



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MESSINA

**Dottorato di Ricerca in "Scienze biomediche, cliniche e sperimentali"
XXXIII Ciclo
(Coordinatore: Prof. Francesco Squadrito)**

**Sindrome metabolica quale fattore predittivo di recidiva
biochimica in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale**

Candidato:

Francesco LEMBO

Supervisor:

Prof. ssa Letteria Minutoli

Anno Accademico 2019-2020

INDICE

Introduzione.....	pag 1
Materiali e metodi	pag 14
Risultati	pag 17
Discussione	pag 23
Conclusioni	pag 27
Dichiarazione d'interessi.....	pag 28
Tabelle	pag 29
Bibliografia.....	pag 34

La sindrome metabolica

La sindrome metabolica (MetS), o sindrome da insulino-resistenza o sindrome X, è la risultante di un complesso di anormalità metaboliche la cui sommatoria incrementa notevolmente il rischio di malattia cardiovascolare, di aterosclerosi vascolare e di diabete mellito tipo II (DMT2).

I quattro fattori caratterizzanti la sindrome metabolica sono: l'obesità addominale, l'aumento della pressione arteriosa, la dislipidemia (bassi livelli di colesterolo LDL, bassi livelli di colesterolo HDL ed elevati valori di trigliceridi), l'insulino-resistenza ed uno stato protrombotico o proinfiammatorio.

È difficile stabilire la prevalenza della sindrome metabolica dati i diversi criteri di comparazione utilizzati, i diversi disegni di studio ed il diverso metodo di campionamento.

Nonostante ciò, Cameron et al [1] hanno evidenziato come la prevalenza presenti un picco minimo del 19% tra gli uomini iraniani [2] ed un picco massimo del 56% tra i nativi americani [3]. In Italia la prevalenza è del 24% tra gli uomini nella fascia d'età compresa tra 40 e 81 anni e del

14% tra le donne tra i 40 ed i 55 anni [4].

Dalla descrizione iniziale, nel 1988, di Reaven et al [5] sono state proposte diversi criteri di definizione di sindrome metabolica. Tra queste:

WHO 1999 [6]

Presenza di insulino-resistenza o glucosio ematico >110 mg/dL associato a due o più dei seguenti criteri:

- Colesterolo HDL <35 mg/dL negli uomini, <40 mg/dL nelle donne
- Trigliceridi >150 mg/dL
- Circonferenza vita >90 cm negli uomini o 85 cm nelle donne o BMI >30 kg/m²
- Pressione arteriosa $>140/90$ mmHg

IDF (international Diabetes Federation) 2006 [7]:

Presenza di circonferenza vita >94 cm negli uomini o >80 cm nelle donne associata a due o più dei seguenti criteri:

- Glucosio ematico >100 mg/dL o diagnosi di diabete
- Colesterolo HDL <40 mg/dL negli uomini; <50 mg/dL nelle donne o assunzione di terapia ipocolesterolemizzante.
- Trigliceridi >150 mg/dL o assunzione di terapia ipotriglicerimizzante.

- Pressione arteriosa >130/85 mmHg o assunzione di terapia anti-ipertensiva.

NCEP (National Cholesterol Education Program) ATPIII 2005 [8]

Presenza di almeno tre dei seguenti fattori di rischio:

- Glucosio ematico >100 mg/dL o assunzione di terapia ipoglicemizzante.
- Colesterolo HDL <40 mg/dL negli uomini; <50 mg/dL nelle donne o assunzione di terapia ipocolesterolemizzante.
- Trigliceridi >150 mg/dL o assunzione di terapia ipotriglicerimizzante.
- Pressione arteriosa >130/85 mmHg o assunzione di terapia anti-ipertensiva.

EGIR 1999

Insulino-resistenza (definita come iperinsulinemia, aumento del 25% del valore di insulina a digiuno misurata nella popolazione non-diabetica) associata alla presenza di due, o più, dei seguenti parametri:

- Obesità centrale: circonferenza vita di 94 cm negli uomini e di 80 cm nelle donne.

- Dislipidemia: trigliceridi >2.0 mmol/L o HDL colesterolo <1.0 mmol/L
- Ipertensione arteriosa: > 140/90 mmHg o assunzione di terapia anti-
ipertensiva
- Glicemia a digiuno superiore a 6.1 mmol/L

IPERTENSIONE ARTERIOSA

L'aumento dei valori pressori, nei pazienti con sindrome metabolica, è strettamente correlato al deficit di produzione di insulina ed all'insulino-resistenza: è dimostrato come l'insulina, nei soggetti normopeso, abbia un'azione vasodilatatrice [9], determinando al contempo a livello renale, un aumento del riassorbimento di sodio [10]. Nei soggetti con sindrome metabolica viene meno l'azione di vasodilatazione a livello periferico ma viene preservata una minore escrezione di sodio a livello renale [11].

Altri possibili fattori causali dell'ipertensione arteriosa sono quelli legati all'aumento dell'attività del sistema simpatico stimolato dagli elevati valori plasmatici di insulina [12] e dallo stato pro-infiammatorio causato da un aumentato stress ossidativo determinato dall'aumento plasmatico degli acidi grassi liberi [13].

DISLIPIDEMIA

Nei soggetti con MetS ed alterazione della sintesi di insulina, l'aumento di acidi grassi liberi determina un aumento delle lipoproteine a bassissima densità con conseguente incremento epatico della sintesi di trigliceridi.

L'insulina inibisce, nei soggetti normali, la produzione di VLDL nel circolo sistemico mentre nei soggetti con insulino-resistenza l'aumento della quota circolante di acidi grassi stimola la sintesi epatica di trigliceridi.

Inoltre, l'insulina ha un effetto lipogenico diretto, stimolando la trascrizione dei geni che mediano la biosintesi dei trigliceridi [14] viceversa, l'insulino-resistenza riduce la concentrazione della lipoproteina lipasi (enzima chiave nell'idrolisi dei trigliceridi delle VLDL) nel tessuto muscolare ed in quello adiposo. Quest'ultimo effetto è tuttavia meno determinante rispetto all'iperproduzione di VLDL.

La riduzione della concentrazione ematica di colesterolo HDL determinata dalle modifiche della sua composizione e del suo metabolismo è la più importante alterazione presente nei soggetti con MetS.

La minore concentrazione ematica di colesterolo HDL deriva dalla diminuzione del contenuto di esteri del nucleo lipoproteico con aumento variabile, talora consistente, dei trigliceridi che rendono la particella

piccola e particolarmente densa. Questo cambiamento di composizione determina una maggiore clearance di HDL dal circolo ematico.

In maniera analoga, viene ad essere alterata la concentrazione di colesterolo LDL. In quest'ultimo caso, la variazione nella composizione è attribuibile alla deplezione del colesterolo non esterificato, del colesterolo esterificato e dei fosfolipidi.

Le LDL, rispetto alle HDL, sono più aterogeniche risultando più tossiche per l'endotelio, legandosi più facilmente ai glicosaminoglicani ed incrementandone la suscettibilità allo stress ossidativo.

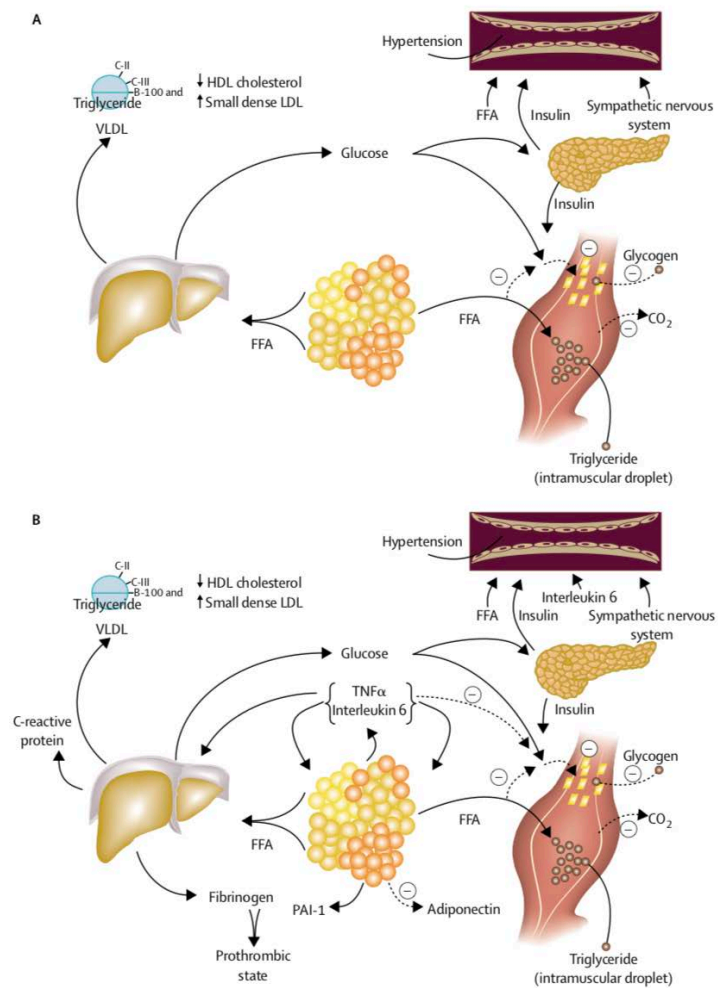
INTOLLERANZA GLUCIDICA

I deficit nell'azione dell'insulina giocano un ruolo determinante nel metabolismo glucidico. Questi determinano infatti, una diminuzione della capacità dell'ormone di regolare la produzione di glucosio da parte del fegato e dei reni, alterando al contempo, l'assorbimento ed il metabolismo del glucosio nei tessuti insulino-sensibili quali il tessuto muscolare ed il tessuto adiposo.

Uno dei principali fattori che contribuisce allo sviluppo dell'insulino-resistenza è un aumento della quota di acidi grassi circolanti. L'aumento degli acidi grassi liberi stimola la secrezione di insulina. Tuttavia,

quest'esposizione prolungata ed a concentrazioni eccessive ne determina un'inibizione della secrezione.

L'insulina può inoltre, attraverso un meccanismo di feedback negativo, inibire direttamente la propria secrezione. Nei soggetti con predisposizione genetica allo sviluppo di malattia, lo stress a carico delle cellule beta-pancreatiche causato dall'insulino-resistenza sostiene l'intolleranza glucidica determinando un ulteriore, e più grave, difetto di produzione dell'ormone.



Il tumore della prostata

Il tumore della prostata (PCa) è la seconda neoplasia maschile, esclusi i tumori dermatologici, con un tasso di incidenza maggiore rispetto al tumore al polmone e quello al colon-retto[15-16]; presenta un'incidenza di 214 casi ogni 1000 uomini [17].

L'allungamento dell'aspettativa di vita, dovuto allo sviluppo industriale ed al miglioramento delle condizioni socio-economiche, ha determinato un ulteriore aumento dell'incidenza della neoplasia prostatica, facendo sì che la patologia determinasse un notevole impatto sociale.

L'aumento dell'incidenza del tumore alla prostata e la diagnosi precoce di malattia, hanno comportato negli ultimi decenni una vera e propria "rivoluzione" in ambito urologico, portando all'implementazione di strategie terapeutiche sempre meglio applicabili ed adattabili al singolo paziente.

Fattori di rischio e fattori protettivi

I tre principali fattori di rischio certi sono rappresentati dall'età, dall'origine etnica e dall'ereditarietà [18]. Se un parente di primo grado è affetto da tumore prostatico il rischio di sviluppare la malattia raddoppia;

se due o più parenti sono affetti da malattia il rischio incrementa di 5-11 volte [19].

Tra gli altri fattori di rischio è possibile annoverare i fattori ormonali: elevati livelli circolanti di testosterone e di IGF-1 possono predisporre all'insorgenza del tumore.

Tra i possibili fattori di rischio, potenzialmente modificabili, vi sono una dieta ricca di grassi e alcool, una ridotta esposizione a fattori protettivi quali le Vitamine C e D, l'attività fisica e la dieta.

Terapia del tumore prostatico

Nei pazienti con carcinoma della prostata la terapia è condizionata dall'aspettativa di vita e dallo stadio clinico di malattia.

In soggetti con aspettativa di vita superiore a 10 anni e malattia organo-confinata il trattamento del carcinoma della prostata prevede l'opzione chirurgica o la radioterapia.

L'intervento chirurgico è rappresentato dalla prostatectomia radicale con eventuale linfadenectomia pelvica.

La prostatectomia è la rimozione della prostata e delle vescicole seminali con successivo ripristino della continuità della via escrettrice

urinaria mediante confezionamento di un'anastomosi vescico-uretrale.

Principale obiettivo della prostatectomia radicale è l'eradicazione della malattia, preservando la continenza urinaria e, laddove indicato, la potenza erettile.

Il trattamento radioterapico è la seconda opzione nei pazienti con malattia organo-confinata e buona aspettativa di vita (>10 anni).

Le tecniche di radioterapia prevedono la terapia con fasci esterni e la brachiterapia: le due metodiche sono sovrapponibili in termini di sopravvivenza globale, differiscono tuttavia in termini di ricaduta biochimica e ricaduta a distanza della malattia.

Ad oggi, il trattamento radiante è indicato in soggetti più anziani e con plurime comorbidità tali da controindicare un intervento di chirurgia maggiore o in quei pazienti fortemente motivati ad evitare gli effetti collaterali legati all'opzione chirurgica (incontinenza urinaria, disfunzioni erettile).

Classificazione TNM clinica del carcinoma prostatico

Principale obiettivo della classificazione TNM del tumore della prostata è quello di associare pazienti con risultati simili al fine di comparare i risultati dei dati clinici e patologi ottenuti nei diversi studi.

L'estensione e le localizzazioni del tumore vengono categorizzate secondo la classificazione TNM (Tabella I) [20].

T - Primary Tumour (stage based on digital rectal examination [DRE] only)	
TX	Primary tumour cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumour
T1	Clinically inapparent tumour that is not palpable
T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen [PSA])
T2	Tumour that is palpable and confined within the prostate
T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule
T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral)
T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall
N - Regional (pelvic) Lymph Nodes¹	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis
M - Distant Metastasis²	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis
M1a	Non-regional lymph node(s)
M1b	Bone(s)
M1c	Other site(s)

e con la stratificazione per gruppi di rischio della Società Europea di Urologia (EAU) basata sul sistema di classificazione di D'amico (Tabella 2) [21] che stratifica i pazienti con rischio simile di recidiva biochimica di malattia dopo intervento sia esso rappresentato dalla prostatectomia radicale (RP) o dalla radioterapia esterna (EBRT).

Tabella II. Gruppi di rischio dell'EAU per recidiva biochimica di malattia nel tumore prostatico localizzato o localmente avanzato.

Definition			
Low-risk	Intermediate-risk	High-risk	
PSA < 10 ng/mL and GS < 7 (ISUP grade 1) and cT1-2a	PSA 10-20 ng/mL or GS 7 (ISUP grade 2/3) or cT2b	PSA > 20 ng/mL or GS > 7 (ISUP grade 4/5) or cT2c	any PSA any GS (any ISUP grade) cT3-4 or cN+
Localised			Locally advanced

Recidiva biochimica di malattia dopo trattamenti locali

Si stima che una percentuale variabile tra il 27% e il 53% dei pazienti sottoposti ad intervento sviluppino BCR [22].

I pazienti sottoposti a prostatectomia radicale dovrebbero ottenere

un azzeramento del PSA dopo 4/6 settimane dall'intervento [23]. La recidiva biochimica di malattia dopo chirurgia è definita come incremento del valore sierico di PSA >0.2 ng/mL e almeno due determinazioni successive con valori in incremento [24].

Fattori prognostici di recidiva biochimica di malattia (BCR) dopo prostatectomia radicale sono rappresentati dal valore dell'antigene prostatico specifico pre-operatorio (PSA), dallo stadio del tumore, dal Gleason score e dallo stato dei margini chirurgici [25-26]. Tutti questi fattori, a differenza di quelli della sindrome metabolica, non sono modificabili. Per tale motivo conoscere, se e quali, fattori della sindrome metabolica possano essere predittivi di BCR può aiutare il medico nella prevenzione terziaria.

Sebbene un incremento del PSA dopo intervento preceda lo sviluppo di metastasi [27], questo non è sinonimo di mortalità cancro-specifica [28]. È stimato che un terzo dei pazienti con recidiva biochimica di malattia sviluppi metastasi a distanza dopo 8 anni dall'intervento [29] ma solo il 2-6% dei pazienti con BCR potrebbe morire per tumore prostatico [30].

MATERIALI E METODI

Dopo aver firmato un apposito consenso informato scritto per gli obiettivi del presente studio, abbiamo reclutato pazienti affetti da carcinoma prostatico localizzato, o localmente avanzato, che sono stati sottoposti a prostatectomia radicale.

I pazienti sono stati seguiti, nel follow-up di malattia, con controlli ambulatoriali periodici: trimestrali per i primi due anni, semestrali successivamente.

Nessuno dei pazienti aveva ricevuto terapia radiante, chemioterapia od ormonoterapia prima dell'intervento chirurgico.

Sono stati esclusi tutti i pazienti che presentavano metastasi a distanza al momento dell'intervento chirurgico. Ulteriore criterio di esclusione è stato la mancata aderenza al follow-up di malattia.

I dati dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale con tecnica robot-assistita (RARP) dal settembre 2017 al mese di agosto 2020 presso la Clinica di Urologia dell'Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine (Università di Udine) sono stati raccolti in modo prospettico ed inseriti in uno specifico database.

Durante il periodo di studio sono stati eseguiti un totale di 257 interventi di prostatectomia radicale robot-assistita che rispondevano ai criteri di inclusione ed esclusione.

Le procedure chirurgiche sono state eseguite da due operatori esperti, che avevano completato la curva di apprendimento.

Per ogni paziente sono stati calcolati i seguenti parametri: il BMI (ottenuto dividendo il peso in Kg del soggetto per il quadrato dell'altezza espressa in metri), sono stati definiti obesi i pazienti con $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$; la pressione arteriosa è stata rilevata mediante misurazione del primo e quinto tono di Korotkof [31]. La glicemia, il colesterolo HDL, il colesterolo LDL, i trigliceridi ed il PSA libero e totale dosati, dopo un digiuno di 12 ore, dieci giorni prima l'intervento.

Il Grado di Gleason (GS), misurato sul pezzo biotico, quello definitivo, analizzato dopo prostatectomia radicale e la classificazione TNM del 2002 sono stati utilizzati come fattori prognostici.

ANALISI STATISTICA

Le diverse variabili cliniche: età, PSA, sindrome metabolica sono state comparate usando il test T di student e le variabili categoriche comparate usando il test chi-square. Nella valutazione del rischio di

tumore prostatico, il GS è stato classificato come 6, 7, 8 e 9/10; lo stadio patologico suddiviso in malattia organo-confinata (pT2) e localmente avanzata (pT3, pT4). L'Odds ratio (OR) e l'intervallo di confidenza (IC) al 95% sono stati stimati usando un modello di regressione logistica. L'analisi statica è stata eseguita usando il software SPSS 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). La significatività statistica è stata considerata raggiunta per valori di $p < 0.05$ a 2 code.

Per identificare le variabili predittive di recidiva biochimica all'ultimo follow-up è stata eseguita un'analisi univariata mediante regressione logistica.

Per l'analisi multivariata è stata utilizzata una regressione logistica utilizzando nel modello le seguenti variabili: età, sindrome metabolica, classe di rischio D'Amico, margini chirurgici e tempo del follow-up.

I pazienti non affetti da sindrome metabolica sono stati considerati come eventi.

RISULTATI

Durante il periodo dello studio, sono stati eseguiti 257 interventi di prostatectomia radicale.

Abbiamo escluso dal presente studio 11 pazienti per incompletezza nella raccolta dei dati o perché sfuggiti al follow-up oncologico di malattia.

Le caratteristiche preoperatorie dei 246 pazienti valutati sono riportate nelle tabelle 3-4.

59 pazienti erano affetti da sindrome metabolica secondo i criteri del WHO [6]; 187 non rispondevano ai suddetti criteri.

L'età media dei pazienti con sindrome metabolica era 65.2 ± 5.6 anni (mediana 66- IQR 52-74); l'età media dei pazienti che non presentavano sindrome metabolica era 65.4 ± 6.3 (mediana 67 – IQR 45-76). Il BMI medio dei pazienti con sindrome metabolica era 28.06 ± 3.5 (mediana 27.9- IQR 19-42); quello dei pazienti senza sindrome metabolica era 26.41 ± 3.2 (mediana 26.1 – IQR 18-36).

Il 71.1% (42) tra i pazienti con sindrome metabolica erano ipertesi mentre solo il 23.5% (43) tra quelli senza sindrome metabolica presentavano elevati valori pressori.

La glicemia media nel gruppo con sindrome metabolica è stata di 108.5 mg/dL \pm 15.7 (mediana 108 – IQR 73-144); nel gruppo di pazienti che non presentavano sindrome metabolica questa è stata di 95.2 mg/dL \pm 14.6 (mediana 93 – IQR 69-162).

Il livello ematico medio di trigliceridi è risultato di 219 mg/dL \pm 21.1 nel gruppo con sindrome metabolica; di 189.5 \pm 23.4 nel gruppo senza sindrome metabolica.

Il valore medio di colesterolo HDL è stato di 43.1 mg/dL \pm 11.3 (mediana 43 – IQR 25-58), di 45.6 \pm 7.4 (mediana 44 – IQR 29-61) nel gruppo senza sindrome metabolica.

Il PSA totale medio è risultato, nel gruppo dei pazienti con sindrome metabolica: 9.8 ng/mL \pm 9.7 (mediana 7 ng/mL - IQR 4.9-10.2); nel gruppo che non presentava sindrome metabolica: 6.8 ng/mL \pm 4.6 (mediana 6 - IQR 4.2-7.5).

Il volume prostatico medio, nel gruppo con sindrome metabolica, era di 55.8 g \pm 19.7 (mediana 54 – IQR 30 -107); di 55.3 g \pm 21.3 (mediana 53 g – IQR 15-207) tra quelli non affetti da sindrome metabolica.

L'esplorazione rettale è risultata positiva in 32 (54.2%) pazienti con sindrome metabolica ed in 109 (58.3%) pazienti che non presentavano sindrome metabolica

Utilizzando il sistema di stadiazione "TNM", sulla base del campionamento bioptico, abbiamo riscontrato come tra i pazienti con sindrome metabolica 31 (52.6%) rientravano nel gruppo cT1, 26 (44.1%) erano inclusi nella categoria cT2 e 2 pazienti (3.3%) in cT3. Nel gruppo dei pazienti senza sindrome metabolica 102 (54.6%) erano classificabili cT1 e 85 (45.4%) cT2.

Abbiamo diagnosticato nel gruppo con sindrome metabolica, alla biopsia prostatica, un PCa Gleason 6 in 31 (52.5%) pazienti, Gleason 3+4 in 14 (23.7%) pazienti, Gleason 4+3 in 9 (15.2%) pazienti, Gleason 8 in 2 (3.4%) paziente ed un Gleason 9/10 in 3 (5.2%) pazienti. Nel gruppo senza sindrome metabolica il PCA Gleason è stato di di 6 in 76 (40.6%) pazienti, Gleason 3+4 in 49 (26.2%) pazienti, Gleason 4+3 in 34 (18.2%) pazienti, Gleason 8 in 15 (8.1%) pazienti ed un Gleason 9/10 in 13 (6.9%) pazienti.

23 pazienti (39%) con sindrome metabolica rientravano nel gruppo a basso rischio secondo D'Amico, 31 (52.6%) nel gruppo intermedio e 5 (8.4%) nel gruppo ad alto rischio. Tra quelli che non presentavano i criteri di inclusione nella sindrome metabolica: 58 (31%) rientravano nel gruppo a basso rischio, 96 (51.4%) nel gruppo intermedio e 33 (17.6%) nel gruppo ad alto rischio.

Tra i pazienti affetti da sindrome metabolica: 11 (18.6%) pazienti rientravano nel gruppo ASA I, 45 (76.2%) nel gruppo ASA II, 3 (5.1%) nel

gruppo ASA III. Tra quelli senza sindrome metabolica: 29 (15.5%) pazienti rientravano nel gruppo ASA I, 152 (81.2%) nel gruppo ASA II, 5 (2.6%) nel gruppo ASA III e 3 (0.5%) rientrava nel gruppo ASA IV.

38 (64.4%) pazienti con sindrome metabolica avevano uno score di 0 al Charlson Comorbidity Index (non presentavano comorbidità) e 21 (35.6%) pazienti presentavano uno score >0; uno score di 0 era presente in 129 (68.9%) pazienti senza sindrome metabolica mentre 58 (31.1%) presentavano uno score >0.

I due chirurghi hanno eseguito 161 (65.4%) ed 83 (33.6%) interventi.

Il tempo operatorio medio, nel gruppo sindrome metabolica è stato di 217 min \pm 35.9 (mediana 220 - IQR 105- 295); 181 min \pm 39.1 (mediana 180 – IQR 50 – 280) nel gruppo senza sindrome metabolica.

La perdita ematica intra-operatoria media nel gruppo sindrome metabolica è stata di 212 cc \pm 160 (mediana 200 – IQR 70-1000). Nel gruppo senza sindrome metabolica di 245 cc \pm 168 (mediana 200 – IQR 50-700).

La linfadenectomia pelvica è stata eseguita in 32 pazienti (54.2%) con sindrome metabolica ed in 105 pazienti (56.2%) che non presentavano sindrome metabolica.

Dal punto di vista patologico (Tab. 5) abbiamo riscontrato come, tra i pazienti con sindrome metabolica 39 (66.1%) rientravano nel lo stadio

pT2, 14 (23.8%) nello stadio pT3a, 6 (10.1%) nello stadio pT3b. Tra quelli che non presentavano sindrome metabolica, 145 (77.6%) rientravano nello stadio pT2, 28 (14.9%) nello stadio pT3a, 14 (7.5%) nello stadio pT3b.

In totale, abbiamo diagnosticato nel gruppo con sindrome metabolica un PCa Gleason 6 in 18 (30.5%) pazienti, Gleason 3+4 in 20 (33.8%) pazienti, Gleason 4+3 in 17 (28.9%) pazienti, Gleason 8 in 1 (1.7%) paziente ed un Gleason 9 in 3 (5.1%) pazienti. Nel gruppo senza sindrome metabolica il PCA Gleason era di 5 in 1 (0.6%) paziente; 6 in 45 (24.1%) pazienti, Gleason 3+4 in 57 (30.1%) pazienti, Gleason 4+3 in 59 (31.7%) pazienti, Gleason 8 in 12 (6.5%) paziente ed un Gleason 9 in 13 (7%) pazienti.

I margini chirurgici sono risultati essere positivi in 15 (25%) pazienti con sindrome metabolica ed in 34 (18.1%) dei pazienti che non presentavano sindrome metabolica.

Nel gruppo di pazienti con sindrome metabolica 10 (16.9%) pazienti avevano linfonodi positivi (N+) mentre 48 (83.1%) avevano linfonodi negativi o non valutabili (N0-NX); nel gruppo di pazienti che non presentavano sindrome metabolica 21 (11.3%) i linfonodi sono risultati positivi (N+), 166 (88.7%) presentavano linfonodi negativi o non valutabili (N0-Nx).

Tra i diversi parametri: il PSA iniziale, lo stadio clinico, la sindrome metabolica, i margini chirurgici e l'interessamento neoplastico linfonodale sono risultati essere all'analisi univariata fattori di rischio di BCR (Tab 6). All'analisi multivariata (Tab 7) gli unici fattori predittivi indipendenti di recidiva biochimica all'ultimo follow-up sono risultati essere il PSA iniziale, lo stadio di malattia e la sindrome metabolica.

DISCUSSIONE

La sindrome metabolica potrebbe contribuire allo sviluppo del tumore alla prostata ed a incrementare il rischio di recidiva biochimica in diversi modi:

È stato ipotizzato come plausibile che l'infiammazione cronica, presente in questi pazienti, determini un'inattivazione dei geni, come il gene GSTP1, implicati nella difesa cellulare nei confronti della cancerogenesi chimica [32].

Nel tessuto prostatico il gene GSTP1 tende ad essere normalmente espresso nelle cellule dell'epitelio basale, mentre la sua mancata espressione è caratteristica della neoplasia intraepiteliale prostatica (PIN) e del tumore prostatico (PCa) [33; 34].

Altro possibile determinante è legato all'iperinsulinemia ed alla sua azione come fattore di crescita [35]. I fattori di crescita insulino-simili (IGF-I ed IGF-II) sarebbero implicati nella regolazione della proliferazione delle cellule epiteliali prostatiche e potrebbero giocare un ruolo chiave nello sviluppo del tumore prostatico.

In letteratura l'associazione tra sindrome metabolica e tumore prostatico ha dato risultati contrastanti, influenzati tuttavia, dal diverso

modo di analisi, dai diversi metodi di campionamento e dal diverso periodo di follow-up.

Lo studio epidemiologico di maggior rilievo [36], finora eseguito, ha prodotto risultati equivoci tra l'associazione del diabete mellito ed il carcinoma prostatico.

Al follow-up, durato 13 anni, è risultato come vi fosse una debole associazione tra pazienti diabetici ed incidenza di tumore prostatico.

Tuttavia, erano statisticamente significative l'incidenza e la mortalità cancro-correlata nei pazienti diabetici da 5 o più anni.

La maggior parte degli studi prospettici, finora eseguiti [37-38], ha focalizzato l'attenzione sull'associazione tra sindrome metabolica e tumore prostatico. Tra questi: uno studio eseguito su soggetti nordamericani (6429 uomini e 385 casi) ha trovato un'associazione inversa tra sindrome metabolica e rischio di cancro alla prostata: gli uomini con 3 fattori metabolici avversi presentavano una riduzione del 23% del rischio di sviluppare malattia (IC 95%: 0,60, 0,98) [37].

Altri due sono arrivati a risultati opposti: in entrambi i casi vi è stata un'associazione positiva tra sindrome metabolica e tumore prostatico. Laukkanen et al [39] ha dimostrato come la sindrome metabolica raddoppi il rischio di sviluppare PCA senza incrementare il rischio di sviluppare altri tumori. Lund et al [38], han evidenziato come, in soggetti norvegesi, la

sindrome metabolica sia associata ad un incrementato rischio di sviluppare tumore prostatico.

Gli unici tre studi presenti in letteratura [40-42] che han focalizzato l'attenzione sull'associazione tra sindrome metabolica e rischio di recidiva biochimica sono arrivati a conclusioni differenti: i primi due [40-42] han evidenziato come la sindrome metabolica in pazienti con malattia organo-confinata, sia un fattore di rischio indipendente di progressione biochimica. I pazienti presentavano, a 5 e 10 anni dall'intervento, una minore aspettativa di vita ed una minore sopravvivenza libera da malattia.

Il terzo studio [41], eseguito su 383 casi seguiti per 5 anni, non ha evidenziato una chiara associazione tra sindrome metabolica e recidiva biochimica di malattia. Tra i componenti della sindrome, ha evidenziato tuttavia, come l'ipertensione arteriosa presentasse un incrementato rischio di recidiva biochimica.

In questo studio abbiamo analizzato la correlazione tra la sindrome metabolica ed il rischio di recidiva biochimica in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per patologia neoplastica.

Dai nostri dati si evince come la sindrome metabolica sia direttamente correlata alla progressione di malattia. Nello specifico, i nostri risultati dimostrano come la sindrome metabolica sia un fattore

predittivo indipendente di recidiva biochimica di malattia in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico.

I nostri risultati aggiungono un mattone al muro della conoscenza sull'interazione tra i diversi parametri biumorali e la progressione biochimica del carcinoma prostatico.

Presentano, tuttavia, diverse limitazioni: un numero ridotto di casi che ha limitato il potere statistico dell'associazione tra sindrome metabolica ed i suoi componenti: è auspicabile che questi risultati siano confermati su casistiche più ampie; il limitato periodo di follow-up ed in ultimo, ma non meno importante, la mancata esecuzione del dosaggio delle citochine pro-infiammatorie che non ci ha consentito di percorrere il sentiero flogistico, tassello importante per una più corretta interpretazione nella valutazione dei pazienti con sindrome metabolica affetti da tumore prostatico.

CONCLUSIONI

Il presente studio dimostra come la sindrome metabolica nei pazienti con tumore prostatico sottoposti a prostatectomia radicale sia fortemente correlata con caratteristiche cliniche avverse. Nella nostra casistica, la sindrome metabolica è risultata essere un fattore di rischio indipendente di ripresa biochimica di malattia.

Questo dato, se confermato su casistiche più ampie e con adeguato follow-up, dovrà essere tenuto in considerazione per chiarire le complesse interazioni tra i diversi fattori biologici ed il tumore della prostata.

Dichiarazione d'interessi

Gli autori non hanno alcun interesse proprietario, finanziario, professionale o di natura in qualsiasi prodotto, servizio o azienda. Solo gli autori sono responsabili del contenuto e della scrittura del presente documento.

TABELLE

Tab III. Caratteristiche demografiche e preoperatorie dei 246 pazienti inclusi nello studio.

Variabili	Sindrome metabolica (n=59)	Non sindrome metabolica (n= 187)
Età media (DS), anni	65.2 (5.6)	65.4 (6.3)
BMI medio, (DS) kg/m ²	28.1 (3.5)	26.4 (3.2)
Pazienti ipertesi n (%)	42 (71.1)	43 (23.5)
Glicemia mg/dL (DS)	108.5 (15.7)	95.2 (14.6)
Trigliceridi mg/dL (DS)	219 (21.1)	189.5 (23.4)
Colesterolo HDL mg/dL (DS)	43.1 (11.3)	45.6 (7.4)
PSA medio ng/mL (DS)	9.8 (9.7)	6.8 (4.6)
Volume prostatico medio, mL (DS)	55.8 (19.7)	55.3 (21.3)
Esplorazione digito -rettale (%)		
- sospetta	32 (54.2)	109 (58.3)
- non sospetta	27 (45.8)	78 (41.7)
Stadio clinico, n (%)		
- T1	31 (52.6)	102 (54.6)
- T2	26 (44.1)	85 (45.4)
- T3	2 (3.3)	-
Gleason Score alla biopsia, n (%)		
- 6	31 (52.5)	76 (40.6)
- 3+4	14 (23.7)	49 (26.2)
- 4+3	9 (15.2)	34 (18.2)
- 8	2 (3.4)	15 (8.1)
- 9-10	3 (5.2)	13 (6.9)
Classificazione del rischio di D'amico, n (%)		
- basso	23 (39)	58 (31)
- intermedio	31 (52.6)	96 (51.4)
- alto	5 (8.4)	33 (17.6)
Rischio ASA (%)		
- 1	11 (18.6)	29 (15.5)
- 2	45 (76.2)	152 (81.2)
- 3	3 (5.1)	5 (2.6)
- 4	-	3 (0.5)
Charlson comorbidity index, n (%)		
- 0	38 (64.4)	129 (68.9)
- >0	21 (35.6)	58 (31.1)

Tab IV. Variabili intraoperatorie e caratteristiche chirurgiche

Variabili	Sindrome metabolica (n= 59)	Non sindrome metabolica (n= 187)
Diversi chirurghi (%) - FDM - CV	47 (79.6) 12 (20.4)	139 (74.3) 48 (25.7)
Tempo operatorio medio (DS), minuti	217 (35.9)	181 (39.1)
Perdita ematica media (DS), mL	212 (160)	245 (168)
Linfoadenectomia, n (%) - Non eseguita - Eseguita	27 (45.8) 32 (54.2)	82 (43.8) 105 (56.2)

Tab V. Caratteristiche patologiche dei pazienti inclusi nello studio

Variabili	Sindrome metabolica (n= 59)	Non sindrome metabolica (n= 187)
Stadio Patologico n (%)		
- T2	39 (66.1)	145 (77.6)
- T3a	14 (23.8)	28 (14.9)
- T3b	6 (10.1)	14 (7.5)
- T4	-	-
Gleason Score post - operatorio, n (%)		
- 6	18 (30.5)	45 (24.1)
- 3+4	20 (33.8)	57 (30.1)
- 4+3	17 (28.9)	59 (31.7)
- 8	1 (1.7)	12 (6.5)
- 9-10	3 (5.1)	13 (7)
Margini chirurgici, n (%)		
- Negativi	44 (75)	153 (81.9)
- Positivi	15 (25)	34 (18.1)
Stadiazione linfonodale		
- N0/Nx	49 (81.4%)	166 (88.7%)
- N1	10 (16.9%)	21 (11.3%)

Tab VI: Analisi univariata (regressione logistica) predittiva del rischio di progressione biochimica di malattia a 36 mesi

Variabili	HR	95% CI	P value
PSA iniziale	1	0.982 – 1.056	<0.01
Stadio Clinico			
- cT1	1	-	-
- cT2	1.56	0.32 – 2.91	0.91
- cT3	1.86	0.45 – 3.22	0.07
Gleason score patologico			
- 6	-	-	-
- 3 + 4	0.57	0.06 – 1.85	0.32
- 4 + 3	0.79	0.18 – 3.40	0.56
- 8	0.94	0.25 – 3.46	0.79
- 9 - 10	1.07	0.17 – 6.45	0.93
Stadio patologico	5.90	2.80 – 12.42	<0.01
Stadiazione linfonodale			
- N0/Nx	1	-	-
- N1	3.54	1.59 – 7.88	0.02
Margini chirurgici			
- Negativi	1	-	-
- Positivi	0.7	0.29 – 1.52	0.34
Sindrome metabolica	1.209	0.55 – 2.63	<0.01
Charlson CI			
- 0	-	-	-
- >0	0.28	0.05 – 1.57	0.15

Tab. VII. Analisi multivariata predittiva del rischio di progressione biochimica di malattia a 36 mesi

Variabili	HR	95% CI	P value
PSA iniziale	26.4	3.86-77.35	<0.01
Stadio Clinico			
- cT1	1	-	-
- cT2	1.16	0.12 – 2.15	0.66
- cT3	1.89	1.47 – 3.89	0.85
Gleason score patologico			
- 6	1.23	0.46 – 4.31	0.46
- 3 + 4	1.54	0.43 – 5.62	0.55
- 4 + 3	1.17	0.39 – 3.98	0.23
- 8	1.25	0.55 – 4.23	0.36
- 9 - 10	3.97	1.39 – 9.75	0.02
Stadio patologico	5.25	2.35 – 13.25	<0.01
Stadiazione linfonodale			
- N0/Nx	0.41	0.16 – 1.48	0.14
- N1	0.67	0.45 – 1.79	0.18
Margini chirurgici			
- Negativi	1	-	-
- Positivi	2.81	1.44 – 5.76	0.01
Sindrome metabolica	6.54	3.57 – 13.51	<0.01
Charlson CI			
- 0	1.59	0.12 – 5.64	0.47
- >0	1.98	0.81 – 7.24	0.53

BIBLIOGRAFIA

- [1] Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004;33(2):.
- [2] Al-Lawati JA, Mohammed AJ, Al-Hinai HQ, Jousilahti P. Prevalence of the metabolic syndrome among Omani adults. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1781-1785.
- [3] Resnick HE; Strong Heart Study Investigators. Metabolic syndrome in American Indians. *Diabetes Care.* 2002;25(7):1246-1247.
- [4] Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, et al. Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab.* 2002;28(5):364-376.
- [5] Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607.
- [6] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553.

[7] Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062.

[8] Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143–421.

[9] Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Decreased effect of insulin to stimulate skeletal muscle blood flow in obese man. A novel mechanism for insulin resistance. *J Clin Invest*. 1990;85(6):1844-1852.

[10] Kernan RP,. Stimulation of active transport of sodium from sodium-rich frog muscle by insulin and lactate. *Nature*. 1961;190:347.

[11] Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. ON DIABETIC ACIDOSIS: A Detailed Study of Electrolyte Balances Following the Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy. *J Clin Invest*. 1933;12(2):297-326.

[12] Rowe JW, Young JB, Minaker KL, Stevens AL, Pallotta J, Landsberg L. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. *Diabetes*. 1981;30(3):219-225.

[13] Tripathy D, Mohanty P, Dhindsa S, et al. Elevation of free fatty acids induces inflammation and impairs vascular reactivity in healthy subjects. *Diabetes*. 2003;52(12):2882-2887.

[14] O'Brien RM, Granner DK. Regulation of gene expression by insulin. *Physiol Rev*. 1996;76(4):1109-1161.

[15] Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(4):212-236.

[16] Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014;65(1):124-137.

[17] Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin*. 2008;58(2):71-96.

[18] De Nunzio C, Freedland SJ, Miano R, et al. Metabolic syndrome is associated with high grade Gleason score when prostate cancer is diagnosed on biopsy. *Prostate*. 2011;71(14):1492-1498.

[19] Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86(21):1600-1608.

[20] Brierley, J.D., et al., TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th edn. 2017.

[21] Cooperberg, M.R., et al. The University of California, San Francisco Cancer of the Prostate Risk Assessment score: a straightforward and reliable preoperative predictor of disease recurrence after radical prostatectomy. *J Urol*, 2005. 173: 1938.

[22] Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005;23(32):8204-8211.

[23] Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol*. 1994;152(5 Pt 1):1358-1368.

[24] Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol*. 2000;163(6):1632-1642.

[25] M. N. Simmons, A. J. Stephenson, and E. A. Klein, "Natural history of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy," *European Urology*, vol. 51, no. 5, pp. 1175–1184, 2007.

[26] M. Han, A. W. Partin, M. Zahurak, S. Piantadosi, J. I. Epstein, and P. C. Walsh, "Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer," *Journal of Urology*, vol. 169, no. 2, pp. 517–523, 2003.

[27] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol*. 2017;71(4):618-629.

- [28] Artibani W, Porcaro AB, De Marco V, Cerruto MA, Siracusano S. Management of Biochemical Recurrence after Primary Curative Treatment for Prostate Cancer: A Review. *Urol Int.* 2018;100(3):251-262.
- [29] Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1591-1597.
- [30] Boorjian SA, Thompson RH, Tollefson MK, et al. Long-term risk of clinical progression after biochemical recurrence following radical prostatectomy: the impact of time from surgery to recurrence. *Eur Urol.* 2011;59(6):893-899.
- [31] Babbs CF. The origin of Korotkoff sounds and the accuracy of auscultatory blood pressure measurements. *J Am Soc Hypertens.* 2015;9(12):935-50.e3.
- [32] Nelson WG, De Marzo AM, DeWeese TL, Isaacs WB. The role of inflammation in the pathogenesis of prostate cancer. *J Urol.* 2004;172(5 Pt 2):S6-S12.
- [33] Lin X, Tascilar M, Lee WH, et al. GSTP1 CpG island hypermethylation is responsible for the absence of GSTP1 expression in human prostate cancer cells. *Am J Pathol.* 2001;159(5):1815-1826. doi:10.1016/S0002-9440(10)63028-3

- [34] De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol.* 1999;155(6):1985-1992.
- [35] Pollak M, Beamer W, Zhang JC. Insulin-like growth factors and prostate cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 1998;17(4):383-390.
- [36] Will JC, Vinicor F, Calle EE. Is diabetes mellitus associated with prostate cancer incidence and survival?. *Epidemiology.* 1999;10(3):313-318.
- [37] Tande AJ, Platz EA, Folsom AR. The metabolic syndrome is associated with reduced risk of prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2006;164(11):1094-1102.
- [38] Lund Håheim L, Wisløff TF, Holme I, Nafstad P. Metabolic syndrome predicts prostate cancer in a cohort of middle-aged Norwegian men followed for 27 years. *Am J Epidemiol.* 2006;164(8):769-774.
- [39] Laukkanen JA, Laaksonen DE, Niskanen L, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT. Metabolic syndrome and the risk of prostate cancer in Finnish men: a population-based study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004;13(10):1646-1650.
- [40] Castillejos-Molina R, Rodríguez-Covarrubias F, Sotomayor M, et al. Impact of metabolic syndrome on biochemical recurrence of prostate

cancer after radical prostatectomy. *Urol Int.* 2011;87(3):270-275.
doi:10.1159/000329280

[41] Post JM, Beebe-Dimmer JL, Morgenstern H, et al. The Metabolic Syndrome and Biochemical Recurrence following Radical Prostatectomy. *Prostate Cancer.* 2011;2011:245642.

[42] Shiota M, Yokomizo A, Takeuchi A, et al. The feature of metabolic syndrome is a risk factor for biochemical recurrence after radical prostatectomy. *J Surg Oncol.* 2014;110(4):476-481.