza, anche se sono descritte tecniche che, risparmiando la funzione sessuale, amplierebbero l'indicazione all'intervento, esse non sono ritenute radicali dal punto di vista oncologico da parte di tutti gli Autori.

Considerazioni del tutto differenti richiede l'intervento palliativo disostruttivo che si

rende necessario nei casi di carcinoma prostatico in fase sistemica che determina ritenzione completa d'urina o comunque gravi disturbi dello svuotamento vescicale. In questi casi si procede ad ampia ma palliativa resezione del tessuto neoplastico per via transuretrale.

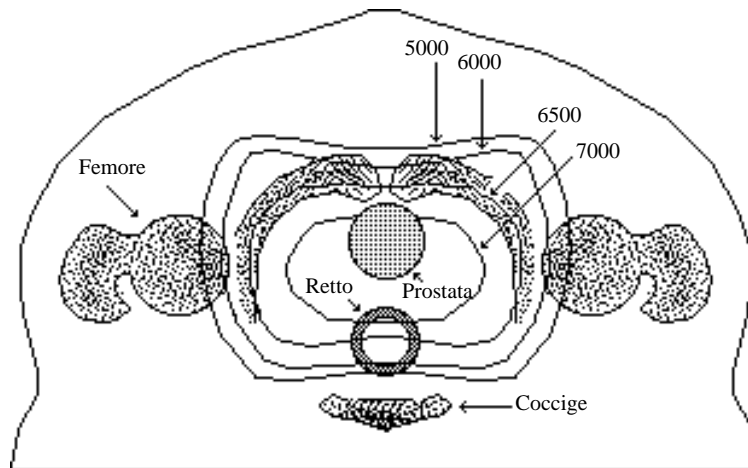
La radioterapia interstiziale prevede, dopo accurata stadiazione e linfadenectomia di staging che abbia accertato lo stato intraprostatico della neoplasia, l'infissione di semi radioattivi di  $I^{125}$  nel tessuto neoplastico prostatico secondo un piano radioterapico accuratamente calcolato (Fig. 30).



**Figura 30. Radioterapia interstiziale del carcinoma prostatico. Tecnica di infissione retropubica dei semi di  $I^{125}$ .**

Questo tipo di scelta terapeutica consente di fornire una irradiazione continua con radiazioni ad efficacia biologica elevata ed a bassa dose senza interferire sulla funzione urinaria e sessuale. L'infissione di semi radioattivi avviene per via transperineale, transvescicale o retropubica. La selezione dei pazienti deve essere accuratissima.

La radioterapia transcutanea, rispetto alla radioterapia interstiziale, permette una maggiore duttilità di impiego ma non garantisce una altrettanto precisa focalizzazione. Impiegando acceleratori lineari ad alta definizione ed a elevata energia si erogano infatti 7000 rad alla prostata e 6000 rad a retto e vescica contro i 14000 rad, 6000 rad e 7000 rad erogabili rispettivamente a prostata, retto e vescica con la plesioterapia (Fig. 31).



**Figura 31. Piano di irradiazione nella radioterapia transcutanea del carcinoma della prostata.**

La radioterapia transcutanea permette di estendere le indicazioni terapeutiche anche al carcinoma prostatico sconfinato dalla ghiandola. Così alcuni Autori propongono l'irradiazione pelvica quando i linfonodi siano sicuramente o verosimilmente coinvolti. Recentemente è stata proposta l'irradiazione delle metastasi ossee isolate e sintomatiche.

Complicanze della radioterapia possono essere, durante la terapia, la diarrea, la pollachiuria ed il tenesmo rettale e vescicale e non sono eccezionali proctiti e cistiti anche gravi. L'impotenza si manifesta, come sequela, nel 30% dei casi.

## Terapia della malattia sistemica

La terapia della malattia sistemica comprende l'ormonoterapia e la chemioterapia.

L'ormonoterapia deve le sue origini all'osservazione di oltre quaranta anni fa quando Huggins e Hodges dimostrarono la androgenodipendenza della maggior parte dei carcinomi prostatici e l'efficacia terapeutica dell'orchietomia e della somministrazione di estrogeni nei pazienti affetti da carcinoma prostatico. Da allora sono state impiegate numerose tecniche di manipolazione ormonale nella terapia del carcinoma prostatico. Nell'ultimo quinquennio, in particolare, si sono segnalati nuovi farmaci capaci di interferire con il metabolismo androgeno.



Prima di affrontare il problema dell'endocrinoterapia del carcinoma prostatico è necessario porre alcune premesse.

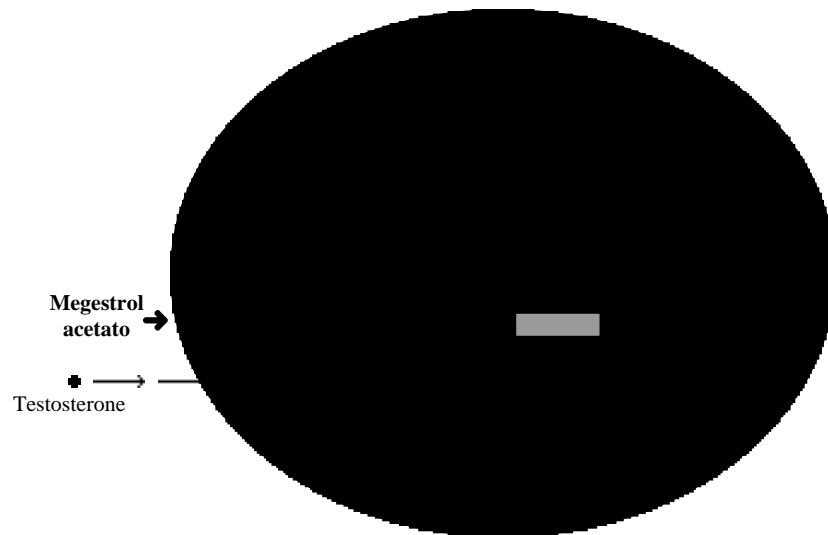
- Nessuna terapia ormonale ha la pretesa di portare a guarigione ma determina, quando ha successo, una remissione anche duratura della malattia.

- La maggior parte delle cellule neoplastiche sono, almeno in qualche misura, androgeno dipendenti. Gli insuccessi della terapia endocrina possono dipendere dallo sviluppo di un clone cellulare ormonoresistente all'origine o che abbia acquisito tale ormonoresistenza.

- Mentre risulta determinante il ruolo degli androgeni testicolari nello sviluppo del carcinoma prostatico, resta incerto e comunque sembra minoritario, il ruolo degli androgeni surrenalici.

I fondamentali meccanismi farmacodinamici che permettono di interferire con il metabolismo androgeno sono: l'eliminazione delle fonti di produzione ormonale, l'interferenza sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi, l'antagonismo a livello periferico del metabolismo androgeno. Più spesso uno stesso farmaco riassume diversi meccanismi farmacodinamici presentando multipli punti di attacco sul metabolismo androgeno (Fig. 32).

La orchietomia rappresenta la forma di trattamento standard per il paziente affetto da carcinoma prostatico in fase sistemica. L'orchietomia rimuove la fonte principale di produzione del testosterone circolante e determina la caduta della testosteronemia a livelli inferiori a 50 ng/dl. In genere priva di effetti collaterali, è ben accettata da pazienti.



**Figura 32. Sedi di interferenza con il metabolismo androgeno a livello della cellula prostatica dei farmaci impiegati nell'endocrinoterapia del carcinoma prostatico.**

L'estrogenoterapia si fonda sull'uso, più frequentemente, di dietil stilbestrolo. Il principale meccanismo di azione è rappresentato dalla inibizione della secrezione ipofisaria di ormone gonadotropo e dall'aumento dei livelli circolanti di Sex Hormone Binding Globulin che legando il testosterone circolante lo rende indisponibile per il metabolismo periferico. Numerosi gli effetti collaterali: ginecomastia, nausea, vomito. Le complicanze più temute sono la tromboembolia e l'incidente vascolare. Il costo della terapia è contenuto.

L'ipofisectomia, ovvero l'ablazione chirurgica, criochirurgica o l'irradiazione ipofisaria, veniva un tempo adottata nelle forme di carcinoma prostatico resistenti alla terapia ormonale. Attualmente questa tecnica è caduta in disuso essendosi dimostrato che il miglioramento soggettivo dei pazienti dipende da una variazione nella percezione del dolore più che da una reale remissione della malattia neoplastica.

La surrenalectomia, si propone di sopprimere la fonte di sintesi degli androgeni surrenalici; si tratta di un intervento chirurgico complesso ed invasivo che non offre sufficienti garanzie di beneficio. Attualmente, in alternativa, si impiega il blocco medico della sintesi androgena surrenalica somministrando aminoglutetimide che inibisce la sintesi di androgeni surrenalici, cortisolo ed aldosterone richiedendo, pertanto, una terapia sostitutiva, strettamente controllata, della linea ormonale mineralcorticoide e glicocorticoide.

Gli antiandrogeni agiscono, da un punto di vista farmacocinetico, interferendo con il metabolismo androgeno periferico.

Il megesterololo acetato possiede una triplice azione antiandrogena inibendo la secrezione della gonadotropina ipofisaria, competendo con il DHT per il legame con il recettore nucleare e bloccando l'enzima 5 $\alpha$ -reduttasi. In genere, a sei mesi dall'inizio della terapia con megesterololo acetato, si osserva un aumento del testosterone plasmatico che torna a livelli normali e delle gonadotropine ipofisarie, permane tuttavia il blocco del metabolismo androgeno periferico che non sembra però completo.

La flutamide rappresenta un antiandrogeno puro privo di attività androgena, estrogena, antiestrogena, corticosurrenalica. Il farmaco, privo di attività progestativa, non inibisce l'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi ma, bloccando i recettori androgenici cellulari dell'organo bersaglio, rallenta e poi impedisce l'uptake di testosterone e DHT da parte della cellula prostatica. La testosteronemia può risultare normale od elevata. Non è raro osservare nei pazienti trattati ginecomastia dolorosa. In una elevata percentuale di casi i pazienti mantengono libido e potenza sessuale.

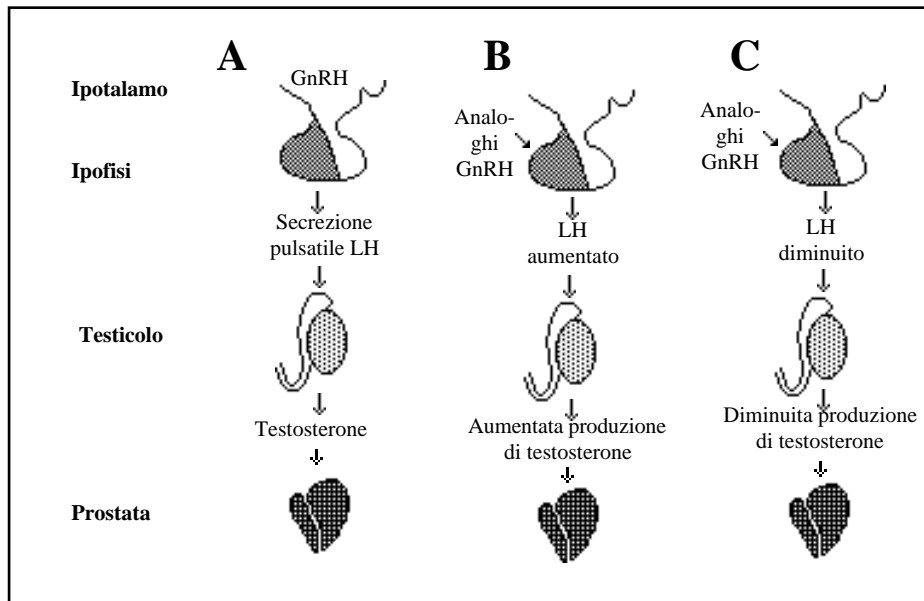
Il ciproterone acetato è uno steroide sintetico dotato di minima attività estrogena, androgena e corticosurrenalica e, viceversa, di spiccata attività antiandrogena e progestativa. Il farmaco agisce bloccando la secrezione di gonadotropine ipofisarie e quindi inibendo la secrezione di androgeni testicolari. Inoltre il ciproterone funge da antiandrogeno inibendo a livello dell'organo bersaglio, la formazione del complesso citoplasmatico e nucleare recettore-androgeno ed in definitiva l'uptake dell'androgeno da parte della cellula bersaglio.

Gli analoghi LH-RH somministrati cronicamente determinano la desensibilizzazione dell'ipofisi allo stimolo fornito dall'LHRH. Come è noto l'LH-RH è un decapeptide secreto dall'ipotalamo in modo pulsatile che stimola nell'ipofisi la secrezione di gonadotropine. L'LH agendo sulla gonade maschile stimola la secrezione di testosterone.

Dopo il chiarimento della struttura dell'LH-RH avvenuta nel 1971 ad opera di Schally, la successiva manipolazione della sequenza aminoacidica ha permesso la sintesi degli analoghi sintetici.

Gli effetti ormonali della somministrazione cronica di questi analoghi possono essere riassunti in un iniziale stimolo alla secrezione di gonadotropine LH ed FSH, a cui fa seguito un notevole aumento di testosterone, ed in una successiva soppressione della secrezione di gonadotropine e testosterone (Fig. 33)

Per prevenire i disastrosi effetti che l'iniziale esplosione androgena potrebbe avere sull'evoluzione del carcinoma prostatico, in corso di terapia con analoghi LH-RH è necessario associare nelle prime settimane un antiandrogeno. La somministrazione dell'analogo LHRH deve avvenire per via parenterale o per via inalatoria intranasale. Sono attualmente disponibili preparazioni long-acting che consentono di sostituire alle somministrazioni giornaliere, spesso multiple, somministrazioni discrete nel tempo migliorando la compliance del paziente alla terapia.



**Figura 33. Farmacodinamica degli analoghi Gn-RH. (A) Soggetto normale; (B) Somministrazione acuta (<7giorni) di analoghi del GnRH; (C) Somministrazione cronica (>7giorni) di analoghi del GnRH.**

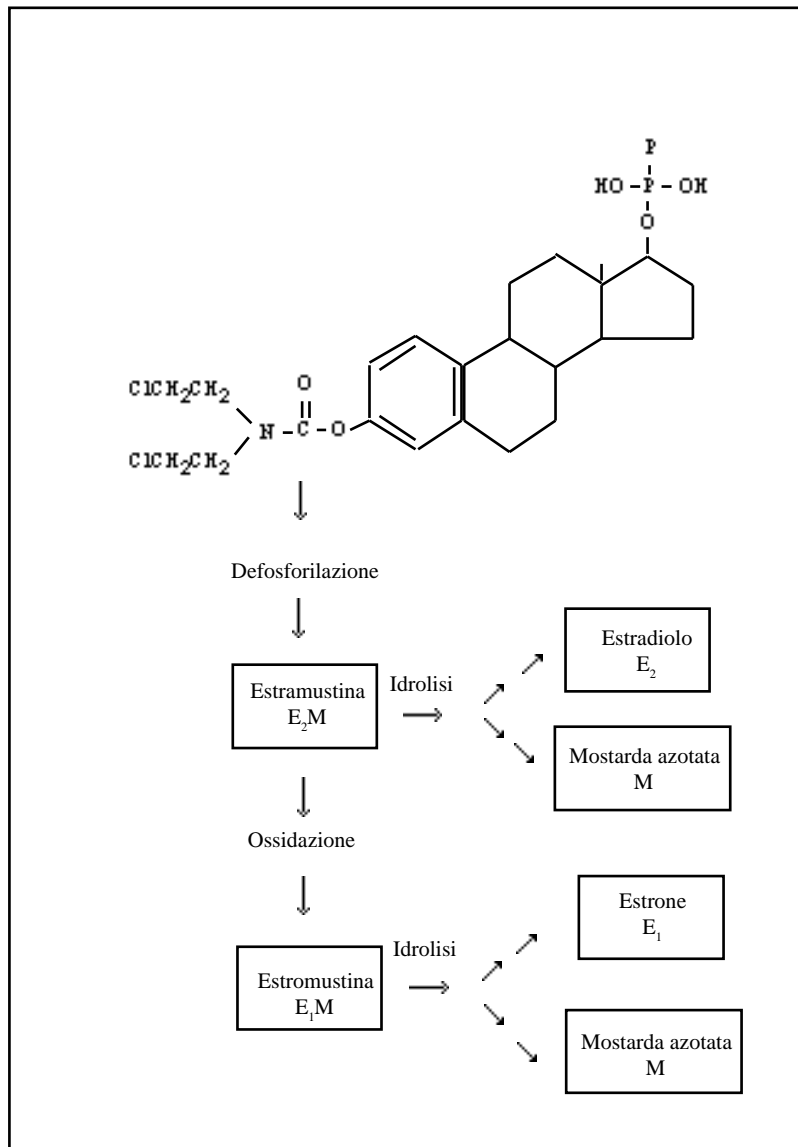
La soppressione totale androgena veniva raggiunta, in passato, associando all'orchietomia la surrenalectomia. Entrambi gli interventi si propongono infatti di sopprimere la sede di produzione androgena. Attualmente lo stesso obiettivo viene raggiunto associando analoghi LH-RH, che sopprimono la secrezione androgena testicolare, ed antiestrogeni, che antagonizzano l'azione degli androgeni surrenalici. Si crede che la soppressione totale androgena possa prevenire lo sviluppo di cloni cellulari androgeni indipendenti.

Attualmente non esistono dati convincenti sulla superiorità di un metodo di manipolazione endocrina rispetto all'altro. In particolare nessun approccio terapeutico sembra offrire maggiori garanzie dell'orchietomia la quale offre notevoli vantaggi in termini di costo e compliance terapeutica. Ancora molto diffusa, specialmente nei Paesi anglosassoni, la terapia antiandrogena con estrogeni che tuttavia espone a rischi cardiovascolari non banali. L'impiego di analoghi LH-RH soprattutto nelle forme depot sembra essere una promettente, anche se costosa, alternativa.

La *chemioterapia* nel carcinoma prostatico è considerata trattamento limitato alla situazione di malattia sintomatica estesa o disseminata non responsiva all'ormonoterapia.

Un ruolo a parte tra i diversi farmaci chemioterapici spetta all'Estramustina fosfato, farmaco di sintesi in cui la mostarda azotata è legata all'estrogeno con l'obiettivo di veicolare la mostarda azotata in alte concentrazioni a livello prostatico ove sarebbe dimostrata la presenza di un recettore estrogeno. In realtà l'estramustina fosfato, defosforilata a livello intestinale compare in circolo come estramustina e viene in parte ossidata ad estromustina (Fig. 34).

Estra ed Estromustina vengono idrolizzate a mostarda azotata, estrone ed estradiolo. Parte della estramustina ed estromustina non idrolizzate si accumulano nelle cellule prostatiche ove sarebbe presente una proteina recettoriale denominata Estramustine Binding Protein. Il complesso recettore-metabolita del farmaco, penetrando nel nucleo, disorganizzerebbe i fusi mitotici determinando l'inibizione delle mitosi. L'impiego dell'estramustina fosfato, non privo di effetti collaterali cardiovascolari anche importanti, sembra indicato nei casi di carcinoma prostatico resistente ad altre terapie. Recentemente la estramustina fosfato è stata proposta come terapia primaria nel carcinoma prostatico cito-istologicamente indifferenziato.



**Figura 34. Metabolismo dell'estramustina fosfato.**

## Bibliografia

- Abrams P., Feneley R., Torrens M.: "Urodynamics" ed. Springer-Verlag, Berlin 1983.
- Bagshaw M.A.: "Cancer of the prostate oncologic multidisciplinary decision in oncology" Vol. 18, Pergamon Press 1984.
- Bruchofsky N., Chapdelaine A., Neumann F.: "Regulation of androgen action. Proceedings of an international Symposium Montreal" Congressdruck R. B rücker, Berlin 1984.
- Catalona W.J.: "Prostate cancer" Grune & Stratton, New York 1984.
- De Carli A., La Vecchia C.: "cancer mortality in Italy 1955-78" Tumori suppl. 70, 579, 1984.
- Devonec M., Chapelon J.Y., Chatignol D., Dubernard J.M.: "Comparaison de la valeur diagnostique de l'échographie et du toucher dans le cancer de la prostate sur une série de 213 patients". J. Urol. 92, 231, 1986.
- Di Silverio F., Neumann F., Tannenbaum R.: "Ipertrofia prostatica benigna -atti del Simposio internazionale di Taormina, Excerpta Medica, Amsterdam 1986.
- Mc Vay C.: "Anson & Mc Vay surgical anatomy" 6th ed W.B. Saunders Co. 1984.
- Mundy A.R., Stephenson T.P., Wein A. J.: "Uro dynamics practice and application" Churchill Livingstone, Edinburgh 1984.
- Smith J.A.Jr.: "New methods of endocrine management of prostatic cancer" J. Urol. 137, 1, 87.
- Stamey T.A.: "Pathogenesis and treatment of urinary tract infections" Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1980.
- Walsh P.C., Gittes R.E., Perinutter A.D., Stamey T.A.: "Campbell's urology" ed. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1986.

# Indice

Istruzioni per gli Autori.....	pag. 2
Editoriale.....	» 3
Introduzione.....	» 5
Anatomia funzionale della ghiandola prostatica.....	» 6
La prostata come ghiandola esocrina .....	» 9
La prostata come organo endocrino .....	» 11
Epidemiologia delle patologie prostatiche .....	» 14
Studio clinico della patologia prostatica .....	» 15
Anamnesi .....	» 15
Esplorazione rettale .....	» 15
Diagnostica per immagini.....	» 16
Esami ematochimici.....	» 20
Esami microbiologici .....	» 21
Esame istologico e citologico.....	» 23
Esami urodinamici.....	» 25
Le prostatiti.....	» 27
Classificazione .....	» 27
Quadro clinico .....	» 28
Sequela della flogosi sulla funzione esocrina prostatica .....	» 29
Terapia.....	» 30
Iperplasia prostatica benigna.....	» 32
Epidemiologia .....	» 32
Storia naturale .....	» 34
Eziopatogenesi.....	» 34
Quadro clinico .....	» 35
Terapia.....	» 37
Carcinoma prostatico .....	» 39
Epidemiologia .....	» 39
Eziologia.....	» 41
Quadro clinico .....	» 41
Diagnosi e stadiazione .....	» 42
Terapia.....	» 46
Bibliografia .....	» 54
Indice .....	» 55
Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio.....	» 56

## Volumi pubblicati nella collana Caleidoscopio

1. Rasso S.: *Principi generali di endocrinologia*. Gennaio '83
2. Rasso S.: *L'ipotalamo endocrino*. Giugno '83
3. Rasso S.: *L'ipofisi*. Dicembre '83
4. Alagna, Masala A.: *La prolattina*. Aprile '84
5. Rasso S.: *Il pancreas endocrino*. Giugno '84
6. Fiorini I., Nardini A.: *Citomegalovirus, Herpes virus, Rubella virus (in gravidanza)*. Luglio '84.
7. Rasso S.: *L'obesità*. Settembre '84
8. Franceschetti F., Ferraretti A.P., Bolelli G.F., Bulletti C.: *Aspetti morfofunzionali dell'ovaio*.  
Novembre '84.
9. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (1)*. Dicembre '84.
10. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte prima*. Gennaio '85.
11. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (2) parte seconda*. Febbraio '85.
12. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte prima*. Aprile '85.
13. Nacamulli D., Girelli M.E., Zanatta G.P., Busnardo B.: *Il TSH*. Giugno '85.
14. Facchinetti F. e Petraglia F.: *La  $\beta$ -endorfina plasmatica e liquorale*. Agosto '85.
15. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (1)*. Ottobre '85.
16. Kubasik N.P.: *Il dosaggio radioimmunologico (3) parte seconda*. Dicembre '85.
17. Nuti R.: *Fisiologia della vitamina D: Trattamento dell'osteoporosi post-menopausale*. Febbraio  
'86
18. Cavallaro E.: *Ipnosi: una introduzione psicofisiologica*. Marzo '86.
19. Fanetti G.: *AIDS: trasfusione di sangue emoderivati ed emocomponenti*. Maggio '86.
20. Fiorini I., Nardini A.: *Toxoplasmosi, immunologia e clinica*. Luglio '86.
21. Limone P.: *Il feocromocitoma*. Settembre '86.
22. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Flamigni C.: *Il Testicolo. Aspetti morfo-funzionali e clinici*.  
Novembre '86.
23. Bolcato A.: *Allergia*. Gennaio '87.
24. Kubasik N.P.: *Il dosaggio enzimologico ed immunologico ed immunologico*. Febbraio '87.
25. Carani C.: *Patologie sessuali endocrino-metaboliche*. Marzo '87.
26. Sanna M., Carcassi R., Rasso S.: *Le banche dati in medicina*. Maggio '87.
27. Bulletti C., Filicori M., Bolelli G.F., Jasonni V.M., Flamigni C.: *L'amenorrea*. Giugno '87.
28. Zilli A., Pagni E., Piazza M.: *Il paziente terminale*. Luglio '87.
29. Pisani E., Montanari E., Patelli E., Trinchieri A., Mandressi A.: *Patologie prostatiche*. Settem-  
bre '87.
30. Cingolani M.: *Manuale di ematologia e citologia ematologica*. Novembre '87.
31. Kubasik N.P.: *Ibridomi ed anticorpi monoclonali*. Gennaio '88.
32. Andreoli C., Costa A., Di Maggio C.: *Diagnostica del carcinoma mammario*. Febbraio '88.
33. Jannini E.A., Moretti C., Fabbri A., Gnessi L., Isidori A.: *Neuroendocrinologia dello stress*.  
Marzo '88.
34. Guastella G., Cefalù E., Carmina M.: *La fecondazione in vitro*. Maggio '88.



35. Runello F., Garofalo M.R., Sicurella C., Filetti S., Vigneri R.: *Il gozzo nodulare*. Giugno '88.
36. Baccini C.: *Le droghe d'abuso (2)*. Luglio '88.
37. Piantino P., Pecchio F.: *Markers tumorali in gastroenterologia*. Novembre '88.
38. Biddau P.F., Fiori G.M., Murgia G.: *Le leucemie acute infantili*. Gennaio '89.
39. Sommariva D., Branchi A.: *Le dislipidemie*. Febbraio '89.
40. Butturini U., Butturini A.: *Aspetti medici delle radiazioni*. Marzo '89.
41. Cafiero F., Gipponi M., Paganuzzi M.: *Diagnostica delle neoplasie colo-rettali*. Aprile '89.
42. Palleschi G.: *Biosensori in Medicina*. Maggio '89.
43. Franciotta D.M., Melzi D'Eril G.V. e Martino G.V.: *HTLV-I*. Giugno '89.
44. Fanetti G.: *Emostasi: fisiopatologia e diagnostica*. Luglio '89.
45. Contu L., Arras M.: *Le popolazioni e le sottopopolazioni linfocitarie*. Settembre '89.
46. Santini G.F., De Paoli P., Basaglia G.: *Immunologia dell'occhio*. Ottobre '89.
47. Gargani G., Signorini L.F., Mandler F., Genchi C., Rigoli E., Faggi E.: *Infezioni opportunisti-  
che in corso di AIDS*. Gennaio '90.
48. Banfi G., Casari E., Murone M., Bonini P.: *La coriogonadotropina umana*. Febbraio '90.
49. Pozzilli P., Buzzetti R., Procaccini E., Signore E.: *L'immunologia del diabete mellito*. Marzo '90.
50. Cappi F.: *La trasfusione di sangue: terapia a rischio*. Aprile '90.
51. Tortoli E., Simonetti M.T.: *I micobatteri*. Maggio '90.
52. Montecucco C.M., Caporali R., De Gennaro F.: *Anticorpi antinucleo*. Giugno '90.

**Caleidoscopio**  
*Rivista monografica di Medicina*  
anno 5, numero 29

**Direttore Responsabile**

Sergio Rassu  
Via Pietro Nenni, 6  
07100 Sassari  
Tel. Fax e Modem (079) 270464

**Editore**

Medical Systems S.P.A.  
Via Rio Torbido, 40  
16165 Genova (Italy)  
Tel. (010) 808051(7 linee r.a.) Numero Verde 1678 01005 (senza prefisso);  
Telex 270310 Ideal I.  
Telefax (010) 809737- 802257.

**Consulenti di Redazione**

Giancarlo Mazzocchi ed Angelo Maggio

**Segretaria di Direzione**

Fiorella Gaggero

**Servizio Abbonamenti**

Elisabetta Ricci

**Stampa**

ATA-Azienda Tipografi Associati  
Via G. Torti, 32 C Rosso  
16143 Genova - Tel. 010 503320

Registrazione Tribunale di Sassari n. 189 del 6/11/84  
Iscrizione al Registro Nazionale della Stampa n° 2661 del 2 Settembre 1989

Prima edizione: Settembre 1987  
Ristampato: Maggio 1990

Publicazione protetta a norma di legge dall'Ufficio proprietà letteraria, artistica e scientifica della Presidenza del Consiglio dei Ministri, dedicata all'aggiornamento professionale continuo e riservata ai medici.

Associata all'USPI  
Unione Stampa Periodica Italiana



Caleidoscopio viene anche letto e rilanciato da:  
"L'ECO DELLA STAMPA"  
Via Compagnoni, 28 - Milano

SAGGIO FUORI COMMERCIO ESENTE IVA E BOLLA DI ACCOMPAGNAMENTO (Art. 4  
- 3/8/6 DPR 627/78)