

# SEMEIOTICA BIOFISICA: DIAGNOSI CLINICA PRECOCE DEL TUMORE DELLA PROSTATA. IL SEGNO DI MASSUCCO \*.

(A cura di Sergio Stagnaro)

INTRODUZIONE.....	1
SCREENING DI POPOLAZIONE: UN PROBLEMA CONTROVERSO.....	2
STADIAZIONE DEL CARCINOMA PROSTATICO.....	2
ESPLORAZIONE DIGITALE RETTALE.....	3
ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO.....	3
PSA LIBERO E TOTALE.....	3
DENSITÀ DEL PSA.....	3
POLIMERASI A REAZIONE A CATENA.....	3
ECOGRAFIA TRANSRETTALE.....	4
TC DELLA PROSTATA.....	4
RISONANZA NUCLEARE MAGNETICA.....	4
ANTICORPI MARCATI CONTRO PSMA.....	4
SCINTIGRAFIA OSSEA.....	5
BIOPSIA SISTEMATICA.....	5
VALUTAZIONE DEL TUMORE E PREVISIONE DELLA ESTENSIONE EXTRA-CAPSULARE.....	5
DENSITÀ MICROVASCOLARE.....	6
STADIAZIONE DEL CANCRO PROSTATICO SECONDO GLEASON.....	6
DIAGNOSI SEMEIOTICO-BIOFISICA DEL CANCRO PROSTATICO, ANCORCHÈ INIZIALE: IL REALE RISCHIO ONCOLOGICO E IL SEGNO DI MASSUCCO.....	8
DIAGNOSI SEMEIOTICO-BIOFISICA DEL CACINOMA PROSTATICO “IN SITU”.....	12

## INTRODUZIONE.

In ordine di frequenza il carcinoma prostatico è al secondo posto tra i tumori maligni degli uomini, comprendendo circa il 29% di tutti i cancri. Si calcola che nel 1999 negli USA sono stati diagnosticati 180.000 nuovi casi di tumore della prostata (1) (V. <http://www.semeioticabiofisica.it> Pratiche Applicazioni).

Nella maggior parte dei malati, purtroppo, il tumore è ormai esteso al momento della diagnosi, quando, cioè, è presente la classica sintomatologia descritta nei testi scolastici: disuria, difficoltà allo svuotamento della vescica, ematuria, dolore a livello della regione lombare o del fianco, pollaciuria.

Infatti, solo i tumori maligni ancora contenuti all'interno della ghiandola sono potenzialmente curabili chirurgicamente, con la radioterapia, la brachiterapia (infissione ecoguidata di aghi radioattivi nel parenchima prostatico), HIFU (*high-intensity-focused-ultrasound*) e la RITA (*radiofrequency interstitial tumour ablation*), mentre gli altri tumori prostatici sfuggono ad ogni misura terapeutica attualmente disponibile.

Si definisce stadiazione (*staging*) la determinazione dell'estensione del tumore, da cui dipende il tipo ed il successo della terapia. In altre parole, un'accurata stadiazione evita accertamenti e terapie inutili quando non dannose, complicazioni altrimenti evitabili (dolore, impotenza, incontinenza), frustrazione del paziente, costi elevati per il SSN, ecc. (1).

Da tempo è in uso il sistema di *staging* fondato sull'accertamento del tumore, nodi linfoghiandolari e metastasi (TNM), basato sulla quantificazione della diffusione loco-regionale del cancro.

Per essere utilizzata sul piano prognostico la stadiazione dovrebbe permettere una valutazione del comportamento biologico del tumore, poichè la storia naturale del cancro prostatico è notevolmente variabile da caso a caso, come è ben noto ad ogni medico. Infatti, accanto a pazienti che muoiono a causa del tumore prostatico vi sono altri che vivono molti anni e muoiono per cause differenti: il sistema TNM non è in grado di permettere una differenziazione in questi casi, perché essa è di natura biologica.

Ne consegue che è necessario disporre di uno *staging* che comprenda informazioni sulla estensione del cancro, sulla gradazione sec. Gleason, sull'attività biologica, informazioni ottenute mediante la biopsia e *markers* biologici di progressione, in modo da unificare la valutazione prognostica e l'estensione loco-regionale della malattia (2, 3).

Nel presente lavoro saranno esaminate le attuali conoscenze della malattia, utili nella stadiazione del carcinoma prostatico prima di illustrare il contributo clinico della **Semeiotica Biofisica** all'individuazione dei soggetti a "rischio reale", alla diagnosi precoce, allo *staging* ed al monitoraggio terapeutico.

### SCREENING DI POPOLAZIONE: UN PROBLEMA CONTROVERSO.

Lo scopo ultimo di tutte le ricerche sul cancro e della sua terapia è quello di impedire che i pazienti muoiano per questa malattia. Il decesso per tumore in generale e per cancro prostatico in particolare può essere diminuito attraverso tre principali misure: la riduzione del rischio mediante opportuna dieta, etimologicamente intesa (4,5), la diagnosi precoce e il miglioramento dei risultati delle terapie.

Certamente, un essenziale contributo potrebbe essere offerto dagli *screening* di massa, attualmente basati sulla misurazione del PSA, argomento tra i più discussi e controversi nella comunità medica. Infatti, c'è un'ampia varietà di opinioni in merito, che vanno dai fautori dell'impiego del PSA su larga scala a coloro che lo ritengono del tutto controindicato, fornendo solide argomentazioni a dimostrazione che il procedimento non è scientificamente sostenibile, di dubbia efficacia ed eccessivamente dispendioso.

A nostro parere, un chiarimento ed un generale accordo potrebbero derivare dal "mutamento di paradigma", rivoluzionario e copernicano, conseguente all'accettazione del *terreno oncologico* (V: [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it)), che consente di individuare, rapidamente e clinicamente, gli individui a rischio "reale" e di quantificare detto rischio. Attraverso la riduzione oggettiva del numero di soggetti da esaminare e classificando quelli "a rischio" oncologico in base alla presenza e all'intensità attuale del *terreno oncologico (conditio sine qua non del tumore)* (6, 7) è possibile attuare tutte le misure diagnostiche al momento a nostra disposizione, rispettando rigorosamente sia l'aspetto etico sia quello economico-sociale.

### STADIAZIONE DEL CARCINOMA PROSTATICO

Nel discutere l'attuale stadiazione un particolare accento, per quanto critico, v'è posto sulla possibilità di impiegare un modello basato su parametri che consentano di determinare la probabilità di uno stadio patologico e prognostico dopo il trattamento. Infatti, una precisa stadiazione può migliorare i risultati dei differenti trattamenti, in conseguenza di una appropriata selezione dei malati.

Molti *test* e metodiche strumentali e cliniche consentono correntemente la stadiazione del tumore della prostata: esplorazione digitale del retto, PSA, densità del PSA (PSAD), biopsia prostatica, lo *staging* molecolare (PCR-PSA), densità microascolare, RNM endorettale, TC pelvica, TC-guidata per la biopsia linfonodale, anticorpi specifici monoclonali, scintigrafia ossea, *staging* dei linfonodi pelvici e dosaggio di *biomarkers* (questi ultimi non sono illustrati per motivi anche di spazio).

Isolatamente considerati, nessuno di questi esami, tuttavia, può essere in grado di fornire un'accurata valutazione della stadiazione della malattia. In realtà, circa il 49 % dei pazienti con

patologia localizzata mostra una malattia che è giunta oltre i confine della prostata e, pertanto, sono sottostimati. Una identica mancanza di precisione presentano i pazienti già in trattamento, per esempio in terapia radiante.

Esaminiamo brevemente lo stato attuale delle modalità di stadiazione.

### ESPLORAZIONE DIGITALE RETTALE.

L'esplorazione digitale rettale (EDR) è uno strumento importante, ma la sua utilità quale metodo unico di identificazione appare limitato poichè è osservatore-dipendente e, inoltre, permette di riconoscere esclusivamente tumori "palpabili". La EDR sottostima circa il 50 % dei tumori ad estensione extra-capsulare e il 14% carcinomi prostatici localizzati con interessamento delle vescicole seminali (8).

Accanto a ciò, il 17 % dei tumori in stadio C sono sovra-stimati, mentre non sono diagnosticati molti (40 %) dei cancri localizzati e non palpabili. (T1c, tumori della zona di transizione).

Ciononostante la EDR non è dispendiosa, rientrando nel comune esame obiettivo, e viene raccomandata quale valutazione o momento iniziale della stadiazione (8).

### ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO

Si calcola che generalmente il 50% degli uomini con valore di PSA < 4 ng/mL all'intervento chirurgico mostrano un tumore "intra-capsulare". La probabilità che si tratti di questa sede scende al 70-80% quando il PSA è > 10 ng/mL (9, 10). Sfortunatamente, il 60 % dei casi con cancro prostatico localizzato ha un valore intermedio, tra i 4 ng/mL to 10 ng/mL, per cui il PSA da solo presenta un valore limitato nello *staging*.

### PSA LIBERO E TOTALE.

Recentemente vi è stato un certo interesse nei confronti del rapporto PSA libero e totale ai fini della stadiazione del tumore prostatico. I dati della letteratura suggeriscono che la percentuale del PSA libero nel siero sia predittiva nel momento in cui i valori del PSA totale non forniscono informazioni sulla aggressività tumorale (11).

Ancora più recentemente, tuttavia, altri studi hanno mostrato una mancanza di utilità del PSA libero nella stadiazione del cancro prostatico.

### DENSITÀ DEL PSA.

Nella valutazione del tumore prostatico è stata impiegata contemporaneamente al dosaggio del PSA l'ecografia transrettale, per calcolare la densità del PSA (PSAD): PSA calcolato in ng/mL / volume totale della prostata in mL. Numerosi autori hanno accertato che il valore limite < 0,35 era associato con il 90 % di cancri confinati dentro la ghiandola, mentre il 66 % dei pazienti con un valore superiore presentavano una estensione della patologia oltre i confini prostatici (12, 13).

Il valore di questo procedimento è compromesso specialmente dalla scarsa precisione della valutazione del volume prostatico mediante ecografia. Recentemente è stato concluso che il PSAD non è il mezzo ideale per distinguere con sicurezza i tumori intra-capsulari da quelli che hanno oltrepassato i limiti prostatici (14).

### POLIMERASI A REAZIONE A CATENA.

La PCR è un potente strumento che utilizza minime quantità di DNA per studi dettagliati. La PCR-transcriptasi-inversa (RT-PCR) impiega la conversione di mRNA a DNA complementare (cDNA), seguito dalla amplificazione del cDNA, prodotto ai fini dell'analisi.

Le cellule prostatiche esprimono elevate quantità di mRNA per il PSA. La RT-PCR può evidenziare cellule prostatiche fuori della ghiandola o circolanti, localizzate in linfonodi e/o nel midollo osseo di molti pazienti con cancro prostatico. La percentuale di casi in cui nel sangue periferico sono dimostrate cellule prostatiche varia da 0 % a 88 %; per l'identificazione di tessuto prostatico la RT-PCR appare più affidabile della immunoistochimica in pazienti con metastasi linfoghiandolari. Non vi è accordo tra gli AA. sulla possibilità di stabilire o meno la invasione capsulare in base al dato positivo della RT-PCR (15, 16).

Nonostante gli entusiasmi iniziali, favoriti anche da sofisticate metodiche di PCR (oligonucleotidi *primers* specifici per il PSA umano), studi successivi non hanno confermato la utilità dell'indagine nello *staging* di *routine* del tumore prostatico perchè non sempre la dimostrazione di cellule prostatiche circolanti è correlata alla presenza di metastasi (17).

Accanto a ciò, la stadiazione basata sulla PCR ha fornito dati in eccesso: in circa il 25 % dei pazienti con tumore iniziale ha dato risultato positivo ed indipendentemente dagli altri fattori prognostici accettati (18).

Al momento si deve ancora stabilire il valore dell'identificazione del PSA con la PCR. In un prossimo futuro sapremo anche della sua utilità nell'impiego di *routine* e non soltanto in ambienti selezionati.

#### ECOGRAFIA TRANSRETTALE.

I dati della letteratura attribuiscono alla ecografia transrettale (TRUS) una variabile accuratezza per quanto concerne lo *staging* del cancro prostatico. Sebbene alcuni studi abbiano indicato la possibilità di riconoscere con questo procedimento cancri extra-capsulari in circa il 92 % dei casi, altre ricerche riferiscono percentuali nettamente inferiori di soli 62 % (16, 19, 20). Numerosi sono i vantaggi della TRUS: diagnosi di tumori che sfuggono alla EDR; invasione delle vescicole seminali, quantificazione del volume tumorale, guida alla biopsia, calcolo della PSAD.

Tuttavia, i risultati sono dipendenti dall'osservatore e i numerosi falsi negativi risultano come conseguenza della presenza di tumori iso- o iper-ecogeni. La sua accuratezza è considerata intorno al 64 %, con una specificità dell'88 % ed una sensibilità variabile tra 59 % e 87 % nello *staging* del tumore della prostata. Al momento la TRUS è eseguita come esame iniziale e procedimento indispensabile per guidare la biopsia (21).

#### TC DELLA PROSTATA.

L'accuratezza della TC nello *staging* del cancro prostatico è lievemente maggiore (61 %) di quello clinico. Molto variabile è considerata anche la sensibilità della TC nel riconoscere i linfonodi colpiti (25 % - 93 %), la specificità (85 % - 100 %) e l'accuratezza (77 % - 93 %) (22, 23, 24, 25).

In conclusione, anche a causa anche degli alti costi la TC non è impiegata oggi nella stadiazione del tumore della prostata.

#### RISONANZA NUCLEARE MAGNETICA.

La RNM, in associazione ad altri dati (età, PSA, grado di Gleason) innalza l'accuratezza della stadiazione del tumore della prostata da 0,55 a 0,73 (26).

Sulla base dei risultati di uno studio particolarmente raffinato, condotto con RNM endorettale, Getty e coll. conclusero che la metodica era accurata per la stadiazione locale del cancro prostatico (26).

#### ANTICORPI MARCATI CONTRO PSMA.

L'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) è una glicoproteina transmembrana che rappresenta la base per una possibile diagnosi iniziale associata al PSA e di metastasi. I linfonodi, colpiti da cellule maligne, si mostrano come *hot spots* in questo *test*. Da studi immunoscintigrafici per accertare eventuali metastasi risulta che la sensibilità è stata del 60 %; la metodica appare promettente ed il suo ruolo nello *staging* del cancro prostatico sarà stabilito in futuro (27).

Oggi possiamo dire che se appare fondamentale il PSA, meglio nelle sue forme libera e totale e nel loro rapporto, il dosaggio del PSMA si presenta come un interessante *biomarker*, poiché si tratta di una glicoproteina di membrana strettamente associata con gli adeno-carcinomi prostatici, specialmente quelli ad alto grado di differenziazione, associati a livelli fisiologici di PSA.

In altre parole, l'associazione dei dosaggi dei due *markers* favorirebbe l'individuazione dei pazienti falsi-negativi nei confronti del dosaggio del PSA. Infatti, il PSMA viene espresso indipendentemente dalla regolazione del PSA (28).

### SCINTIGRAFIA OSSEA.

La scintigrafia ossea fa parte dell'attuale stadiazione del cancro prostatico. Infatti, in passato il 23 % dei risultati normali all'indagine radiologica tradizionali, risultavano avere metastasi alla scintigrafia. Uno svantaggio di questa costosa metodica è rappresentato dalla alta sensibilità, dal fatto di non essere specifico e dalla necessità della conferma radiologica per i casi positivi. (falsi-negativi pari all'8 %).

Interessante appare che AA hanno riferito che la probabilità di un risultato positivo della scintigrafia era estremamente basso se il livello del PSA era inferiore a 20 ng/mL (29, 30). Secondo gli stessi Autori, se il livello del PSA era inferiore a 15 ng/mL il risultato della scintigrafia appariva normale.

Nella personale esperienza abbiamo osservato risultati patologici anche con valore del PSA inferiori a quelli indicati, ma in presenza di un alto (6-7) indice di Gleason.. (V. Avanti). Tuttavia, a causa della elevata sensibilità della metodica, molti inutili "allarmi" sono stati provocati ed affrontati con successo sulla base dei dati della **Semeiotica Biofisica**.

### BIOPSIA SISTEMATICA.

La biopsia sistematica consiste nel prelievo di campioni dai vari settori della ghiandola sotto la guida dell'ecografia, incluso l'apice, la parte media e la base della prostata. Una simile metodica consente di ottenere informazioni sulla bilateralità del tumore, l'estensione extra-capsulare e la possibilità di risparmiare i nervi.

Ci sono dati in letteratura che suggeriscono che nel 42 % di tumori localizzati in un solo lobo con la EDR era interessato anche l'altro lobo, dove il livello ematico di PSA appare più elevato: 27.7 ng/mL  $\pm$  28.1 ng/mL vs 14.2 ng/mL  $\pm$  16.7 ng/mL (31).

Risulta molto probabile che pazienti con biopsia controlaterale negative e tumore palpabile circoscritto, localizzato, le dimensioni siano modeste e migliori i risultati della chirurgia, specialmente seguendo un procedimento che risparmi il nervo (31).

### VALUTAZIONE DEL TUMORE E PREVISIONE DELLA ESTENSIONE EXTRA-CAPSULARE.

La prognosi del paziente colpito da cancro prostatico è correlata con il volume del tumore. Infatti, quando il volume è > 12 cc il tumore non è operabile a causa della estensione locale e di metastasi linfonodali (29), mentre i tumori con volume < 4 cc sono quasi sempre associati ad una buona prognosi dopo resezione prostatica (32, 33).

E' notevole il fatto che volumi di cancri < 0,5 cc sono indicativi di buona prognosi perchè il volume raddoppia soltanto ogni 4 anni e pertanto questi piccoli tumori diventano raramente significativi nella vita di un individuo. Uno svantaggio di questo metodo nel predire la estensione extra-

capsulare è rappresentato dalla mancanza di un metodo preciso di valutazione del volume nei pazienti sottoposti ad un trattamento non operativo (34). Maggiore è il numero di biopsie positive maggiore appare il volume del tumore e la sua estensione extra-capsulare (30).

L'interessamento capsulare e delle vescicole seminali sembra correlato con il livello ematico del PSA, il grado di Gleason e la percentuale di cancro nelle varie biopsie. Inoltre, l'interessamento perineurale (PNI) nelle biopsie sembra un segno prognostico negativo, che indirizza verso un intervento maggiormente demolitore. E' suggerita una valutazione del grado di Gleason, PNI e l'intensità della infiltrazione linfocitaria nella biopsia ai fini prognostici, *Perineural Invasion on Systematic Biopsy*, e per una decisione terapeutica mirata (35).

#### DENSITÀ MICROVASCOLARE.

Notoriamente la trasformazione maligna è in genere associata con intensa neovascolarizzazione, secondaria alla influenza di fattori angiogenetici, rappresentando un segno dell'aggressività tumorale (36). Quando è associata al grado di Gleason ed al livello ematico di PSA, la densità microvascolare appare un interessante parametro della estensione tumorale. Accanto a ciò è stato recentemente preso in considerazione il rapporto arteriole-piccole arterie e capillari dentro il tumore, dimostrando che la maggiore assenza capillare rappresenta un segno prognostico sfavorevole.

Su questo aspetto ritorneremo più avanti poichè è fondamentale dal nostro punto di vista diagnostico microangiologico clinico del cancro prostatico.

Per motivi di spazio e pratici non esaminiamo i nuovi *markers* prognostici, che entrano nella stadiazione del tumore della prostata, ma la cui efficacia resta da ancora accertare.

#### STADIAZIONE DEL CANCRO PROSTATICO SECONDO GLEASON.

Su sottili strisce di tessuto neoplastico prostatico visto al microscopio si rilevano gli elementi di "gradazione" o classificazione del cancro: oggi il più utilizzato è il modello di Gleason, dal nome del suo scopritore. Il sistema di classificazione non è l'unico, tuttavia, ma quello più comunemente usato e meritevole di una breve illustrazione per meglio comprendere, poi, il contributo semeiotico-biofisico.

Esso si basa sul modello architettonico del tessuto tumorale e sulla capacità delle cellule maligne di strutturarsi in modo simile al tessuto normale. Il termine *differenziazione* sottolinea questa capacità e l'esperienza ha dimostrato che maggiore è il grado di *differenziazione* migliore è la prognosi, cioè il comportamento *biologico* è più vicino a quello delle cellule normali, dimostrando il tumore un'aggressività non elevata.

Il principio è semplice ed è basato sulla osservazione microscopica a diverso ingrandimento, procedendo dal grado 1 al 5, senza nascondere l'importanza del ruolo svolto dal patologo con la sua esperienza.

Gleason ha disegnato un semplificato diagramma che illustra il passaggio dal grado 1 al grado 5 attraverso una compromissione della architettura cellulare e ch'è suddiviso da quattro linee verticali a segnalare i differenti tipi di tumore, sulla base dei dati di uno studio che includeva 2.900 pazienti.

Per quanto interessa il nostro discorso è sufficiente sapere che i primi due gradi somigliano alla prostata normale: ghiandole che crescono le une vicine alle altre, una massa compatta nel grado 1 con ghiandole pallide, mentre leggermente più distanziate nel grado 2, in cui si nota anche una invasione delle ghiandole nel tessuto muscolare circostante.

Il grado 3, di più frequente riscontro, è considerato ben differenziato, come i due precedenti, poichè le cellule circondano il lume somigliando a ghiandole normali, dentro le quali si trova il secreto prostatico; le cellule, inoltre, sono circondate da uno stroma muscolare che separa la

ghiandola. In contrasto con i gradi precedenti, si osserva l'invasione dello stroma e le cellule non sono pallide ma scure.

Il grado 4 è probabilmente il più interessante per la sua frequenza e la sua presenza, per quanto circoscritta, anche se non sempre, espressione di una prognosi peggiore. La integrità della normale unità ghiandolare è per la prima volta perduta. Possiamo paragonare il tentativo di formare aspetti ghiandolari ai grossi rami, che si staccano dal tronco (ben differenziato) procedendo in tutte le direzioni. Gli aspetti del grado 4 possono essere diversi ed ingannevoli; determinante è l'esperienza del patologo.

Il grado 5 di Gleason è importante poichè rappresenta un ulteriore avanzamento nella malignità. Non si riscontra nelle biopsie fatte precocemente. Come nel precedente, gli aspetti possono essere differenti, caratterizzati dalla scarsa capacità di formare strutture simil-ghiandolari. Si osservano molti nuclei al microscopio: il tumore è indifferenziato.

Per quanto riguarda la "somma" di Gleason, la più bassa è "2" (1 + 1), in cui sia il modello primario e quello secondario sono di grado 1.

Parliamo di grado "5" (2 + 3) quando il modello primario è di tipo 2 e quello secondario di tipo "3". Analogamente si definisce la somma di Gleason "7" e "10" in rapporto ai modelli presenti nel vetrino.

Per riassumere, quanto più contenuta è la somma di Gleason tanto migliore sarà la prognosi del tumore, sebbene i principi generali non sempre si adattano ai singoli casi.

## DIAGNOSI SEMEIOTICO-BIOFISICA DEL CANCRO PROSTATICO, ANCORCHÈ INIZIALE: IL REALE RISCHIO ONCOLOGICO e IL SEGNO DI MASSUCCO.

Il cancro della prostata per lungo tempo rimane asintomatico nel senso che è presente il solo “reale rischio” di cancro sempre ben localizzato, ad una (o più) circoscritta(e) area(e) della ghiandola. Questo spiega, da un lato, la difficoltà che incontra il medico, che non conosce la Semeiotica Biofisica, nella sua diagnosi e, dall’altro, l’urgente necessità di conoscere questa semeiotica fisica che consente di riconoscere il tumore a partire dalle fasi veramente iniziali in individui apparentemente indenni da lesioni prostatiche, cioè privi di qualsiasi fenomenologia clinica specifica.

Detto altrimenti, il clinico avverte la necessità di un metodo di facile e rapida applicazione, utilizzabile di *routine* nel corso della comune visita medica, affidabile e di rapida esecuzione, che in modo obiettivo gli permetta di riconoscere *bed-side* una neoplasia iniziale o “silente” ed auspicabilmente di valutare quantitativamente il *reale rischio oncologico*, che rappresenta il massimo traguardo di qualsiasi semeiotica, medica o strumentale.

Soddisfa questi requisiti la **Semeiotica Biofisica** della prostata, che dovrebbe, pertanto, essere impiegata di *routine* nell’esame obiettivo in tutti gli individui ovviamente di sesso maschile e specialmente negli ultra-cinquantenni, che si sottopongono alla visita medica per qualsiasi motivo, al fine di escludere o evidenziare un tumore maligno della prostata, magari in fase iniziale secondo l’*iter* diagnostico descritto di seguito (6).

In realtà, il massimo obiettivo raggiunto con l’originale semeiotica fisica è stato il riconoscimento e la quantizzazione del “rischio reale” di tumore prostatico e non soltanto di questo tessuto (6, 37-40).

Infatti, bisogna tenere ben presente che le efficaci semeiotiche strumentali, frutto della tecnologia più avanzata, sono richieste per, ed utilizzate in, individui sintomatici o a scopo preventivo soltanto in *alcuni* soggetti, ma non sempre in modo corretto – secondo quanto qui suggerito – cioè a dire in assenza di *terreno oncologico* e di *reale rischio oncologico*.

All’inizio del terzo millennio nessuna semeiotica sofisticata permette da sola di evidenziare e quantificare questa singolare situazione del sistema psico-neuro-endocrino-immunitario e l’eventuale *rischio oncologico* da esso sempre dipendente, nè della prostata nè di altri sistemi biologici

La nuova semeiotica fisica, consentendo obiettivamente il rilievo di dati microcircolatori, biologici e biologico-molecolari, ricchi di informazione, indipendentemente dalla soggettività del medico e del contributo offerto dal malato attraverso l’anamnesi – parliamo di *segni* semeiotico-biofisici e non di *sintomi* – permette di riconoscere o, quantomeno, di sospettare un tumore prostatico e, conseguentemente, di richiedere l’indagine delle avanzate tecnologie, incluso l’esame bioptico, costose e di limitata applicazione, in modo tempestivo e in individui razionalmente selezionati, con favorevoli ripercussioni sulla efficacia dell’intervento, cioè sui suoi risultati, e sulla spesa sanitaria, che non deve essere mai dimenticata.

Al contrario, riconosciuto e valutato quantitativamente il *rischio oncologico* “reale”, magari in un soggetto asintomatico, il medico ha il dovere di seguire “clanicamente” nel tempo il soggetto colpito, perché nessuna semeiotica sofisticata è in grado, oggi, di corroborare o falsificare una simile diagnosi fatta.

Il processo diagnostico, in individui ICAEM- $\alpha$ -positivi (Istangiopatia Congenita Acidosa Enzimo-Metabolica = la pressione digitale sopra l’emisfero ds. provoca, dopo soli 6 sec. un riflesso gastrico aspecifico maggiore di quello osservato durante pressione identica eseguita sopra l’emisfero sn., dove il tl è di 7 sec.), inizia con la ricerca del *terreno oncologico* (come descritto in precedenti lavori (6, 37-40) (V. il sito [www.semeioticabiofisica.it](http://www.semeioticabiofisica.it) e gli articoli in parte citati nella Bibliografia).



Il *terreno oncologico* è valutato in numerosi modi, differenti per raffinatezza e difficoltà: per es., se il soggetto chiude gli occhi, la durata di decongestione della milza, reni, pancreas, nel sano, dura 30 sec. precisi.

Al contrario, in presenza di *terreno oncologico* la durata dello stesso segno risulta < 30 sec, in relazione inversa alla gravità del rischio oncologico (Tab.3). Il Terreno Oncologico, una particolare condizione patologica del sistema psiconeuroendocrinoimmunitario, deve essere “quantificato” sia di base, sia mediante prove da sforzo, come anche la SISRI “completa”, perché nelle fasi molto iniziali deve essere ricercata con le manovre di sensibilizzazione, come la manovra di Restano, tipo A o B, che risulta sempre positiva (6, 37-40) (V. il sito citato).

A questo punto, al fine di localizzare l’eventuale neoplasia, in qualsiasi stadio, è affidabile il *test della minzione simulata*, che notoriamente provoca il riflesso gastrico aspecifico (Fig.1) in tutte le malattie dell’apparato urinario, ma che è seguito dopo un tl di 3-6 sec. dalla contrazione gastrica tonica (CGt) soltanto in caso di *tumore maligno* a carico della trafila urinaria: segno tipico, presente anche nel “reale rischio” oncologico e nei tumori “in situ”, che tali possono restare per tutta la vita del paziente e rivelati solo da un esame biptico. Sia il tl (inversamente) che l’intensità della CGt (direttamente) sono correlati con la gravità e l’estensione della lesione prostatica.

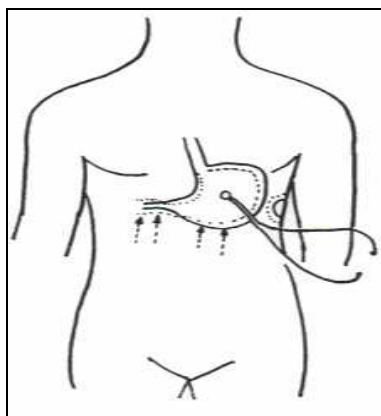


Fig. 1

*La figura indica l’esatta collocazione del tamburo del fonendoscopio e le linee parallele e centripete su cui deve essere applicata la percussione digitale, diretta e delicata, col dito piegato a modo di martelletto, per determinare la proiezione cutanea di un breve tratto della grande curvatura gastrica, indispensabile per evidenziare sia il Riflesso Gastrico Aspecifico, riprodotto nella figura, sia la Contrazione Gastrica tonica.*

A questo punto si procede con la stimolazione dei *trigger-points* dei lobi prostatici, di ds e di sn (in assenza del lobo medio), localizzati a livello del XII dermatomero toracico, in pratica, ai due lati della sinfisi pubica e a varia altezza: in caso di tumore maligno, anche se veramente iniziale, il pizzicotto cutaneo prolungato provoca, prima, il riflesso gastrico aspecifico dopo un tl di 8 sec. (= Reale rischio” di cancro) oppure < 8 sec. (= fase iniziale del tumore), in rapporto allo stadio del cancro, durata  $\geq 4$  sec. (NN < 4 sec.) e, poi, la CGt – sindrome autoimmune locale – accompagnata da colecistocontrazione e splenodecongestione: **segno di Massucco**. Il segno possiede un valore “quantitativo”: i valori paramatrici sono correlati alla gravità del tumore.

In questa condizione i riflessi prostatico-ciecale (dilatazione del cieco) e -coledocico mostrano parametri decisamente *patologici*, identici a quelli riferiti a proposito del riflesso prostatico-gastrico aspecifico. Per quanto riguarda il primo si osserva, infatti un tl  $\leq 8$  sec. (NN = 8 sec.), durata  $\geq 4$  sec. (NN = 4 sec.) e tl differenziale 2-3 sec. o dimensione frattalica (NN = 3,81).

Il riflesso coledocico, invece, mostra una durata della scomparsa maggiore della fisiologica (NN = 3 sec.) durante il *test della apnea*.

Presenti ed utili per la diagnosi di carcinoma prostatico, come di tutti gli altri tumori maligni, sono la sindrome degli *immunocomplessi circolanti* e, ovviamente, quella della *sintesi anticorpale acuta*, assente in modo tipico nella sede della prostata extra-capsulare, analogamente a quanto si osserva in caso di patologia a carico di una sede del MALT.

Solo apparentemente contraddice questa affermazione la Polimialgia Reumatica Acuta Benigna Variante, in quanto il BALT sede della “sofferenza” è, in realtà, in uno stato di iperfunzione, in conseguenza della soppressione dell’anticorpopoiesi operata dal virus influenzale (39, 40).

Il *precondizionamento* semeiotico-biofisico della prostata (= ripetizione della valutazione dei differenti valori parametrici dopo esattamente 5 sec. dalla fine della valutazione di base) appare di notevole interesse nel riconoscere il rischio oncologico prostatico e nelle forme iniziali, dove risulta decisamente patologico: nel sano, i valori aumentano significativamente, mentre restano immutati (= reale rischio) o peggiorano (= cancro) in relazione alla gravità della patologia sottostante.

Decisivi nella diagnosi di “reale rischio” oncologico e di tumore prostatico sono certamente i dati *microangiologici clinici*, caratterizzati dall’attivazione microcircolatoria locale, tipo II, dissociata, dove la *vasomotility* del microcircolo prostatico extra-capsulare è massimamente incrementata, mentre la *vasomotion* è normale (AL + PL = 6 sec.) nel primo caso, oppure depressa nel secondo (fase AL + PL di 4-5 sec.): *centralizzazione del flusso ematico microcircolatorio* (Fig. 2).

In altre parole, l’ossigenazione microcircolatoria è fisiologica di base nel “reale rischio” oncologico, mentre è patologicamente ridotta nel cancro prostatico.

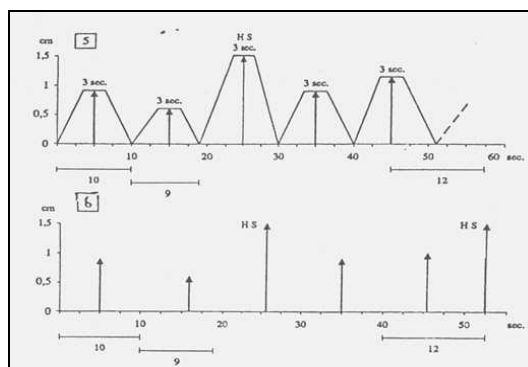


Fig. 2

*Nella figura sono geometrizzate le fluttuazioni del tratto superiore (vasomotility) ed inferiore (vasomotion) dell’uretere nel sano durante la stimolazione “lieve” dei trigger-points prostatici, che permette di valutare quantitativamente la vasomozione prostatica, descritta nel testo.*

Per evidenziare la vasomozione prostatica si procede in pratica come di seguito descritto: col soggetto da esaminare supino e psicofisicamente rilassato, il pizzicotto cutaneo, “lieve” e persistente, a livello del XII (I lombare per la prostata “interna”) dermatomero di ds e di sn provoca le ormai note fluttuazioni dei riflessi ureterali, superiore, medioe e inferiore. Il terzo superiore (= piccole arterie ed arteriole) oscilla in modo massimale (intensità di 1,5 cm.) con durata della fase AL + PL di 8 sec., fD < 2 (dimensione frattale).

Al contrario, le fluttuazioni del terzo ureterale inferiore (capillari nutrizionali e venule post-capilari) sono minime e tutte uguali (intensità di 0,5 cm.) con fase AL + PL di 4-5 sec. e fD di 1. (Fig. 3) (Tab. 3).

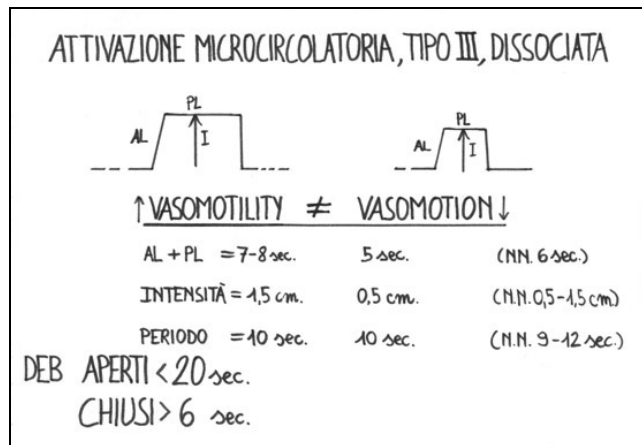


Fig. 3.

*La figura illustra graficamente il comportamento dei riflessi ureterali superiori (arteriole e piccole arterie, sec. Hammersen), inferiori (capillari e venule) e medi (DEB) nella microcircolazione tumorale.*

Nel presente articolo non è discusso il comportamento interessante del riflesso ureterale medio, descritto altrove in modo particolareggiato (6, 37-39), che informa sul modo di essere e di funzionare dei Dispositivi di Blocco Endoarteriolari (DEB), di prima e seconda stazione.

TERRENO ONCOLOGICO	PRESENTE ED INTENSO
ICAEM- $\alpha$	PRESENTE ED INTENSA
SISRI "COMPLETA"	nelle fasi iniziali utilizzare i <i>test</i> di sensibilizzazione
TEST DELLA MINZIONE SIMULATA	POSITIVA E INTENSA
<b>SEGNO DI MASSUCCO</b>	POSITIVO (caratteristico)
RIFLESSO PROSTATICO-GASTRICO ASPECIFICO	POSITIVO E PATOLOGICO
RIFLESSO PROSTATICO-CIECALE	POSITIVO E PATOLOGICO
RIFLESSO PROSTATICO-COLEDOCICO	POSITIVO E PATOLOGICO
PRECONDIZIONAMENTO PROSTATICO	PATOLOGICO
ATTIVAZIONE MICROCIRCOLATORIA DISSOCIATA O TIPO II	

Tab. 31  
*Spiegazione nel testo.*

## DIAGNOSI SEMEIOTICO-BIOFISICA DEL CACINOMA PROSTATICO “IN SITU”.

Nelle forme iniziali, “in situ”, appare di notevole utilità la valutazione delle traiettorie ureterali, descritte sopra, sia di base che subito dopo la stimolazione endogena di GH, mediante pressione digitale applicata sopra la proiezione cutanea del centro neuronale del GH-RH per la durata di 15-20 sec. (In pratica, mediante pressione digitale 2 cm. sopra il meato uditivo esterno).

Infatti, nel carcinoma prostatico “in situ” i parametri della vasomozione risultano fortemente patologici sotto lo stimolo dei fattori di crescita indotti dal GH. Nel sano, invece, il *test* provoca interessanti e favorevoli variazioni microcircolatorie: la *vasomotility* e la *vasomotion* diventano più intense con aumento a 7 sec. della loro fase AL + PL, a causa dell’attivazione microcircolatoria associata, di tipo I, nell’istangio prostatico.

In altre parole, in questa condizione sperimentale l’ossigenazione tessutale aumenta: il tempo di latenza del riflesso prostata-gastrico aspecifico sale da 8 sec. a 12 sec.

Al contrario, nei soggetti a “rischio oncologico”, in quelli con tumore “in situ” e naturalmente quando il cancro è presente o già avanzato, indipendentemente dalla gravità, l’attivazione microcircolatoria GH-indotta è del tipo II, dissociato, in cui sono osservabili intense oscillazioni del tipo *Highest Spikes* (intensità 1,5 cm.) nella *vasomotility*, con fase AL + PL di 8-9 sec., mentre le analoghe e successive oscillazioni della *vasomotion* sono di minima intensità (0,5 cm.), con fase AL + PL di appena 5 sec. (i DEB particolarmente “aperti”: riflesso ureterale medio con durata > 20 sec. e chiusura < 6 sec.): la conseguenza è la grave compromissione della microcircolazione locale GH-indotta, alla base del particolare comportamento patologico dei riflessi in queste condizioni patologiche: il tempo di latenza del riflesso prostata-gastrico aspecifico, già < 8 sec. di base, appare ridotto ulteriormente.

Analogamente al GH, il *picco acuto della secrezione insulinica* ( il pizzicotto cutaneo persistente a livello dell’ipocondrio ds. e/o sn. per 15 sec.) provoca una reazione microcircolatoria patologica soltanto a livello della zona prostatica a “rischio” o già colpita dal tumore. Ne consegue che questo *test* all’insulina endogena è assai utile nella diagnosi precoce e nella stadiazione del tumore prostatico, in una lunga esperienza.

Tra questi due estremi di attivazione microcircolatoria, GH- ed insulina-indotti, esistono stadi “intermedi”, dove l’attività aumentata della *vasomotility* (AL + PL 7-8 sec.) riesce ancora a mantenere un flusso basale normale nei capillari e venule: *vasomotion* con AL + PL di 6 sec.

**In conclusione**, in un soggetto di età superiore ai 50 aa., il rilievo dei dati semeiotico-biofisici, riassunti nella Tab.3, in particolare il *segno di Massucco*, consentono di porre diagnosi di cancro prostatico. Naturalmente sono presenti sia i numerosi segni semeiotico-biofisici dell’inflammazione, sia quelli del cancro (6).

A questo punto esaminiamo brevemente il contributo della **Semeiotica Biofisica** alla stadiazione “clinica” del tumore. Innanzitutto, la sede può essere uni- o bi-laterale, a seconda che la stimolazione dei *trigger-points* con risultato positivo sia mono- o bi-laterale.

In secondo luogo, se è interessata anche la prostata “interna” anche i *trigger-points* di questa (I dermatomero lombare: in pratica la cute all’inguine), quando sono stimolati, scatenano i segni patologici descritti. Ricordiamo, a questo proposito, che l’eventuale presenza di *calcificazioni della prostata* è manifestata dal caratteristico riflesso “litiasico”: la stimolazione dei relativi “trigger-points” prostatici provoca il riflesso ureterale “in toto” (ma anche gastrico-aspecifico) che, raggiunto rapidamente il suo valore massimo si riduce di un terzo.

Nelle forme in cui la vasomozione consente di osservare l’attivazione di tipo II, dissociato, con intensa *vasomotility*, con *vasomotion non o poco* compromessa, pH tessutale non eccessivamente basso (tl dei riflessi 7 sec.; NN = 8 sec.), incluso il *segno di Massucco*, la malignità è *ridotta*.

Al contrario, lo “scompenso” microcircolatorio con la sua estensione a tutta la ghiandola, evidenzia l’alto grado di malignità del tumore.

Infine, la valutazione della sintesi anticorpale a livello di MALT locale è veramente ricca di informazione (37, 38): la pressione sopra la parte inferiore ed interna della fossa iliaca di ds e di sn (sede dei linfonodi satelliti della prostata) provoca la sindrome anticorpale acuta (tl 3 sec.) la cui intensità è rivelata dalla entità del tl del riflesso gastrico aspecifico, dalla sua durata ed infine dalla CGt.

In una ormai lunga esperienza clinica di 48 aa., la **Semeiotica Biofisica** si è rivelata veramente affidabile nella diagnosi e nella stadiazione “clinica” del cancro prostatico.

° **Segno di Massucco**: in memoria dell’amico dott. Amedeo Massucco, stimato Medico di Sestri Levante.

## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1) Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. *Cancer statistics, 1999*. *Cancer J Clin*. 1999;49:8-31.
- 2) Ennis RD, Malyszko BK, Rescigno J, et al. *Biologic classification as an alternative to anatomic staging for clinically localized prostate cancer: a proposal based on patients treated with external beam radiotherapy*. *Urology*. 1998;51:265-270.
- 3) Coffey DS. *Prostate cancer. An overview of an increasing dilemma*. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):880-886.
- 4) Fradet Y, Meyer F., Bairati I., Shadmani R., More L. *Dietary fat and prostate cancer progression and survival*. *Eur. Urol*. 1999; 35 (5-6), 388-91,.
- 5) World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a global perspective*. Banta Book Group, Menasha. 1997.
- 6) Stagnaro Sergio, Stagnaro-Neri Marina. *Introduzione alla Semeiotica Biofisica. Il Terreno oncologico*. Travel Factory SRL., Roma, 2004.  
[http://www.travelfactory.it/semeiotica\\_biofisica.htm](http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm)
- 7) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., *Il terreno oncologico*. *Il Medico delle Ferrovie*. 1998; 4°.
- 8) Coffey DS. *Prostate cancer. An overview of an increasing dilemma*. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):880-886.
- 9) Pannek J, Rittenhouse HG, Chan DW, et al. *The use of percent free prostate specific antigen for staging clinically localized prostate cancer*. *J Urol*. 1998;159:1238-1242.
- 10) Lerner SE, Jacobsen SJ, Lilja H, et al. *Free, Complexed, and total serum prostate-specific antigen concentrations and their proportions in predicting stage, grade, and deoxyribonucleic acid ploidy in patients with adenocarcinoma of the prostate*. *Urology*. 1996;48:240-248.
- 11) Carter HB, Partin AW, Luderer AA, et al. *Percentage of free prostate-specific antigen in sera predicts aggressiveness of prostate cancer a decade before diagnosis*. *Urology*. 1997;49:379-384.
- 12) Ackerman DA, Barry JM, Wicklund RA, et al. *Analysis of risk factors associated with prostate cancer extension to the surgical margin and pelvic node metastasis at radical prostatectomy*. *J Urol*. 1993;150:1845-1850.
- 13) Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. *PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management*. *Urol Clin North Am*. 1993;20:653-663.
- 14) Wolff JM, Borchers H, Boeckmann W, et al. *Improved discrimination between prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia by determination of free prostate-specific antigen percentage*. *Urologe A*. 1997;36:255-258.
- 15) Olsson CA, de Vries GM, Buttyan R, Katz AE. *Reverse transcriptase-polymerase chain reaction assays for prostate cancer*. *Urol Clin North Am*. 1997;24:367-378.

- 16) Katz AE, Olsson CA, Raffo AJ, et al. *Molecular staging of prostate cancer with the use of an enhanced reverse transcriptase-PCR assay*. Urology. 1994;43:765-775.
- 17) Ignatoff JM, Oefelein MG, Watkin W, et al. *Prostate specific antigen reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in preoperative staging of prostate cancer*. J Urol. 1997;158:1870-1875.
- 18) Ennis RD, Katz AE, de Vries GM, et al. *Detection of circulating prostate carcinoma cells via an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in patients with early stage prostate carcinoma. Independence from other pretreatment characteristics*. Cancer. 1997;79:2402-2408.
- 19) Lee F, Bahn DK, Siders DB, Greene C. *The role of TRUS-guided biopsies for determination of internal and external spread of prostate cancer*. Semin Urol Oncol. 1998;16:129-136.
- 20) Smith JA Jr. *Transrectal ultrasonography for the detection and staging of carcinoma of the prostate*. J Clin Ultrasound. 1996;24:455-461.
- 21) Watanabe M, Saitoh M, Watanabe H. *Diagnostic accuracy of transrectal ultrasonography for screening of prostatic cancer*. Hinyokika Kyo. 1996;42:763-766.
- 22) Amo FH, Verdu Tartajo F, Diez Cordero JM, et al. *Reliability of CT for determining lymphatic involvement in patients with prostate cancer*. Arch Esp Urol. 1997;50:464-468.
- 23) Ekman P. *Predicting pelvic lymph node involvement in patients with localized prostate cancer*. Eur Urol. 1997;32:60-64.
- 24) Platt JF, Bree RL, Schwab RE. *The accuracy of CT in the staging of carcinoma of the prostate*. AJR Am J Roentgenol. 1987;149:315-318.
- 25) Levran Z, Gonzalez JA, Diokno AC, et al. *Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer?* Br J Urol. 1995;75:778-781.
- 26) Getty DJ, Seltzer SE, Tempany CM, et al. *Prostate cancer: relative effects of demographic, clinical, histologic, and MR imaging variables on the accuracy of staging*. Radiology. 1997;204:471-479.
- 27) Gregorakis AK, Holmes EH, Murphy GP. *Prostate-specific membrane antigen: current and future utility*. Semin Urol Oncol. 1998;16:2-12.
- 28) Bostwick D.G., Pacelli A, Blute M., Roche P., Murphy G.P. *Prostate specific membrane antigen expression in prostatic intraepithelial neoplasia and adenocarcinoma: a study of 184 cases*. Cancer. 82 (11), 2256-61, 1998.
- 29) Gohji K, Nomi M, Kizaki T, et al. *An assessment of the usefulness of serum prostate-specific antigen level and cancer volume in biopsy specimens to predict the extent of prostate cancer*. Br J Urol. 1997;79:602-607.
- 30) Borirakchanyavat S, Bhargava V, ...Borirakchanyavat S, Bhargava V, Shinohara K, et al. *Systematic sextant biopsies in the prediction of extracapsular extension at radical prostatectomy*. Urology. 1997;50:373-378.

- 31) Daniels GF Jr, McNeal JE, Stamey TA. *Predictive value of contralateral biopsies in unilaterally palpable prostate cancer.* J Urol. 1992;147:870-874.
- 32) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. *A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer.* J Urol 1995; 154(1):131-8.
- 33) D'Amico AV, Chang H, Holupka E,... D'Amico AV, Chang H, Holupka E, et al. *Calculated prostate cancer volume: the optimal predictor of actual cancer volume and pathologic stage.* Urology. 1997;49:385-391.
- 34) Wang X, Brannigan RE, Rademaker AW, et al. *One core positive prostate biopsy is a poor predictor of cancer volume in the radical prostatectomy specimen.* J Urol. 1997;158:1431-1435.
- 35) Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, et al. *The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer.* Urology. 1995;46:205-212.
- 36) Rogatsch H, Hittmair A, Reissigl A, et al. *Microvessel density in core biopsies of prostatic adenocarcinoma: a stage predictor?.* J. Pathol. 1997;182:205-210.
- 37) Stagnaro-Neri M., Stagnaro S., Semeiotica biofisica: Valutazione quantitativa del rischio oncologico, Il Medico delle Ferrovie. 1998, n. 2/3, 63-64.  
1996
- 38) Stagnaro-Neri Marina, Stagnaro Sergio. Microangiologia clinica della ipertrofia prostatica benigna. Ruolo patogenetico delle modificazioni del sistema microvascolotessutale valutate con la semeiotica biofisica. Acta Cardiologica Mediterranea. 1986; 14, 21.
- 39) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Le Costituzioni Semeiotico-Biofisiche. Strumento clinico fondamentale per la prevenzione primaria e la definizione della Single Patient Based Medicine. Ediz. Travel Factory, Roma, 2004. [http://www.travelfactory.it/semeiotica\\_biofisica.htm](http://www.travelfactory.it/semeiotica_biofisica.htm)
- 40) Stagnaro S., Stagnaro-Neri M. Single Patient Based Medicine. La Medicina Basata sul Singolo Paziente: Nuove Indicazioni della Melatonina. Travel Factory SRL., Roma, 2005.
-