

Basi scientifiche
per la definizione di *linee-guida*
in ambito clinico
per i Tumori della Prostata

Febbraio 2004

PREFAZIONE

La nuova versione delle “Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori della Prostata” si inserisce in un più vasto progetto editoriale, già avviato nell’ambito dei Progetti Finalizzati CNR ed attualmente sponsorizzato e finanziato dai Progetti Strategici Oncologia del CNR-MIUR.

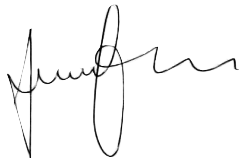
Tale progetto ha lo scopo di mettere a disposizione del medico di medicina generale e dello specialista, ma anche degli altri operatori sanitari, della comunità dei pazienti e delle Associazioni di volontariato nonché dei ricercatori, un compendio sui principali tumori, facilmente consultabile da un pubblico così eterogeneo, dal quale sia possibile trarre informazioni aggiornate sui principali aspetti biologici e clinici delle neoplasie.

La consultazione di questo, così come degli altri volumi, consente di acquisire ed identificare gli elementi utili per costruire percorsi diagnostico-terapeutici in linea con gli attuali standard. L’opera, che non rappresenta e non vuole rappresentare linee guida operative, bensì le basi scientifiche necessarie per la loro formulazione, rispecchia infatti l’attuale stato dell’arte rivisitato con l’aiuto di esperti qualificati appartenenti alle diverse discipline.

La consultazione, inoltre, può essere utile per cogliere gli aspetti controversi che possono rappresentare lo spunto per avviare od approfondire nuove ricerche.

L’attuale versione è stata aggiornata relativamente alle singole tematiche, in base alla letteratura più recente. E’ stato anche introdotto un nuovo capitolo inerente la “*PSA Rising Syndrome*” che rappresenta un problema emergente.

Augurandoci che anche questa versione possa riscuotere lo stesso successo della precedente pubblicata nel 1996, riteniamo doveroso ringraziare tutti i colleghi che hanno fatto parte del Gruppo di Studio per l’estensione del documento e quelli del Gruppo di Consenso per l’importante apporto critico e costruttivo.



Prof. Francesco Boccardo
Coordinatore della
Iniziativa



Prof.ssa Rosella Silvestrini
Coordinatore
Progetti Strategici Oncologia
CNR-MIUR

Basi scientifiche
per la definizione di *linee guida* in ambito clinico
per
I tumori della prostata

Coordinatore: **Francesco** **BOCCARDO**, Genova

Gruppo di Studio: **Michele** **BATTAGLIA**, Bari
 Emilio **BOMBARDIERI**, Milano
 Stefano **CIATTO**, Firenze
 Giario **CONTI**, Como
 Maria Grazia **DAIDONE**, Milano
 Luigi **DOGLIOTTI**, Torino
 Massimo **GION**, Venezia
 Aldo **LUPO**, Torino
 Rodolfo **MONTIRONI**, Ancona
 Roberto **SALVIONI**, Milano
 Riccardo **VALDAGNI**, Milano
 Filiberto **ZATTONI**, Udine

Gruppo di Consenso:

| | |
|---------------------|----------------------------------|
| Giorgio | ARCANGELI , Roma |
| Edward | BERCOVICH , Forlì |
| Giorgio | CARMIGNANI , Genova |
| Maurizio | COLECCHIA , Milano |
| Enrico | CORTESI , Roma |
| Michele | GALLUCCI , Roma |
| Giuseppe | MARTORANA , Bologna |
| Roberto | ORECCHIA , Milano |
| Michele | PAVONE MACALUSO , Palermo |
| Domenico | PREZIOSO , Napoli |
| Patrizio | RIGATTI , Milano |
| Michelangelo | RIZZO , Firenze |
| Francesco | ROCCO , Milano |
| Enzo | USAI , Cagliari |
| Giuseppe | VIALE , Milano |

Si ringraziano la **dott.ssa Paola Persici** e la **sig.ra Elisabetta Garancini** per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo fornito.

Anche questo nuovo volume sarà inserito nel sito:
www.progettooncologia.cnr.it, che già raccoglie i prodotti precedenti di questa collana

INDICE

| | |
|---|----|
| 1.0 Epidemiologia | 10 |
| 2.0 Diagnosi precoce e screening | 12 |
| 3.0 Sintomatologia, diagnosi e stadiazione | 14 |
| 3.1 Sintomatologia | |
| 3.2 Diagnosi | |
| Esplorazione digito-rettale (DRE) | |
| Dosaggio del PSA | |
| Ecografia prostatica transrettale (TRUS) | |
| Agobiopsia prostatica | |
| 3.3 Algoritmo diagnostico | |
| 3.4 Stadiazione | |
| Esplorazione rettale | |
| PSA | |
| Ecografia prostatica transrettale e biopsia | |
| TC e RMN | |
| Valutazione dell'estensione a livello pelvico mediante nomogrammi | |
| Scintigrafia ossea | |
| 3.5 Algoritmo stadiativo | |
| 4.0 Anatomia patologica | 26 |
| 4.1 Classificazione istologica del carcinoma prostatico | |
| 4.2 Classificazione TNM del carcinoma prostatico | |
| 4.3 Diagnosi istologica | |
| 4.4 Valutazione del grado, stadio e volume della neoplasia | |
| 4.5 Caratterizzazione biologica | |
| 5.0 Antigene prostatico specifico | 39 |
| 5.1 Il metodo di dosaggio | |
| 5.2 Cause di valori falsamente positivi di PSA | |
| 5.3 PSA e finasteride: un problema emergente | |
| 5.4 Criteri decisionali | |
| PSA density | |
| Intervalli di riferimento aggiustati per età | |
| Rapporto PSA libero/PSA totale | |
| PSA <i>velocity</i> | |

| | |
|--|----|
| 6.0 Fattori prognostici | 46 |
| 6.1 Fattori desumibili dalle analisi univariate e multivariate | |
| 6.2 Altri fattori prognostici | |
| 7.0 Terapia chirurgica | 49 |
| 7.1 Prostatectomia radicale | |
| Complicanze e sequele | |
| Indicazioni | |
| Risultati | |
| 8.0 Terapia radiante | 54 |
| 8.1 Radioterapia radicale | |
| Radioterapia con fasci esterni | |
| Brachiterapia con impianto permanente | |
| Radioterapia radicale in associazione a ormonoterapia neoadiuvante/adiuvante | |
| Radioterapia radicale: indicazioni e strategie terapeutiche | |
| 8.2 Radioterapia post-operatoria | |
| Radioterapia post-operatoria adiuvante | |
| Radioterapia post-operatoria di salvataggio | |
| 8.3 Radioterapia palliativa | |
| Radioterapia palliativa a fasci esterni | |
| Terapia radiometabolica | |
| 9.0 Altre opzioni terapeutiche | 63 |
| 9.1 Crioterapia | |
| 9.2 High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) | |
| 9.3 Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA) | |
| 10.0 Terapia ormonale | 73 |
| 10.1 Ormonoterapia: modalità terapeutiche, tossicità | |
| Deprivazione androgenica | |
| Monoterapia con antiandrogeni | |
| Blocco androgenico totale | |
| Ormonoterapia intermittente | |
| 10.2 Ormonoterapia palliativa | |
| 10.3 Ormonoterapia adiuvante e neoadiuvante | |

| | |
|---|-----|
| 11.0 Terapia della malattia ormonorefrattaria | 79 |
| 11.1 Ormonoterapia di seconda linea | |
| 11.2 Chemioterapia | |
| 11.3 Terapia palliativa con difosfonati | |
| 12.0 Algoritmo terapeutico generale | 83 |
| 13.0 PSA rising syndrome | 85 |
| 14.0 Follow-up | 88 |
| 14.1 PSA dopo prostatectomia radicale | |
| 14.2 PSA dopo radioterapia con intenti curativi | |
| 14.3 PSA in corso di terapia ormonale | |
| 14.4 Algoritmo del follow-up | |
| 15.0 Ruolo del medico di medicina generale (MMG) | 92 |
| 15.1 Screening e diagnosi precoce | |
| 15.2 Diagnosi e stadiazione | |
| 15.3 Terapia | |
| 15.4 Follow-up | |
| 16.0 Direzioni future | 94 |
| 16.1 Eziologia – familiarità | |
| 16.2 Chemioprevenzione | |
| 16.3 Diagnosi e stadiazione | |
| 16.4 La tomografia ad emissione positronica (PET) | |
| 16.5 L'antigene prostatico specifico | |
| 16.6 Terapia radiante | |
| 16.7 Terapia ormonale | |
| 16.8 Nuovi farmaci e nuove modalità terapeutiche | |
| 17.0 Bibliografia | 100 |

1.0 EPIDEMIOLOGIA

La maggior parte dei Registri Tumori rileva un aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico, che attualmente, in molti Paesi occidentali, rappresenta il secondo tumore più frequente nel sesso maschile. In alcuni Paesi, come gli Stati Uniti e i Paesi Scandinavi, il carcinoma della prostata rappresenta il tumore più frequente fra i maschi. Da circa venti anni negli USA e in Canada e da circa dieci anni in molti Paesi occidentali industrializzati, anche se con un andamento meno evidente e più lento, l'incidenza ha subito un rapido aumento, fino a circa 10 volte, per poi diminuire ed attestarsi su valori di circa 1.5-2 volte rispetto all'attesa in base al trend storico degli ultimi 30 anni. Tale evenienza si spiega essenzialmente con l'aumentato uso, in questi Paesi, della determinazione dell'antigene prostatico specifico (PSA), in forma di screening opportunistico e la conseguente diagnosi di un numero molto elevato di carcinomi asintomatici e preclinici. La mortalità non è aumentata in uguale misura, anche se il carcinoma prostatico rimane pur sempre la seconda causa di morte per malattia neoplastica fra i maschi negli Stati Uniti. Nei paesi della Comunità Europea il tasso d'incidenza del carcinoma prostatico è di 55 casi per 100.000 e quello di mortalità di 22,6 decessi per 100.000 individui. Il rischio cumulativo di ammalarsi di carcinoma prostatico, considerato fino all'età massima di 74 anni, è del 3,9%, e quello di morire per questa malattia è del 1,2%. La discrepanza tra l'aumento dell'incidenza e la sostanziale stabilità della mortalità, con un limitato flesso di quest'ultima osservato negli ultimi anni spiegabile dai miglioramenti della terapia medica delle forme avanzate, perdura da oltre un decennio dopo il picco di incidenza. Tale discrepanza conferma che l'anticipazione diagnostica è mediamente di 10 anni e suggerisce che buona parte dei carcinomi identificati in tal modo sia di fatto sovradiagnosticata e destinata, in assenza di screening, a non manifestarsi clinicamente nella vita (carcinoma "latente").

È infatti ben documentata l'esistenza di una prevalenza autoptica di oltre il 30% di carcinomi "latenti" in maschi aventi più di 50 anni d'età.

L'età avanzata e la presenza d'ormoni androgeni biologicamente attivi nel sangue circolante e nel tessuto prostatico rappresentano ancora oggi i fattori causali più rilevanti.

Non vi è dubbio tuttavia che, come per la maggior parte dei tumori solidi, l'eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale e sia il risultato di una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali con l'età e lo stato ormonale dei soggetti a rischio.

I fattori genetici sono responsabili della familiarità, con una diversa incidenza della malattia nelle diverse razze umane. Per esempio, l'incidenza è alta nella popolazione di colore negli Stati Uniti; per contro, in alcuni Paesi del Sud-Est asiatico si riscontrano tassi d'incidenza molto bassi, inferiori di dieci volte al tasso d'incidenza nell'America del Nord e in molti Paesi dell'Europa. Tale differenza è ancora più spiccata se si considerano particolari gruppi etnici. Nel 1997 è stata registrata un'incidenza di 137 per 100.000 Afro-Americani e di 2 per 100.000 Cinesi (Shanghai).

I fattori ambientali, che sono molto più difficili da identificare, spiegano tuttavia la maggiore incidenza di tumore negli emigranti, per esempio il significativo aumento dell'incidenza che si riscontra negli individui asiatici dopo che sono immigrati negli Stati Uniti o in Europa, soprattutto a partire dalla seconda generazione. I fattori ambientali comprendono i fattori dietetici e forse anche alcuni cancerogeni presenti nell'ambiente, soprattutto in quello di lavoro.

Mentre non è possibile pensare d'interferire con i fattori genetici, esiste la possibilità, almeno teorica, di ridurre l'esposizione ai fattori ambientali che si ritiene possano intervenire nella promozione del carcinoma prostatico, riducendo così l'incidenza di questa malattia. Ciò è suggerito dal fatto che la prevalenza autoptica del carcinoma latente nelle popolazioni in cui si riscontra una bassa incidenza di forme clinicamente manifeste è del tutto analoga a quella riscontrabile nelle popolazioni ad alta incidenza. D'altra parte, osservazioni recenti suggeriscono che la dieta e in particolare un eccessivo apporto calorico e di grassi, possa avere un ruolo causale, mentre l'esposizione alla luce solare sembra avere un ruolo protettivo. La bassa incidenza di carcinoma prostatico nelle popolazioni asiatiche potrebbe pertanto essere messa in relazione con una dieta a basso contenuto lipidico e ad alto contenuto in fibre e fitoestrogeni, che a loro volta potrebbero svolgere un ruolo protettivo. Gli isoflavonoidi ed i lignani posseggono tutti una debole attività estrogenica e sono presenti nei semi di soia, nel granoturco, in alcuni frutti e nelle verdure. Particolare interesse ha suscitato il licopene, contenuto nel pomodoro, crudo o cotto, e nella salsa. Questi composti possiedono ulteriori attività biologiche che, nel tempo, possono alterare significativamente il metabolismo e la biodisponibilità degli ormoni steroidei. La concentrazione di queste sostanze, determinata nella saliva, nel sangue e nel liquido prostatico di varie popolazioni in Europa ed in Asia, presenta differenze significative che sembrerebbero avvalorare ulteriormente il ruolo della dieta come possibile fattore causale del carcinoma prostatico.

2.0 DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING

Poiché non è prevedibile una riduzione d'incidenza della malattia attraverso una prevenzione primaria efficace, non vi è dubbio che la prevenzione secondaria rimanga l'unico mezzo teoricamente disponibile per influire sulla storia naturale della malattia e ridurre la mortalità. Il mezzo ipotizzabile è quindi lo screening, individuale-oppurtunistico o di popolazione: il test di screening che appare più confacente allo scopo, per considerazioni complessive di costi, convenienza ed accuratezza diagnostica, è quello del PSA.

Affinché una procedura di screening sia accettabile sia a livello individuale che di popolazione, è necessario che l'efficacia, in termini di riduzione della mortalità, e il rapporto costo/beneficio siano confermati oltre ogni dubbio, mediante studi prospettici controllati randomizzati. Va tenuto presente che il costo di uno screening indiscriminato della popolazione maschile, al di sopra dei 50 anni di età, è pressoché insostenibile per qualunque comunità. Simili studi, in corso in Europa (ERSPC) e negli USA (PLCO), hanno arruolato oltre 200.000 soggetti e dovrebbero produrre i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità attorno al 2005. Pertanto, fino ad allora non sarà possibile definire l'utilità o meno dello screening.

L'evidenza di riduzione di mortalità suggerita da studi non controllati di screening, quale quello condotto in Tirolo o studi controllati, ma con bias di disegno, come quello condotto in Quebec, non è scientificamente accettabile per la sua inaffidabilità statistica ed è ampiamente contraddetta da altrettanto, se non superiore evidenza non controllata suggerita dallo studio comparativo Seattle/Connecticut e da quello relativo all'andamento dell'incidenza e della mortalità negli USA, riguardo al carcinoma della prostata. Peraltro, questi studi controllati ed altri studi pilota di screening hanno dimostrato che l'anticipazione diagnostica ottenibile è molto elevata, oltre 10 anni, e che, in particolare per l'aspettativa di vita limitata dei soggetti candidati allo screening, buona parte dei casi diagnosticati non era destinata a manifestarsi clinicamente nell'arco della vita. Una simile sovradiagnosi, quantizzata a seconda della aggressività dello screening dal 50 (un carcinoma "latente" ogni due carcinoma potenzialmente letali) al 300% (tre carcinoma "latenti" per ogni carcinoma potenzialmente letale), viene seguita pressoché abitualmente da un sovratrattamento, essendo a tutt'oggi impossibile distinguere un carcinoma "latente" da un carcinoma potenzialmente letale. La notevole anticipazione diagnostica, la sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono importanti effetti negativi dello screening, sia per la loro frequenza che per la loro entità. Basti pensare come l'anticipazione o ancor peggio la gratuità

della consapevolezza di malattia e degli effetti collaterali delle terapie, sottopongono l'individuo a biopsie prostatiche non necessarie e per la bassa specificità dei test diagnostici lo espongono alla possibile morbilità di trattamenti molto invasivi, come la prostatectomia radicale, non esente da complicazioni quali l'impotenza sessuale o l'incontinenza, che possono avere un effetto drammatico sulla qualità della vita. È più che evidente che lo screening abbia "comunque" considerevoli aspetti negativi e quindi una sua attuazione non può prescindere, per motivi etici, da una dimostrazione della sua efficacia e da una valutazione del bilancio tra effetti negativi e positivi. Non stupisce che molti consessi scientifici, non ultima la Comunità Europea, abbiano ribadito la non eticità dello screening su qualsiasi soggetto in assenza di una dimostrazione di efficacia. Purtroppo alcune autorevoli associazioni come l'Associazione Americana di Urologia (AUA) e l'Associazione Americana per il Cancro (ACS) hanno prodotto raccomandazioni relative all'opportunità del dosaggio del PSA nei maschi di età superiore ai 50 anni, sia pure in assenza di evidenza scientifica che lo giustifichi. Questo, assieme ad una diffusa campagna a favore dello screening da parte dei mezzi d'informazione e di "testimonial" importanti, quantomeno non documentati, hanno fatto sì che, certamente negli USA, ma recentemente anche in Europa, lo screening "opportunistico" si sia molto diffuso. Questo non solo costituisce un problema per gli studi randomizzati in corso, essenziali per la definizione dell'efficacia dello screening, con "contaminazione" della popolazione di controllo e perdita di potenza statistica, ma soprattutto espone i soggetti esaminati ai rischi sopraindicati dello screening senza che si possa promettere loro un beneficio verosimile e tanto meno quantizzarlo.

Allo stato attuale delle conoscenze non è pertanto lecito, al di fuori di studi prospettici di efficacia dei quali si attende l'esito, sottoporre indiscriminatamente la popolazione maschile a test diagnostici, quali il PSA, in assenza di sintomi basandosi unicamente sul maggiore rischio legato all'età. Altra importanza assume invece l'uso del PSA in ambito clinico, per la diagnosi differenziale di quadri che presentino anche un minimo dubbio di neoplasia: in queste situazioni il PSA è di grande utilità per la diagnosi tempestiva, in associazione alla esplorazione rettale e alla ecografia transrettale.

3.0 SINTOMATOLOGIA, DIAGNOSI E STADIAZIONE

3.1 Sintomatologia

Negli stadi precoci della malattia, la maggior parte dei pazienti è asintomatica. La comparsa di sintomi delle basse vie urinarie (disuria, pollachiuria), solitamente, viene ritenuta secondaria a malattia localmente avanzata. Ad essere interessata è l'area "reflessogena" del tratto cervico-uretrale, comprendente l'uretra prostatica, il collo ed il trigono vescicale.

La comparsa, invece, di sintomatologia dolorosa riferita allo scheletro può essere espressione di localizzazione secondaria ossea. L'anuria ostruttiva o la perdita di funzione di un rene possono conseguire alla infiltrazione degli ureteri a livello del trigono od a seguito della loro compressione da parte dei linfonodi iliaci interni metastatici all'imbocco della piccola pelvi. Qualche volta, parestesie, dolori o deficit motori agli arti inferiori, incontinenza fecale ed urinaria possono essere secondari a compressione midollare da metastasi vertebrali protrudenti nello speco vertebrale.

Solo nel 10-15% dei casi di carcinoma prostatico incidentale, la sintomatologia è di tipo ostruttivo, legata, cioè, all'ipertrofia prostatica benigna.

L'ematuria è presente in meno del 15% dei casi, mentre la ritenzione acuta d'urine è, ormai, raramente annoverata fra i sintomi d'esordio del carcinoma prostatico.

Sintomi di malattia sistemica, quali perdita di peso ed astenia, interessano non più del 10% dei pazienti.

3.2 Diagnosi

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- Esplorazione digito-rettale (DRE)
- Dosaggio del PSA
- Ecografia transrettale (TRUS)
- Agobiopsia prostatica

Esplorazione digito-rettale (DRE)

I mezzi che attualmente vengono impiegati in clinica per diagnosticare un nodulo prostatico sono l'esplorazione digito-rettale (DRE) e l'ecografia transrettale della prostata (TRUS).

La DRE deve, comunque, costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica. Viene preferibilmente eseguita con il paziente in piedi, piegato in avanti con i

gomiti sostenuti da un supporto rigido oppure in posizione genu-pettorale. Con la DRE si apprezzano il tono dello sfintere anale, lo stato di ripienezza dell'ampolla rettale, le dimensioni, la consistenza, la configurazione della prostata, la persistenza del suo solco mediano, la simmetria fra i due lobi, la dolorabilità della ghiandola e l'eventuale presenza di un nodulo di indurimento o di diversa consistenza ghiandolare. Del nodulo si possono definire i contorni e, soprattutto, una sua estensione extracapsulare. Con la vescica ed il retto vuoti, è più agevole apprezzare la regione periprostatica: la base della vescica, l'angolo prostato-vescicolare ed i solchi laterali.

Con la DRE si riescono ad apprezzare solo tumori che originano nella zona periferica della ghiandola. Sfuggono, invece, quei tumori a partenza dalla zona di transizione o che non sono molto estesi.

Ogni area della prostata può essere sede della neoplasia. Va segnalato ogni cambiamento della consistenza e della configurazione della ghiandola, senza dimenticare che, oltre al carcinoma, altre patologie non neoplastiche, quali la calcolosi, le prostatiti, la TBC, aree d'infarto, una reazione post-biotica ed anche noduli di ipertrofia, possono esserne responsabili.

La DRE fa parte di una regolare valutazione del paziente. La presenza di aree di indurimento o la loro persistenza, anche dopo 2-4 mesi di trattamento con antibatterici ed antinfiammatori, soprattutto se accompagnati ad aumento del PSA, rappresentano il criterio clinico discriminante per decidere sulla opportunità di eseguire una biopsia.

In conclusione, ai vantaggi della semplicità e della non invasività, la DRE, presa isolatamente, contrappone gli svantaggi della variabilità soggettiva e dell'impossibilità di apprezzare l'intera prostata.

Dosaggio del PSA (vedi capitolo 5.0)

Ecografia prostatica transrettale (TRUS)

L'uso appropriato della TRUS nella diagnosi del cancro della prostata è strettamente correlato alla familiarità che l'esaminatore ha con un'ideale sonda ad alta risoluzione da 7-7.5 MHz multiplanare e con un sistema da biopsia. È noto che le comuni indagini di imaging poco aggiungono alla sensibilità-specificità della combinazione PSA-DRE per la diagnosi precoce del carcinoma della prostata. La TRUS può essere di ausilio alla DRE grazie al fatto che nel 70% dei casi le aree neoplastiche appaiono come aree ipoecogene. Ciò è dovuto alla elevata cellularità del tessuto neoplastico che produce un numero minore di echi interni.

In considerazione della minima distanza fra trasduttore e ghiandola, la

TRUS permette di misurare in maniera precisa il volume della prostata e di visualizzarne la morfologia, l'aspetto ecografico interno, nonché quello delle strutture adiacenti.

I parametri valutabili con la TRUS sono così riassumibili:

- volume prostatico in toto;
- volume approssimativo della neoplasia;
- integrità della capsula;
- ecostruttura ghiandolare;
- rapporti con organi adiacenti.

Tuttavia, le seguenti condizioni limitano la sensibilità/specificità:

a) un terzo dei tumori può risultare isoecogeno e simile alla zona periferica normale. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che tali neoplasie sono ben differenziate e possiedono una normale morfologia ghiandolare;

b) foci ipoecogeni possono essere il risultato di flogosi acuta, infarti, piccoli noduli d'iperplasia, vasi sanguigni, atrofia cistica o tessuto muscolare;

c) il 20-30% dei tumori della prostata che originano nella zona centrale o nella zona di transizione sono difficilmente identificabili con la TRUS.

Le limitazioni della TRUS nella valutazione del rischio di carcinoma della prostata sono ben note. Infatti, in molte casistiche viene riportato appena il 6.7% di positività a seguito di biopsie condotte su aree ipoecogene alla TRUS, compresi i PIN ad alto grado. La mancanza di un quadro ecografico patognomonico di carcinoma è probabilmente il vero fattore che giustifica questi insoddisfacenti risultati. L'impiego del color doppler, anche dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecografico, non ne aumenta, in maniera statisticamente significativa, la sensibilità e la specificità.

Rispetto alla TC ed alla RMN, la TRUS ha vantaggi quali il costo relativamente basso, la mancanza d'impiego di mezzo di contrasto e di radiazioni ionizzanti.

Attualmente per la bassa sensibilità/specificità, la TRUS ha un ruolo ancillare sia nella diagnosi di carcinoma che nel follow-up della malattia in fase avanzata. Dopo trattamenti per malattia organo-confinata, la TRUS può essere riservata ai casi in cui la sintomatologia è indicativa di una progressione locale della malattia.

Il suo ruolo è, al contrario, insostituibile nell'esecuzione di biopsie per ottenere una conferma istologica di un sospetto carcinoma della prostata. In conclusione, se la TRUS, salvo eccezioni, è rinviata al momento dell'esecuzione delle biopsie ecoguidate, è necessario ottenere un'accurata descrizione del reperto ecografico realizzato in questa occasione.

Agobiopsia prostatica

La biopsia viene eseguita in tutti i casi in cui vi sia il sospetto di neoplasia prostatica alla DRE, alla TRUS o nel caso vi sia una variazione “sospetta” del PSA. In genere, viene eseguita per via transperineale o transrettale, quasi sempre sotto guida ecografica. Si raccomanda di effettuare un’agobiopsia prostatica anche nei casi in cui la diagnosi di carcinoma appare ovvia per diversi motivi (quadro palpatorio tipico, con estensione extracapsulare, PSA elevato, con o senza metastasi ossee) per avere, comunque, la definizione dell’istotipo e del grading, elementi necessari per la prognosi e la previsione di ormonosensibilità. In questi casi è legittimo effettuare solamente 1-2 prelievi digito-guidati.

Nel 1981 Holm eseguì il prelievo bioptico della prostata per via transperineale “a vista”, sotto controllo ecografico. Venne utilizzata una sonda transrettale a scansione radiale. Sull’asta centimetrata di tale sonda era avvitato un adattatore metallico che presentava delle scanalature per consentire il passaggio d’aghi fino a 14 G di calibro. A tali scanalature corrispondevano sul monitor altrettanti markers luminosi. Successivamente, alla sonda radiale si sono associate sonde a scansione longitudinale e, più recentemente, a scansione multiplanare. Queste permettono di visualizzare l’ago bioptico subito dopo la sua penetrazione nella cute del perineo o nella mucosa rettale, permettendo quindi di orientarlo sul nodulo da biopsiare in maniera precisa, e di prelevare la quantità necessaria di tessuto prostatico.

Gli Aghi. La scelta dell’ago da utilizzare varia a seconda della preferenza e dell’esperienza dell’operatore e dell’anatomo patologo cui viene inviato il prelievo.

La classificazione degli aghi è basata sul calibro esterno, espresso in “gouge” o in millimetri, sul tipo di prelievo, citologico, istologico o cito-istologico e sulla tecnica bioptica che si vuol eseguire, aghi trancianti ed aghi non trancianti, automatici, semiautomatici e manuali. La biopsia ecoguidata con sonda transrettale con ago 18G è ormai diventata la modalità standard. Se eseguita per via transrettale, non necessita di alcuna anestesia ed è gravata da una bassa percentuale di complicanze.

Esecuzione del prelievo. Il paziente, con assetto coagulativo nella norma, effettua, qualche ora prima dell’esame, un clistere basso di pulizia. L’antibioticoterapia, da iniziare 24 ore prima della biopsia e da continuare nei tre giorni successivi, è indicata, in genere, solo nel caso di prelievo per via transrettale. È necessario sospendere la somministrazione di acido acetil-salicilico o altri antiaggreganti piastrinici una settimana prima del prelievo. Anche per le biopsie transrettali, è raccomandata un’anestesia locale, come indica-

to da Soloway che ne descrive la tecnica e riporta i risultati di recenti studi randomizzati che ne dimostrano la notevole utilità.

Per il prelievo transperineale il paziente è in posizione litotomica con la sonda ecografica introdotta nel retto. Dopo disinfezione della cute del perineo, si anestetizzano i piani profondi dello stesso, nel lato corrispondente alla lesione sospetta. Dopo aver fissato sull'asta centimetrata l'adattatore metallico, come in precedenza riferito, si procede alla biopsia.

Nelle scansioni longitudinali, una volta introdotto l'ago nello spazio ischio-rettale, si avrà cura di evitare il retto, la vescica, le vene periprostatiche, le vescichette seminali e l'uretra; ciò sarà possibile tenendo sempre sotto controllo ecografico l'ago. Una volta giunti a livello del nodulo prostatico si procederà al prelievo del tessuto. Il numero dei prelievi varia a seconda delle dimensioni della ghiandola, della presenza o meno di aree sospette alla ecografia. Numerosi sono gli schemi bioptici: "a sestanti"; "a sestanti laterale"; "a sestanti + laterale"; "five-region"; "Vienna nomograms"; "10-core"; "11-core"; "10/12-core"; "a sestanti x 2"; "12-core", solo per citarne alcuni.

La biopsia eseguita per via transrettale segue, in pratica, la stessa modalità della tecnica per via transperineale. L'ago può essere guidato sulla sola lesione, qualora si apprezzi alla DRE e vi sia un PSA >10 ng/ml. In tutti gli altri casi di assenza di lesione o con PSA <10 ng/ml, bisogna procedere ad eseguire biopsie, seguendo gli schemi sopra indicati. Usando il modello matematico, è stato dimostrato che le probabilità di trovare il carcinoma della prostata aumentano, se aumenta il numero dei frammenti biopsiati. Sono stati riportati i risultati di numerosi protocolli con un numero di "prelievi" fino a 18. Mentre non c'è differenza fra 6 e 12 prelievi, tale differenza diventa significativa quando il numero degli affondi sale a 18, rispettivamente con una percentuale di positività del 15%, 17% e 32%. Un grande ruolo nella accuratezza diagnostica della biopsia viene giocato dal volume della ghiandola. Maggiore è il volume, più numerosi devono essere i frammenti biopsiati, allo scopo di garantire un completo mapping del tessuto prostatico.

Di recente, è stato riproposto il nomogramma di Vienna che prende in considerazione il volume della prostata e l'età del paziente. Su questi due parametri si decide il numero di "carotine" da prelevare, da un minimo di 6 ad un massimo di 18. In tal modo, si garantisce il 90% di accuratezza diagnostica della biopsia.

Quando la prima biopsia è negativa, possono essere consigliate una o più ripetizioni della procedura, essendo del 20% la probabilità di positivi-

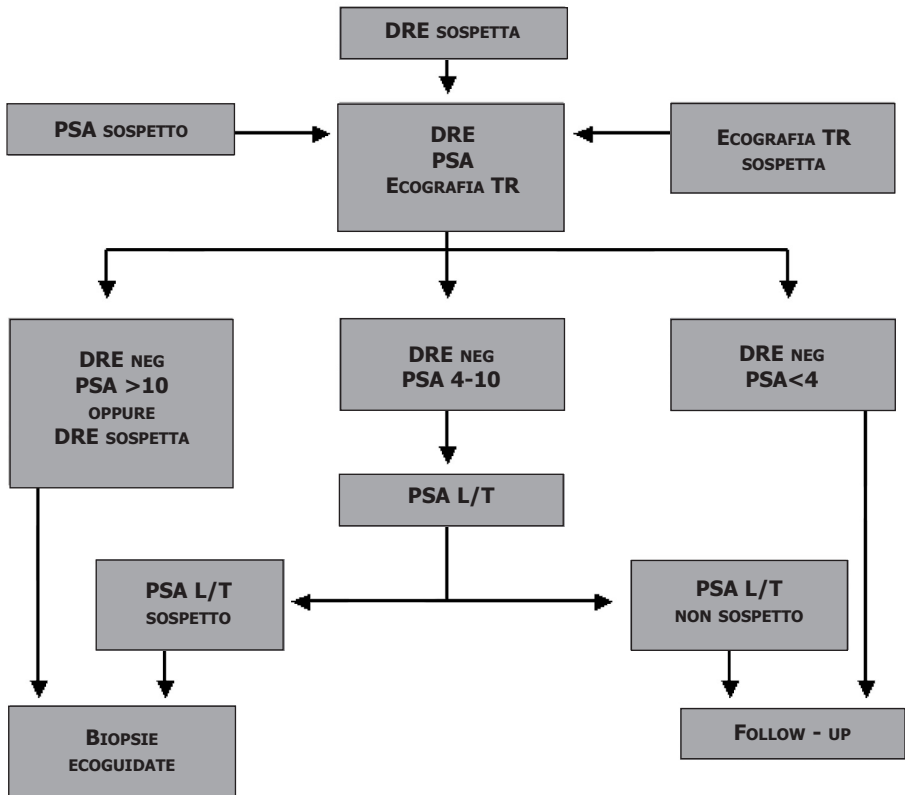
tà per il carcinoma della prostata in prelievi successivi. In tali casi sia lo stadio che lo score di Gleason non cambiano, rispetto alle biopsie positive al primo tentativo. I tumori diagnosticati alla seconda o terza biopsia sono quasi sempre localizzati a livello della parte più dorsale dell'apice prostatico. I tumori scoperti alla terza, quarta biopsia sono di grado, stadio e volume più basso, mentre aumenta solo la morbilità della procedura, perciò si raccomanda di sottoporre a ripetute biopsie solo casi molto selezionati.

Nei casi in cui venga diagnosticata una PIN (*Prostate Intraepithelial Neoplasia*) di alto grado, poiché essa si associa nel 50% dei casi al carcinoma, è raccomandabile ripetere immediatamente la biopsia prostatica.

Complicanze. Le complicanze di una biopsia prostatica possono essere:

- complicanze settiche, che a volte possono verificarsi nell'accesso transrettale, per contaminazione del tessuto prostatico con batteri di origine fecale.
- complicanze emorragiche: una modica ematuria dopo la biopsia per le prime minzioni non è da considerare una vera complicanza. Di rado, l'ematuria è così massiva da richiedere un cateterismo di urgenza. Nei casi più gravi può anche essere necessaria un'emotrasfusione.
- emospermia transitoria.
- ritenzione acuta di urina. A volte, può verificarsi in pazienti portatori di ostruzione cervico-uretrale, poiché l'edema post biotico può determinare un blocco minzionale acuto spesso transitorio.
- fistole urinose uretro-perineali o lesioni ureterali sono molto rare.

3.3 Algoritmo diagnostico



Legenda: DRE = Esplorazione rettale; Ecografia TR = Ecografia transrettale; PSA = Antigene Prostatico Specifico; PSA T = Antigene Prostatico Specifico totale; PSA L/T= Rapporto PSA Libero / PSA Totale (PSA ratio)

3.4 Stadiazione

Una corretta stadiazione rappresenta il punto di partenza indispensabile per stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica, ottenere informazioni prognostiche e confrontare i risultati delle varie possibilità terapeutiche.

Tuttavia nonostante i notevoli progressi delle tecnologie di imaging, l'obiettivo della stadiazione clinica ottimale non è ancora stato raggiunto, dal momento che, soprattutto nelle fasi iniziali, l'estrinsecazione del carcinoma prostatico è verificabile esclusivamente al microscopio. A tutt'oggi, si può

verificare un errore nella stadiazione pre e post-chirurgica (prostatectomia radicale) anche nel 50% dei casi.

Nella classificazione TNM (vedi cap. 4.2) vengono presi in considerazione l'estensione locale (T), la situazione linfonodale (N) e la presenza o meno di metastasi a distanza (M). La diffusione locale extraprostatica del tumore avviene, prima di tutto, lungo le vie di minore resistenza, quali gli spazi capsulari perineurali e la guaina fibromuscolare dei dotti eiaculatori. Negli stadi avanzati, questa sarebbe un'evidente forma T3, ma inizialmente la distruzione tissutale è minima. Questi minimi cambiamenti rendono assai difficoltosa l'identificazione della diffusione extraprostatica del tumore sia con l'esame fisico che con le più raffinate metodiche diagnostiche strumentali.

Per valutare l'estensione del tumore prostatico a livello locale vengono utilizzate: l'esplorazione rettale, il PSA, l'ecografia prostatica transrettale, la TC, la RMN. I linfonodi pelvici vengono studiati con la TC, RMN e, ove indicato, con la linfadenectomia pelvica. La malattia metastatica viene evidenziata con scintigrafia ossea e le tecniche di imaging. La PET viene impiegata in situazioni particolari, nei casi di elevazione del PSA, dopo trattamenti radicali e nei casi dubbi alle tecniche di imaging (vedi cap. 15.4).

Esplorazione rettale

La più antica e meno costosa metodica è rappresentata dall'esplorazione rettale (DRE), che permette la valutazione di volume, consistenza, simmetria e regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica.

Nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, la DRE sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore. È stato riportato in letteratura che, dopo prostatectomia radicale, l'incidenza di invasione misconosciuta del tessuto periprostatico (pT3) varia dal 22% al 63% e l'incidenza di invasione delle vescicole seminali dal 12,8% al 26%. L'osservazione di diffusione extraprostatica misconosciuta in molti lavori ha stimolato notevoli sforzi per migliorare l'accuratezza della stadiazione del cancro prostatico, con l'obiettivo principale di distinguere i pazienti con malattia localizzata da quelli con invasione extraprostatica, nell'ambito già ristretto di quei pazienti candidati alla prostatectomia radicale.

PSA (vedi anche cap. 5.0)

La determinazione del PSA sierico non presenta sufficiente attendibilità ai fini della stadiazione, anche se esiste una discreta correlazione tra livelli di PSA ed estensione del tumore.

I livelli di PSA sierico, infatti, sono correlati con il rischio d'estensione

extracapsulare, d'invasione delle vescichette seminali e di presenza di malattia metastatica linfonodale o a distanza.

Ecografia prostatica transrettale e biopsia

Ad oggi, l'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (TRUS) nella stadiazione del carcinoma prostatico rimane ancora di scarsa efficacia, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione di mezzi di contrasto ecografici.

L'importanza della TRUS risiede nella possibilità di misurare, con sufficiente precisione, il volume prostatico, a cui è legato il concetto di densità del PSA (PSAD=PSA density, PSADTZ=PSA density della zona transizionale). A quest'ultimo parametro è stata attribuita maggiore sensibilità rispetto alla PSAD valutata sull'intero volume prostatico, ma manca una definitiva conferma dei promettenti dati preliminari.

Pur avendo valore pressoché esclusivamente diagnostico, l'utilizzo della TRUS rimane comunque di fondamentale importanza nell'esecuzione delle biopsie "a sestante" cioè del campionamento bioptico sistematico delle zone anatomiche della prostata, secondo quanto descritto da Mc Neal.

Le biopsie "a sestante" consentono di ottenere informazioni utili anche sul grado ed estensione della neoplasia, seguendo la regola che maggiore è il numero di biopsie positive e maggiore è la percentuale di neoplasia evidenziabile in ogni singolo campione bioptico, più alta è la probabilità di estensione extracapsulare della neoplasia.

TC e RMN

Neanche le più sofisticate metodiche di indagine, quali la Tomografia Assiale Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica Nucleare (RMN), sono in grado di aggiungere alcunché di significativo alla valutazione dell'estensione locale di malattia, rispetto alle tecniche già descritte, anche se alcuni Autori ritengono che la RMN con bobina endorettale possa avere una certa utilità per definire l'eventuale infiltrazione capsulare e soprattutto l'interessamento delle vescicole seminali. Anche l'uso di bobine di superficie fornirebbe validi risultati. Tali metodiche, rivestono maggiore utilità nella valutazione di eventuali metastasi linfonodali.

Il drenaggio linfatico della prostata è diretto ai linfonodi ipogastrici (primari), otturatorî (secondari), iliaci esterni (terziari) e presacrali (quaternari).

Le metastasi linfonodali pelviche sono nella maggioranza dei casi asintomatiche e, contrariamente a quelle ossee, sono comunque raramente individuate dalle più sofisticate tecniche per immagini. Ciò è dovuto al fatto che

le metastasi linfonodali sono spesso microscopiche e che l'aumento di dimensioni dei linfonodi, che di per sé non è sempre patognomonico, avviene solo negli stadi avanzati della malattia.

I pazienti con PSA di almeno 20 ng/ml o con punteggio di Gleason >7 alla biopsia, presentano un rischio elevato di metastasi linfonodali e pertanto TC o RMN andrebbero richieste solo in queste categorie di pazienti, tenendo anche conto del fatto che i linfonodi metastatici si presentano più facilmente d'aumentata consistenza, piuttosto che significativamente ingranditi.

Anche per questa ragione, in alcuni centri, la valutazione dei linfonodi pelvici nei pazienti a rischio viene eseguita mediante asportazione chirurgica con accesso laparoscopico nei casi candidati a trattamento con intento radicale diverso dalla prostatectomia radicale retropubica (prostatectomia perineale, radioterapia).

La linfadenectomia pelvica, come procedura isolata, dovrebbe rendersi necessaria solamente in una piccola percentuale di pazienti portatori di cancro prostatico, i quali siano ad alto rischio per metastasi linfonodali in base allo stadio clinico T, al PSA ed al grado Gleason delle biopsie.

La TC ha comunque un ruolo propedeutico alla pianificazione del trattamento radiante curativo del carcinoma della prostata. Essa andrebbe eseguita solo dopo diagnosi di carcinoma, dopo definizione dello stadio e quando si sia deciso di avviare il paziente ad un trattamento radiante con intento curativo.

Valutazione dell'estensione a livello pelvico mediante nomogrammi

Per le ragioni prima esposte, che rilevano i limiti di ciascuna metodica, numerosi ricercatori hanno analizzato la possibilità di avvalersi di più variabili per predire la reale diffusione della malattia.

In particolare, è stata studiata l'importanza della combinazione di DRE, PSA e Gleason score sulla stadiazione clinica e sono scaturiti schemi di probabilità e nomogrammi per la predizione della diffusione extraprostatica del tumore. In particolare, le tabelle elaborate da Partin e collaboratori costituiscono un modello per la predizione dello stadio patologico, con un'accuratezza superiore al 70%.

Tuttavia, al momento attuale, non vi è unanime consenso sull'utilizzo dei nomogrammi predittivi dell'estensione della malattia prostatica. Inoltre, esistono modelli predittivi del rischio di ripresa di malattia dopo radioterapia, brachiterapia e chirurgia radicale.

Scintigrafia ossea

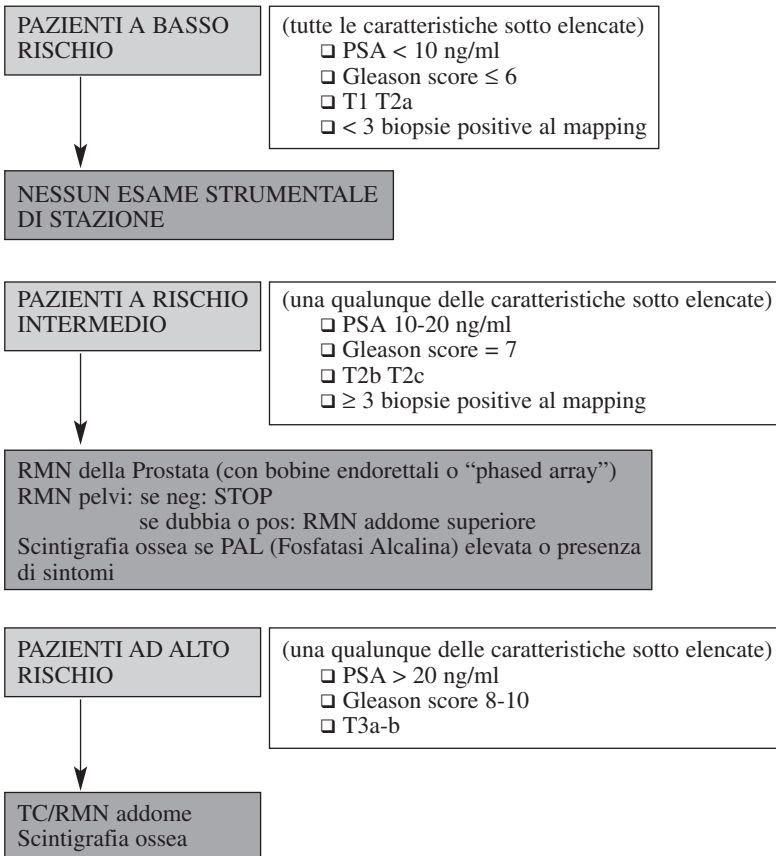
Poiché il cancro prostatico dà luogo a metastasi a distanza per lo più ossee, frequentemente asintomatiche negli stadi iniziali, la scintigrafia ossea viene spesso eseguita nei pazienti alla prima diagnosi e rappresenta la più accurata tecnica per immagini nella ricerca delle metastasi scheletriche. Falsi negativi si presentano in meno dell'1% dei casi e la sensibilità si avvicina al 100% rispetto al 68% della radiografia ossea, al 58–77% della fosfatasi alcalina e al 50–60% della fosfatasi acida. L'elevata accuratezza di questa metodica diagnostica consente di includere le affidabili informazioni da essa fornite negli algoritmi di cura dei pazienti.

I dubbi interpretativi di questa metodica devono essere ulteriormente valutati con radiografie mirate o meglio con TC o RNM o recentemente con la PET.

Nell'ultimo decennio, numerosi studi clinici hanno dimostrato come il potere predittivo della scintigrafia per la diagnosi di metastasi ossee sia clinicamente rilevante solo in pazienti con valori di PSA sierico superiori a 10 ng/ml, ai quali pertanto viene riservata questa indagine.

3.5 Algoritmo stadiativo

Allo stato attuale delle conoscenze cliniche, riassunte nei paragrafi precedenti, può essere considerato un algoritmo stadiante come quello seguente. Il concetto di rischio, in questo caso, si riferisce alla probabilità che la malattia sia extraprostatica o metastatica.



4.0 ANATOMIA PATOLOGICA

4.1 Classificazione istologica del carcinoma prostatico

- Adenocarcinoma NAS
- Adenocarcinoma tipo acinare
- Carcinoma duttale (endometrioide)
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma a cellule con castone
- Carcinoma neuroendocrino
- Carcinoma a piccole cellule (oat-cell)
- Carcinoma indifferenziato non a piccole cellule
- Carcinoma a cellule transizionali *
- Carcinoma squamoso ed adenosquamoso
- Carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma)

* la stadiazione TNM non deve essere applicata a questo istotipo.

4.2 Classificazione TNM del carcinoma prostatico (UICC 2002)

Tumore primitivo (T)

Clinica

TX Il tumore primitivo non può essere definito

T0 Non segni del tumore primitivo

T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini

T1a Tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato

T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato

T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio, a causa del PSA elevato)

T2 Tumore limitato alla prostata*

T2a Tumore che interessa la metà o meno di un lobo

T2b Tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi

T2c Tumore che interessa entrambi i lobi

T3 Tumore che si estende attraverso la capsula prostatica**

T3a Estensione extraprostatica (mono- o bilaterale)

T3b Tumore che invade la/e vescichetta/e seminale/i

T4 Tumore fisso che invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.

* un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile o visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.

** l'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica (ma non oltre) non è classificata come T3 ma come T2.

Patologica (pT)

pT0 assenza di tumore

pT2* Tumore limitato alla prostata

pT2a Tumore monolaterale, che interessa la metà o meno di un lobo

pT2b Tumore monolaterale, che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi

pT2c Tumore che interessa entrambi i lobi

pT3 Estensione extraprostatica

pT3a Estensione extraprostatica**

pT3b Infiltrazione della(e) vescichetta(e) seminale(i)

pT4 Invasione della vescica o del retto

* non esiste classificazione patologica T1.

** la positività dei margini deve essere indicata dal suffisso R1 (malattia residua microscopica).

Linfonodi regionali (N)

Clinica

NX I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0 Non metastasi nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Patologica

pNX I linfonodi regionali non sono stati prelevati

pN0 Non metastasi nei linfonodi regionali

pN1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Metastasi a distanza (M)*

MX La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata

M0 Non metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

M1a Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)

M1b Metastasi ossee

M1c Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee

* In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata.

pM1c è quella più avanzata.

SUDDIVISIONE IN STADI

| | | | | |
|-------------------|--------|--------|----|----------|
| Stadio I | T1a | N0 | M0 | G1 |
| Stadio II | T1a | N0 | M0 | G2, G3-4 |
| | T1b | N0 | M0 | ogni G |
| | T1c | N0 | M0 | ogni G |
| | T1 | N0 | M0 | ogni G |
| | T2 | N0 | M0 | ogni G |
| Stadio III | T3 | N0 | M0 | ogni G |
| Stadio IV | T4 | N0 | M0 | ogni G |
| | ogni T | N1 | M0 | ogni G |
| | ogni T | ogni N | M1 | ogni G |

Grading istopatologico G

| | |
|--------------|---|
| GX | Il grado di differenziazione non può essere accertato |
| G1 | Ben differenziato (lieve anaplasia) (Gleason 2-4) |
| G2 | Moderatamente differenziato (moderata anaplasia) (Gleason 5-6) |
| G3-G4 | Scarsamente differenziato/indifferenziato (marcata anaplasia) (Gleason 7-10) |

n.b.1) Il grading istopatologico della classificazione TNM non è quasi mai adoperato. Ad esso infatti viene preferito il grading secondo Gleason (vedi cap. 4.4).

2) In ordine cronologico, è stata proposta per prima la classificazione americana che viene attualmente utilizzata solo occasionalmente, basata su 4 stadi: A = carcinoma occasionale; B = carcinoma intraprostatico; C = carcinoma extraprostatico (localmente avanzato); D = carcinoma metastatico (D1 = metastasi linfoghiandolari, D2 = a distanza).

4.3 Diagnosi istologica

Sede primitiva

L'adenocarcinoma della prostata origina di solito nella porzione periferica della prostata (70%) ed è quindi apprezzabile anche all'esplorazione rettale. Meno comune è l'insorgenza nella porzione antero-mediale dell'organo, la zona di transizione (20%), distante dalla parete rettale e sede tipica dell'ipertrofia prostatica benigna. La zona centrale, che costituisce la parte prevalente della base della prostata, raramente è sede d'origine del tumore (5%), ma più spesso è invasa dai tumori di grosse dimensioni insorti dalle porzioni limitrofe dell'organo. La neoplasia risulta per lo più di tipo multifocale.

Linfonodi regionali

I linfonodi regionali sono contenuti nella piccola pelvi e comprendono essenzialmente i linfonodi pelvici distali alla biforcazione dei vasi iliaci comuni. Si considerano i seguenti gruppi:

- Pelvici, NAS (Non Altrimenti Specificati)
- Ipogastrici
- Otturatori
- Iliaci (interni, esterni o NAS)
- Sacrali (lateral, presacrali, del promontorio [di Gerota] o NAS)

L'interessamento di uno o entrambi i lati non condiziona la classificazione N.

Linfonodi extraregionali

I linfonodi extraregionali sono situati oltre la piccola pelvi.

Le metastasi nei linfonodi extraregionali si classificano come M1a.

I linfonodi a distanza sono:

- Aortici (para-aortici lombari)
- Iliaci comuni
- Inguinali profondi
- Inguinali superficiali (femorali)
- Sopraclavicolari
- Cervicali
- Scalen
- Retroperitoneali, NAS

La diagnosi istologica può essere formulata su campioni ottenuti con le seguenti manovre diagnostiche o terapeutiche:

Biopsia prostatica. La biopsia prostatica eco-guidata è attualmente considerata lo standard per la diagnosi di carcinoma. Usualmente vengono effettuate biopsie multiple con la tecnica a sestante e sue modifiche. Le biopsie

devono essere processate individualmente in modo da ottenere informazioni precise sulla sede ed estensione della neoplasia. Il fissativo raccomandato è la formalina. In circa il 5% dei casi, la diagnosi definitiva è fatta con il supporto di informazioni ottenute da determinazioni immunoistochimiche. È esperienza ormai consolidata che il focolaio sospetto possa non essere più presente quando il blocchetto di paraffina viene sezionato in tempi successivi, per cui si suggerisce di effettuare sezioni aggiuntive a quelle destinate alla colorazione in ematossilina ed eosina, per un possibile utilizzo successivo.

Resezione Trans-Uretrale della prostata (TURP, *Trans-Urethral Resection of the Prostate*). La resezione transuretrale è usualmente effettuata per il trattamento chirurgico dell'iperplasia della prostata. In circa il 20% dei casi, l'esame istologico evidenzia la presenza di adenocarcinoma. È importante adottare un protocollo standard per l'esame dei frammenti, per poter determinare la presenza e l'estensione del cancro. Esistono diversi protocolli di laboratorio per la selezione della quantità di frammenti da includere ed analizzare. In generale, un'accurata evidenziazione della neoplasia si ottiene analizzando tutto il materiale, quando il suo peso è inferiore a 12 g. Quando il materiale supera questo peso si usano 6 cassette per i primi 12 g ed una cassetta per ogni 5 g aggiuntivi.

Prostatectomia semplice (Adenomectomia prostatica). Viene effettuata per l'iperplasia della prostata; la frequenza di neoplasia è analoga a quella osservata nelle TURP. Deve essere eseguito il campionamento di tutte le aree sospette.

Prostatectomia radicale (vedi anche cap.7.1). L'identificazione macroscopica del tumore non appare sempre agevole. È possibile identificare il tumore della zona periferica e centrale, quando questo deforma il profilo o il contorno della ghiandola e mostra un colore biancastro compatto rispetto al tessuto prostatico normale. Le neoplasie nella zona di transizione mostrano un aspetto nodulare simile a quello dei noduli iperplastici. È possibile sulla base del colore, talora giallastro delle neoplasie, distinguere noduli benigni da quelli maligni.

Agospirato con ago sottile (FNA, *Fine Needle Aspiration*). L'uso della FNA è attualmente sconsigliato, in quanto non è sempre agevole distinguere tra una neoplasia ben differenziata e lesioni benigne, quali alterazioni citologiche connesse alla presenza di un processo infiammatorio. Inoltre, non è possibile distinguere tra una neoplasia intraepiteliale della prostata e il carcinoma. Il sistema di Gleason non è applicabile su materiale citologico.

Dal punto di vista *istologico*, il tipo di gran lunga più frequente del carcinoma della prostata è l'adenocarcinoma acinare. La diagnosi si basa sulla

valutazione di alcuni parametri:

- citologici (nucleari e citoplasmatici)
- intra-luminari
- architetturali
- specifici di malignità

Dal punto di vista *citologico*, usualmente, le cellule tumorali presentano nuclei ampi, provvisti di nucleoli prominenti, multipli e marginati e citoplasma anfofilo. Mucina acida e cristalloidi possono essere presenti nel lume degli acini. Le alterazioni architetturali comprendono strutture acinari di dimensioni piccole ed intermedie, rispetto a quelle dei dotti ed acini non neoplastici, contorno esterno e distribuzione stromale irregolari. Le cellule basali sono assenti. Gli aspetti morfologici specifici per la diagnosi di carcinoma sono l'invasione perineurale, vascolare e la fibroplasia mucinosa. L'adenocarcinoma acinare non è associato a modificazione stromale, come desmoplasia o risposta infiammatoria.

Le indagini immunohistochimiche che possono essere d'ausilio nella definizione dell'immunoprofilo del carcinoma prostatico e quindi della sua diagnosi comprendono la determinazione di:

- antigene prostatico specifico (PSA, *Prostate Specific Antigen*).
- fosfatasi acida prostatica specifica (PAP, *Prostate Specific Acid Phosphatase*). Usualmente l'adenocarcinoma della prostata è positivo per PSA e PAP. Una minoranza di tumori ad alto grado è negativa per questi due biomarcatori, ma esprime l'RNA messaggero per PSA. Alcuni tumori extraprostatici possono mostrare positività sia per PSA che per PAP.
- citocheratine ad alto peso molecolare, evidenziate mediante specifici anticorpi monoclonali, quali LP34 o 34betaE12 (o citokeratina 903). Queste citocheratine sono presenti nelle cellule dello strato basale. Le cellule basali sono assenti nel carcinoma che risulta negativo a questa indagine immunohistochimica.
- p63. Proteina nucleare espressa dalle cellule basali, assente nell'adenocarcinoma.
- alfa-metil-CoA-racemase (P504S o racemase). Questo è un indicatore di malignità e può essere usato in associazione con la LP34 e la p63.
- recettori per ormoni androgeni, valutati sia con metodiche immunohistochimiche che con tecnica di ibridazione in situ fluorescente (FISH), per la determinazione del fenotipo ormono-dipendente. Questi tipi di indagini per i recettori sono considerati di tipo opzionale e solo raramente sono utilizzati nella routine.

Le varianti istologiche descritte sono: atrofica, pseudo-iperplastica, cosid-

detta a ghiandole schiumose (*foamy gland*), mucinosa, a cellule ad anello con castone (*o signet ring cell*), con cellule neuroendocrine, neuroendocrina (carcinoma a piccole cellule e carcinoide), sarcomatoide (carcinosarcoma; carcinoma metaplastico), con aspetti oncocitici, con aspetti simil-linfoepitelioma (*lymphoepithelioma-like*), carcinoma duttale (carcinoma papillare; carcinoma endometriode), cribriforme, comedocarcinoma, tumore a cellule basali adenoideo (carcinoma basocellulare), carcinoma squamocellulare e adenosquamoso. Il comportamento clinico di molte di queste varianti è diverso da quello del carcinoma acinare. La loro esatta identificazione permette al clinico di impostare la terapia più appropriata.

Alcuni problemi diagnostici si possono incontrare nella valutazione istologica delle biopsie prostatiche, effettuate per un sospetto clinico di neoplasia:

Proliferazione microacinare atipica sospetta, ma non diagnostica per malignità (cosiddetta ASAP, *Atypical Small Acinar Proliferation*). In alcune biopsie prostatiche si può osservare la presenza di focolai costituiti da piccoli acini, la cui morfologia è suggestiva, ma non convincente, di neoplasia. Si tratta in genere di focolai di piccole dimensioni, in cui non si osservano tutti i criteri istologici del carcinoma. In questi casi, l'immunoistochimica può essere d'ausilio. E' consigliato l'uso di anticorpi diretti verso la p63, una proteina nucleare, le citocheratine ad alto peso molecolare (34betaE12) e la racemase. I primi due marker sono specifici per le cellule basali mentre il terzo è ritenuto indicativo di trasformazione maligna. I casi di ASAP negativi per p63 e 34betaE12 e positivi per racemase vengono considerati altamente sospetti per malignità.

Neoplasia intraepiteliale della prostata di alto grado vs adenocarcinoma con pattern 3 di Gleason, variante a grandi acini. La neoplasia intraepiteliale della prostata (PIN, *Prostatic Intraepithelial Neoplasia*) ad alto grado è considerata il precursore diretto dell'adenocarcinoma della zona periferica. È spesso associata alla presenza di adenocarcinoma. Dal punto di vista citologico ed architetturale può essere simile all'adenocarcinoma acinare con pattern 3 (grandi acini). La diagnosi differenziale è fattibile con l'ausilio dell'immunoistochimica per le cellule basali. Queste sono assenti nell'adenocarcinoma e sono invece presenti, anche se in numero ridotto rispetto alla situazione normale, nella PIN. La PIN ad alto grado ha un elevato potere predittivo per l'evoluzione in adenocarcinoma, l'identificazione della PIN, nei campioni biotici, impone un'indagine biotica supplementare per la ricerca del carcinoma concomitante.

Iperplasia adenomatosa atipica vs adenocarcinoma. L'iperplasia adenomatosa atipica (AAH, *Atypical Adenomatous Hyperplasia o adenosi*) è

usualmente presente nella zona di transizione ed è caratterizzata dalla proliferazione di piccoli acini privi delle caratteristiche alterazioni citologiche dell'adenocarcinoma; l'immunistochemica evidenzia la presenza di occasionali cellule basali.

4.4 Valutazione del grado, stadio e volume della neoplasia

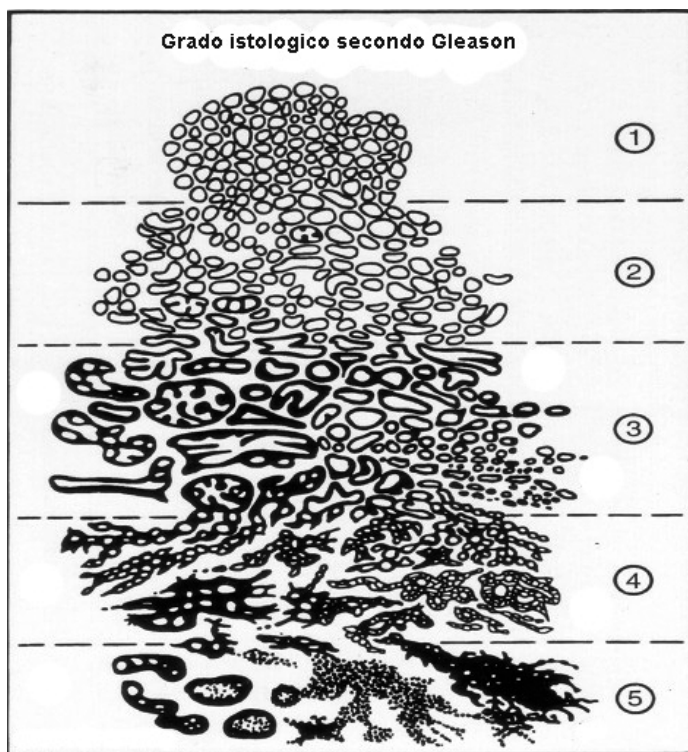
La prognosi nei pazienti con tumore della prostata dipende da fattori clinici, di laboratorio (come ad esempio il livello sierico di PSA), morfologici e molecolari. I parametri che attualmente rivestono un ruolo fondamentale sono:

- grado istologico
- stadio
- dimensioni o volume della neoplasia

Questi parametri vanno valutati sia su prostatectomie radicali che su biopsie. Sul pezzo chirurgico da prostatectomia radicale deve essere valutato anche lo stato dei margini.

Grado istologico

Il sistema di Gleason è considerato il sistema di riferimento internazionale. Si basa sulla valutazione delle caratteristiche architettrali della neoplasia. Vengono riconosciuti cinque diversi pattern:



- **Gleason 1:** Tumore composto da noduli di ghiandole ben delimitati, strettamente ravvicinate, uniformi, singole e separate l'una dall'altra.
- **Gleason 2:** Tumore ancora abbastanza circoscritto, ma con eventuale minima estensione delle ghiandole neoplastiche alla periferia del nodulo tumorale, nel tessuto prostatico non-neoplastico
- **Gleason 3:** Tumore che infiltra il tessuto prostatico non-tumorale; le ghiandole presentano notevole variabilità di forma e dimensione.
- **Gleason 4:** Ghiandole tumorali con contorni mal definiti e fuse fra loro; possono essere presenti ghiandole cribriformi con bordi irregolari.
- **Gleason 5:** Tumore che non presenta differenziazione ghiandolare, ma è composto da cordoni solidi o da singole cellule.

Il pattern primario o predominante e quello secondario vengono valutati separatamente e poi combinati nello score di Gleason.

Il suo range è da 2 (1 + 1) a 10 (5 + 5).

Per quanto riguarda l'utilizzo del sistema di Gleason, vanno fatte le seguenti considerazioni, soprattutto per le biopsie:

- È raro osservare uno score 2-4 nelle biopsie. In genere tumori con questo score sono presenti nella zona di transizione e sono campionati con la TURP.
- In biopsie con tumore di dimensioni inferiori al 5% della biopsia stessa, lo score finale si ottiene raddoppiando il valore del pattern osservato. Se è presente solo un pattern 3, per esempio, lo score attribuito è $3+3=6$.
- Nei casi in cui lo score è uguale a 7, vanno specificate le due componenti, cioè $3+4$ oppure $4+3$. È stato osservato che i tumori con score $4+3=7$ hanno un comportamento più aggressivo di quelli con $3+4=7$.
- Nei casi di eterogeneità tra i diversi prelievi, a ciascuno di essi deve essere assegnato un distinto score. Infatti, nei pazienti con score $4 + 4 = 8$ presente in un prelievo e con pattern 3 negli altri è probabile che il comportamento tumorale corrisponda a quello di una neoplasia di alto grado ($4+4=8$) piuttosto che ad una neoplasia score $4+3=7$.
- In una minoranza di casi, il tumore mostra anche un pattern terziario, in aggiunta a quello primario e secondario. In questi tumori è stato visto che un pattern terziario ad alto grado ha un valore prognostico.

Il sistema di Gleason non va utilizzato, in quanto inaffidabile, nei pazienti che sono stati sottoposti a trattamento ormonale neoadiuvante; in questi casi deve essere fatto riferimento al Gleason biotico pre-ormonoterapia.

Un sistema di grading alternativo, ma meno utilizzato per le neoplasie prostatiche non trattate, è quello proposto da Mostofi, che prevede una loro suddivisione in tre gradi in relazione all'entità dell'anaplasia nucleare.

Stadio della neoplasia

Lo studio anatomo-patologico del materiale prelevato con la prostatectomia radicale deve fornire informazioni utilizzabili nella definizione dello stadio della malattia secondo il sistema TNM, la cui più recente revisione è stata pubblicata nel 2002. In particolare, il referto del patologo deve contenere informazioni che permettano di definire:

Estensione locale del tumore (pT). Questa include la valutazione del rapporto della neoplasia con i limiti anatomici della prostata (cosiddetta capsula). Il superamento di questi limiti anatomici è definito come estensione extra-prostatica (EPE, *Extraprostatic Extension*) (pT3a). È sconsigliato l'uso

del termine d'estensione extracapsulare in quanto la prostata non ha una vera capsula, bensì una condensazione periferica dello stroma fibro-muscolare. È importante che il patologo dia un'indicazione dell'estensione della cosiddetta EPE, cioè focale oppure non-focale, poiché questa caratteristica ha una rilevanza prognostica. L'estensione extra-prostatica viene considerata focale quando è uguale o inferiore a due campi ad alto ingrandimento (40 x) e non-focale quando è presente in più di due campi.

Stato dei margini chirurgici. I margini sono definiti come positivi o negativi. Il margine è positivo quando la neoplasia raggiunge il margine segnato con l'inchiostro utilizzato per la identificazione dei margini chirurgici. È importante che il patologo dia un'indicazione dell'estensione dei margini positivi, positività focale oppure non-focale, in quanto ha una rilevanza prognostica. Non vi è consenso sul metodo da utilizzare per la definizione dell'estensione della positività dei margini. In generale, la distinzione tra focale e non-focale è basata sugli stessi criteri utilizzati per la definizione di EPE.

Stato linfonodale (pN).

Metastasi parenchimali (pM).

Volume tumorale

Il volume della neoplasia ha un valore prognostico aggiuntivo a quello del grado e dello stadio sia nelle biopsie che nelle prostatectomie. Non esistono metodi standardizzati per la determinazione del volume. Sono stati proposti diversi metodi per quanto riguarda le biopsie: percentuale di biopsia occupata dalla neoplasia o misura lineare della biopsia e della neoplasia. Metodi tridimensionali sono utilizzati per la valutazione delle dimensioni del tumore nella prostatectomia.

4.5 Caratterizzazione biologica

Studi recenti hanno mostrato che alterazioni fenotipiche e funzionali associate alle o indicative delle caratteristiche peculiari di un tumore solido (potenzialità proliferative pressoché illimitate, indipendenza da fattori di crescita e insensibilità a segnali che la inibiscono, attivazione di meccanismi neoangiogenici e di fattori pro-invasività e metastatizzazione, capacità di eludere l'apoptosi) sono presenti nelle diverse fasi che caratterizzano lo sviluppo e l'evoluzione del carcinoma prostatico e appaiono associate alla progressione clinica e all'insorgenza di resistenza a trattamenti specifici, come esemplificato nello schema allegato. Tuttavia, anche se:

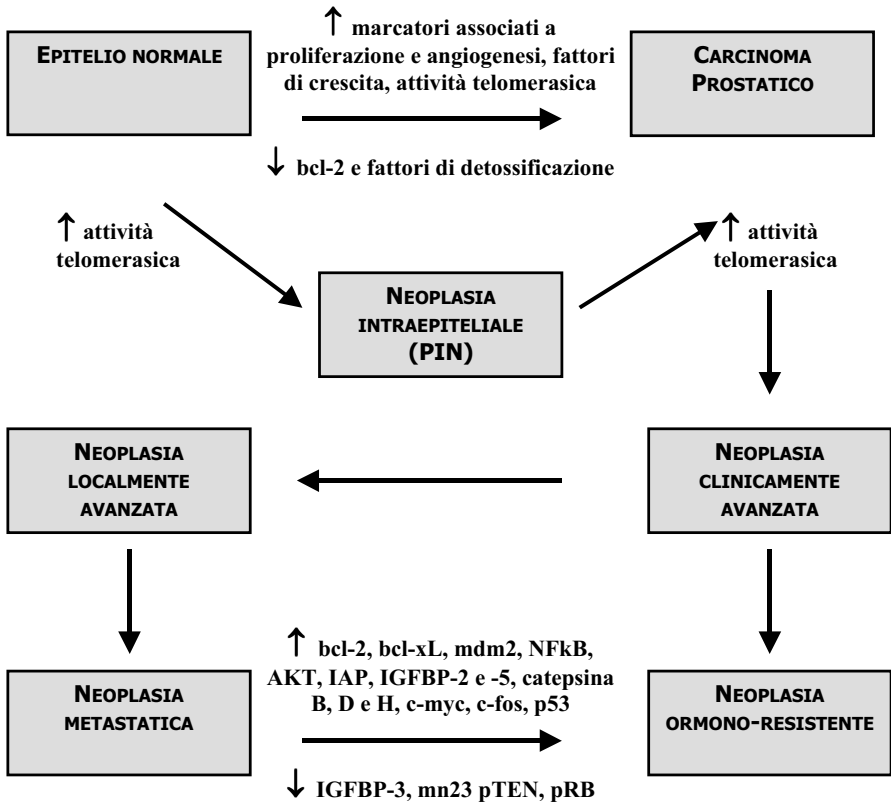
- elevata proliferazione cellulare (MIB1), ridotta espressione di inibitori di chinasi ciclino-dipendenti e presenza di attività telomerasica

- presenza di un alterato contenuto di DNA nucleare (aneuploidia)
- attivazione di oncogeni (HER2-neu)
- alterazioni in geni oncosoppressori (p53, pRB, pTEN)
- espressione di fattori angiogenici (VEGF)
- ridotta espressione di molecole di adesione (E-caderina, CD44)
- elevata espressione di fattori anti-apoptotici (bcl-2, survivina)
- ridotta espressione di recettori per gli androgeni
- differenziazione neuroendocrina (in particolare espressione della cromogranina A)

sono associate ad un decorso clinico sfavorevole, al momento attuale non ne viene ancora consigliato l'utilizzo nella routine clinica, poiché le evidenze in favore di una loro utilità diagnostico-prognostica non sono sufficientemente verificate e consolidate.

Di tutt'altra rilevanza può essere la caratterizzazione biologica del carcinoma prostatico per il disegno di nuovi farmaci e di nuove modalità terapeutiche, in considerazione dell'aumentata espressione di molecole anti-apoptotiche o comunque coinvolte nel favorire la sopravvivenza cellulare, durante la progressione tumorale e l'insorgenza di resistenza cellulare. Una volta dimostrata la rilevanza di tali fattori di sopravvivenza nell'evoluzione clinica della neoplasia, la proposizione di molecole in grado di contrastarne l'espressione aprirà incoraggianti prospettive per la proposizione di strategie terapeutiche innovative.

Biomarcatori tissutali nello sviluppo e nell'evoluzione del carcinoma prostatico



IGFBP-2: Insulin-like Growth Factor Binding Protein-2

IGFBP-3: Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

IGFBP-5: Insulin-like Growth Factor Binding Protein-5

NFkB: Nuclear Factor kB

IAP: Inhibitors of apoptosis proteins

AKT: Protein kinase B

5.0 L'ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO

Il PSA può essere considerato l'unico marcatore da utilizzare routinariamente nei pazienti con patologia prostatica. La PAP (Fosfatasi Acida Prostatica) fornisce infatti informazioni meno accurate del PSA in pressoché tutte le situazioni cliniche e non dovrebbe essere più utilizzata.

Il PSA è una serin-proteasi callicreino-simile prodotta principalmente dal tessuto prostatico. In realtà, si è dimostrato che il PSA viene prodotto anche da altri distretti corporei nei quali sembra sia soggetto a regolazione ormonale. Tuttavia, solo il PSA prodotto dalla prostata raggiunge livelli ematici quantitativamente significativi e come tali di rilevanza clinica. Quindi, da un punto di vista pratico, il PSA può essere considerato ancora oggi un marcatore specifico per il tessuto prostatico.

Il PSA circola nel sangue sia libero che legato a inibitori enzimatici quali l'antichimotripsina e l'alfa-2-macroglobulina. I metodi immunometrici comunemente disponibili riconoscono il PSA libero ed il PSA legato all'antichimotripsina, mentre non riescono a misurare il PSA legato all'alfa-2-macroglobulina. La percentuale di PSA libero rispetto al PSA totale è maggiore nei pazienti con ipertrofia prostatica che nei pazienti con cancro della prostata. Aumenti del PSA, fino a 10-20 volte rispetto ai valori normali nelle forme acute, sono riscontrabili anche nelle prostatiti, meno spiccati nelle forme croniche, con variabili rapporti fra PSA libero e PSA totale. Recentemente, sono state identificate e studiate altre forme di PSA circolante: il pro-PSA ed il PSA intatto, con attività enzimatica conservata. Inoltre, continua la valutazione del significato dei livelli ematici della hK2 (human Kallikrein 2), proteasi che ha il ruolo biologico di clivare il pro-PSA in PSA. I primi risultati delle valutazioni cliniche in corso mettono in evidenza il possibile ruolo diagnostico sia delle nuove forme di PSA che della hK2 nei casi con PSA totale compreso nel range di normalità. Tuttavia, anche questi nuovi biomarcatori sono ancora in fase di valutazione iniziale. Pertanto il loro impiego deve essere rigorosamente limitato a ricerche finalizzate alla loro valutazione ed i risultati della loro eventuale determinazione non devono essere riportati nel referto del laboratorio.

Analogamente ai biomarcatori in valutazione per la caratterizzazione biologica, l'unica raccomandazione sostenibile riguarda la metodologia di studio, che deve rispettare le raccomandazioni della GLP (*Good Laboratory Practice*) e/o NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*), nonché seguire le indicazioni recentemente fornite dallo STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*).

5.1 Il metodo di dosaggio

È oggi un dato acquisito dai programmi di controllo di qualità nazionali e internazionali che metodi di dosaggio diversi possono fornire risultati diversi di PSA nello stesso campione di sangue. Questo è dovuto a diverse variabili biologiche, fra le quali la principale è la presenza nei campioni ematici di PSA libero e PSA legato all'antichimotripsina. Queste due diverse frazioni vengono infatti entrambe misurate dai metodi immunometrici commercialmente disponibili. Tuttavia l'architettura del singolo metodo, i diversi anticorpi utilizzati e, soprattutto, le caratteristiche dello standard utilizzato nei diversi dosaggi condizionano la capacità di misurare in modo equimolare il PSA libero ed il PSA legato all'antichimotripsina. Sono stati messi recentemente in commercio kit per il dosaggio del PSA coniugato. Rispetto a quelli per il dosaggio del PSA libero, questi avrebbero il vantaggio della maggiore stabilità nel tempo. Infatti, il dosaggio del PSA libero deve essere effettuato sul siero fresco, a breve distanza dal prelievo. La recente disponibilità di uno standard internazionale di riferimento ha ridotto consistentemente la variabilità fra i risultati ottenuti con metodi differenti. La variabilità legata al metodo rimane invece ancora elevata per il dosaggio del PSA libero. Considerato che il PSA libero viene espresso in rapporto al PSA totale, in caso di dosaggio di entrambe le forme la variabilità legata al libero fa sì che il risultato sia ancora metodo-dipendente. Quindi, da un punto di vista pratico, è comunque opportuno attenersi alle seguenti indicazioni:

- nel monitoraggio di un dato paziente è consigliabile raccomandare al paziente di eseguire gli esami sempre nello stesso laboratorio;
- il laboratorio dovrebbe segnalare quale metodo viene utilizzato e quando il metodo venga eventualmente cambiato;
- il dosaggio del PSA dovrebbe essere eseguito solo in laboratori che partecipino a programmi di controllo di qualità interlaboratorio;
- gli intervalli di riferimento per il rapporto PSA libero/totale dovrebbero tener conto del metodo utilizzato per il dosaggio del PSA libero. Gli intervalli di riferimento riportati in letteratura per fasce di età vanno considerati con cautela e dovrebbero essere sempre intesi come indicazione di massima.

5.2 Cause di valori falsamente positivi di PSA

Il PSA può essere falsamente elevato in presenza di prostatite acuta, d'infarto prostatico e di ritenzione urinaria. Per quanto riguarda le metodiche diagnostiche, la biopsia prostatica può causare incrementi anche rilevanti (fino a 50 volte) del PSA. Dopo la biopsia i valori di PSA tornano ai livelli pre-

biopsia lentamente (anche 30-60 giorni). È pertanto raccomandabile eseguire sempre una determinazione basale di PSA prima della biopsia. L'effetto dell'esplorazione rettale sembra limitato e comunque ristretto ai casi con valori di PSA medi o elevati (>10 ng/ml). Pertanto, l'esplorazione rettale non modifica sostanzialmente il significato decisionale del PSA, in quanto i valori dell'antigene variano all'interno di un intervallo in cui vengono comunque suggerite strategie diagnostiche e terapeutiche. In altre parole, un PSA che varia da 12 a 14 o da 20 a 25 ng/ml non modifica le decisioni che verranno prese. Ma è anche vero che, quando si vogliono valutare le variazioni del PSA indotte da un eventuale trattamento, sia nel caso del cancro sia dell'ipertrofia prostatica benigna, è necessario conoscere il valore basale dell'antigene. In questo caso, ogni variazione quantitativa del PSA indotta dall'esplorazione rettale può compromettere una corretta valutazione delle variazioni successive dell'antigene. Quindi, quando è possibile, è raccomandabile eseguire il prelievo per il PSA prima della esplorazione rettale o almeno 24 ore dopo la manovra.

Per quanto riguarda altre manovre, l'uso del catetere a dimora può causare un incremento del valore ematico del PSA, mentre l'effetto dell'ecografia transrettale è stato valutato solo aneddoticamente e non è possibile per ora stabilirne l'esatta influenza sui valori plasmatici dell'antigene. Dal punto di vista operativo, va comunque considerata buona norma, ove possibile, eseguire il dosaggio del PSA prima di ogni manovra diagnostica.

Fra le altre cause di variazione dei livelli circolanti di PSA, va riportata anche l'eiaculazione. Anche se i rapporti fra eiaculazione e livelli ematici di PSA sono controversi, esistendo un nesso biologico per una possibile interferenza dell'attività sessuale sui livelli ematici dell'antigene, è consigliabile suggerire ai pazienti di eseguire la determinazione del PSA ad almeno 24 ore di distanza da ogni attività sessuale.

5.3 PSA e finasteride: un problema emergente

La finasteride inibisce in modo competitivo la conversione da testosterone a deidrotestosterone agendo sulla 5-alfa-reduttasi. Il farmaco induce una riduzione delle dimensioni della ghiandola prostatica e viene frequentemente usato nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna. La finasteride causa, fra l'altro, quasi un dimezzamento dei livelli di PSA, che raggiunge un livello di plateau fra 3 e 6 mesi dopo l'inizio del trattamento. Questo comportamento è abbastanza costante e si verifica nella maggior parte dei pazienti trattati.

Considerata la prevalenza del cancro prostatico nella popolazione con

ipertrofia prostatica benigna, un abbassamento dei livelli di PSA indotto farmacologicamente può compromettere l'utilità diagnostica del marcatore per la neoplasia prostatica. Pertanto, da un punto di vista operativo, si può suggerire la seguente condotta nei pazienti nei quali sia indicato il trattamento con finasteride:

- eseguire un prelievo basale del PSA prima d'iniziare il trattamento
- eseguire un secondo dosaggio di PSA a 6 mesi dall'inizio del trattamento: se il livello di PSA si è ridotto del 50% o più rispetto al valore di partenza, continuare il monitoraggio clinico ed eseguire il dosaggio di PSA ogni 6 mesi; se il valore del PSA non si è ridotto di almeno il 50% rispetto al valore basale, si dovrebbe prendere in considerazione l'ipotesi della concomitante presenza di un carcinoma prostatico iniziale e seguire l'opportuno iter diagnostico. Una strategia analoga dovrà essere utilizzata qualora si verificino incrementi del PSA durante il follow-up di pazienti in trattamento con finasteride.

5.4 Criteri decisionali

Il PSA viene generalmente valutato con riferimento a un valore soglia positivo/negativo calcolato sulla base della distribuzione del marcatore nei soggetti normali. Il valore soglia più utilizzato è 4 ng/ml. Tuttavia, un dilemma diagnostico critico è rappresentato dalla sovrapposizione fra soggetti con cancro confinato all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica che presentano spesso valori di PSA fra 4 e 10 ng/ml. Inoltre, è sempre più consistente il problema di porre diagnosi di carcinoma in pazienti con PSA inferiore a 4.0 ng/ml in quanto il 25-30% dei pazienti con neoplasia confinata alla ghiandola presentano un PSA compreso fra 2.5 e 4.0 ng/ml. Oggi il valore di 4.0 ng/ml deve essere considerato un livello soglia positivo/negativo convenzionale, caratterizzato da un basso valore predittivo sia negativo che positivo, non più adeguato come criterio decisionale.

Per aumentare l'efficienza diagnostica del marcatore sono state proposte diverse alternative.

PSA density

La *PSA density* esprime il rapporto fra il PSA e le dimensioni misurate ecograficamente della ghiandola, e si basa sul fatto che la quantità di PSA prodotto per grammo di tessuto è molto maggiore nel cancro che non nell'ipertrofia. La *PSA density* aumenterebbe in effetti l'accuratezza diagnostica del PSA nei pazienti in cui il valore del marcatore è fra 4 e 10 ng/ml. Tuttavia, la sua interpretazione è complicata dalle seguenti variabili:

- il differente rapporto, in soggetti diversi, fra tessuto ghiandolare (che produce PSA) e stroma (che non produce PSA);
- il possibile errore nella determinazione ecografica del volume prostatico;
- il diverso rapporto con l'età fra l'incremento del PSA e l'incremento delle dimensioni della ghiandola.

Il riferimento del PSA al volume ecografico della sola zona transizionale sembra incrementare l'efficacia diagnostica di questo approccio, ma manca ancora una chiara dimostrazione in tal senso.

Intervalli di riferimento aggiustati per età

Il PSA è notoriamente più elevato nei pazienti più anziani. L'incremento di PSA dipende in parte dall'incremento del volume della ghiandola con l'età, in parte da altre variabili, quali l'ischemia o l'infarto prostatico o la presenza di episodi subclinici di prostatite. Quindi, l'incremento del PSA con l'età è maggiore di quanto ci si dovrebbe attendere in relazione all'aumento di volume della ghiandola. L'uso d'intervalli di riferimento diversi per pazienti con diverse età ha il vantaggio di rendere il marcatore più sensibile nei pazienti più giovani e più specifico nei soggetti più anziani. Questo criterio è senz'altro promettente e dovrebbe essere verificato su casistiche adeguate. A titolo di esempio, si riporta una tabella che mostra gli intervalli di riferimento aggiustati per l'età suggeriti da tre diversi studi pubblicati recentemente.

PSA totale – Intervalli di riferimento aggiustati per fascia d'età

| <i>Decade</i> | <i>PSA ng/ml (95°ile della decade)</i> | | |
|---------------|--|-----|-----|
| 40-49 | 2.3 | – | 2.5 |
| 50-59 | 3.5 | 3.5 | 3.5 |
| 60-69 | 5.0 | 5.4 | 4.5 |
| 70-79 | 6.0 | 6.3 | 6.5 |
| Casi valutati | 1000 | 728 | 549 |

Da questi dati emergono due diverse indicazioni:

- il PSA aumenta significativamente con l'età anche nei soggetti senza patologia;
- gli intervalli di riferimento ottenuti in studi diversi, anche se mostrano uno stesso andamento, non sono sovrapponibili.

Pertanto, non si ritiene raccomandabile l'uso degli intervalli di riferimento aggiustati per età come criterio decisionale routinario nella pratica clinica.

Rapporto PSA libero/PSA totale

Come si è detto, il dosaggio del PSA libero rappresenta uno strumento diagnostico efficace per il cancro prostatico. Infatti, il rapporto PSA libero/PSA totale ha una sensibilità diagnostica migliore sia del PSA totale sia del PSA libero, se valutati individualmente. Questo è dovuto al fatto che i pazienti con neoplasia prostatica hanno una quota di PSA libero circolante ridotta rispetto ai pazienti con ipertrofia prostatica benigna. Si deve ricordare tuttavia che i dosaggi commerciali per il PSA libero presentano ancora un livello non soddisfacente di standardizzazione. I risultati sono quindi parzialmente metodo-dipendenti. L'uso routinario del PSA libero deve attenersi alle seguenti raccomandazioni:

- il PSA libero non va usato da solo, ma va sempre dosato in associazione con il PSA totale ed espresso in rapporto a quest'ultimo. Il dosaggio del PSA libero, valutato singolarmente, ha una sensibilità diagnostica non migliore di quella del PSA totale;
- il rapporto PSA libero/totale deve essere usato solo in fase di approccio diagnostico.

Il PSA libero/totale NON deve essere usato nella stadiazione, nel postoperatorio, nel monitoraggio a lungo termine e nel monitoraggio della terapia (radioterapia, endocrinoterapia, chemioterapia) in quanto non esistono evidenze che ne supportino una qualche efficacia in tali scenari clinici;

- il rapporto PSA libero/totale va utilizzato solo nei casi di valori di PSA totale compresi fra 2.5 e 20.0 ng/ml. Infatti, nei casi con PSA <2.5 o >20 ng/ml il quesito diagnostico è di più facile soluzione, mentre il rapporto PSA libero/totale ha problemi d'interpretazione che devono ancora essere valutati;
- la scelta del valore soglia del PSA libero/totale dipende dal quesito diagnostico. Se si intende usare il PSA libero/totale per aumentare la specificità e ridurre il numero di biopsie non necessarie nell'anziano, converrà utilizzare un valore soglia elevato; se invece si vuole usare il test per aumentare la sensibilità diagnostica per identificare un numero maggiore di neoplasie confinate all'organo in soggetti con maggior attesa di vita, converrà scegliere un valore soglia più basso. È opportuno ricordare che il valore soglia del PSA libero/totale è in parte metodo dipendente. Dovrà quindi essere calcolato su una propria popolazione di riferimento o ricavato dalla letteratura relativa al metodo utilizzato. Il valore di cut-off del rapporto PSA libero/PSA totale pari al 14%, come suggerito da alcuni Autori, è quindi solo vagamente indicativo. A scopo schematico si

può dire che un rapporto inferiore al 10% esprime, con ogni probabilità, una patologia maligna, mentre un rapporto superiore al 20% è associato, quasi sempre, ad una patologia benigna della prostata. Non mancano, però, le eccezioni.

PSA velocity

Un altro criterio diagnostico promettente è il tasso d'incremento di PSA nel tempo. Sembra infatti che la variazione quantitativa su base annuale tra prelievi seriati di uno stesso paziente sia più significativa del valore assoluto del PSA nella diagnosi differenziale tra cancro ed ipertrofia. Nel cancro della prostata, l'incremento del PSA suole superare 0,75 ng/ml per anno o subire incrementi annui del 20% rispetto ai valori iniziali.

Va tuttavia tenuto presente che questo approccio richiede un buon controllo della variabilità analitica del metodo e la conoscenza delle fluttuazioni intraindividuali del marcatore non legate alla presenza di malattia. La *PSA velocity* è pertanto un approccio diagnostico interessante dal punto di vista biologico, che per altro necessita di un'accurata standardizzazione prima di un possibile impiego routinario. Per adottare questo criterio, sono necessarie ripetute determinazioni del PSA, preferibilmente ad intervalli trimestrali, per un periodo minimo di un anno, ma preferibilmente per diversi anni. È ovvio che tale principio non consente conclusioni in tempi brevi.

6.0 FATTORI PROGNOSTICI

A parte lo stadio di malattia, non esistono ancor oggi caratteristiche biologiche e/o anatomiche del tumore o caratteristiche dell'ospite che possono essere indicate con sicurezza come fattori predittivi del decorso della malattia e della risposta ai trattamenti disponibili, in particolare al trattamento ormonale. Alcuni fattori sono risultati predittivi in certi studi, ma poco significativi in altri. Ci si limiterà a trattare i fattori che in qualche modo possono considerarsi predittivi sia del tempo alla progressione sia della sopravvivenza, così come è emerso dall'analisi finale di alcuni studi cooperativi riguardanti il carcinoma prostatico, in fase avanzata.

6.1 Fattori desumibili dalle analisi univariate e multivariate

Alcune analisi univariate hanno mostrato che alcuni fattori presentano una significatività statistica elevata e che pertanto possono essere annoverati tra i fattori predittivi certi. Essi sono (nell'ordine d'importanza così come ricavabile dal livello di significatività):

- categoria T del tumore;
- estensione della malattia;
- numero di aree ipercaptanti alla scintigrafia ossea;
- performance status;
- score del dolore;
- perdita di peso;
- fosfatasi alcalina;
- emoglobina;
- velocità di sedimentazione;
- livelli di PSA;
- grado di differenziazione;
- gamma GT;
- volume del tumore primario.

La creatininemia e la presenza di edemi agli arti inferiori, sintomi d'interessamento neoplastico linfatico o genericamente retroperitoneale e del trigono vescicale, sono risultati ai limiti della significatività.

Alcune considerazioni a parte merita il PSA, i cui livelli basali secondo alcuni sono strettamente correlati con l'intervallo di tempo tra prima osservazione e progressione e con la sopravvivenza. Per altri il marcatore presenta un valore predittivo meno definito. Probabilmente il reale valore predittivo del PSA risiede nella variazione dei livelli plasmatici entro 10 mesi dall'inizio della terapia, piuttosto che nei valori basali assoluti. In questo setto-

re tuttavia, non c'è accordo sui tempi di determinazione che possano essere significativi. Per i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per forme localizzate, spesso si tiene conto delle variazioni di PSA che avvengono entro le 4 od 8 settimane dall'intervento, considerando un fattore prognostico favorevole l'azzeramento del PSA entro tali termini. Per i pazienti con malattia disseminata in trattamento ormonale si sono proposti gli intervalli di 3, 6 e 9 mesi dall'inizio della terapia per le determinazioni del marcatore, considerando un fattore prognostico favorevole la sua riduzione entro il limite di 4 ng/ml (empiricamente scelto come soglia di normalità) oppure, da altri e in caso di valori molto elevati, una riduzione stabile (due determinazioni distanti tra loro almeno 4 settimane) pari all'80% dei valori basali.

Al momento attuale, rare analisi multivariate sono state condotte sui fattori di rischio nel carcinoma prostatico. La consistenza numerica è spesso sufficiente solamente per alcuni fattori, e in particolare per:

- l'emoglobina;
- la fosfatasi alcalina;
- lo score del dolore;
- lo stadio clinico.

I fattori citati risultano tuttavia significativi con il modello di Cox, per cui si è suggerito di basarsi su essi per costruire tentativamente le classi di rischio. È evidente che tali suddivisioni hanno scarse possibilità di applicazione nella pratica clinica, pur rivestendo un indubbio interesse, soprattutto nel caso in cui i pazienti vengano inseriti in studi controllati.

6.2 Altri fattori prognostici

Nonostante l'impegno dei ricercatori nello studio del significato prognostico dei marcatori tissutali associati a proliferazione e sopravvivenza cellulare, instabilità genomica, trasduzione del segnale, invasività, metastatizzazione e neoangiogenesi, già menzionati al cap. 4.5, nessuno di questi ha attualmente dimostrato una rilevanza sufficientemente forte e consolidata ed una utilità clinica tale da fornire informazioni 1) additive a quelle ottenibili da altri fattori pato-biologici di significato prognostico consolidato; 2) discriminanti sottogruppi con differenze clinicamente rilevanti sul decorso della malattia; 3) applicabili per la selezione di differenti opzioni terapeutiche nell'ambito di sottogruppi già definiti in base ad altri fattori clinico-patologici. La mancanza di un sufficiente livello di evidenza associata agli studi traslazionali nel carcinoma prostatico è principalmente dovuta alla conduzione di tali studi su un limitato numero di pazienti, spesso eterogenei per stadio clinico-patologico, trattamento e durata del follow-up e al di fuori di studi clini-

ci controllati. Altre circostanze che hanno influito negativamente sulla possibilità di un utilizzo clinico delle informazioni ottenute da una caratterizzazione biologica di questa neoplasia sono rappresentate dai problemi legati all'eterogeneità del tessuto, e quindi alla necessità di un campionamento esaustivo, alla mancata standardizzazione delle metodiche analitiche impiegate e alla frequente correlazione tra i biomarcatori studiati e altri fattori prognostici, quali lo score di Gleason, i livelli pre-operatori di PSA e lo stadio patologico, già determinati routinariamente. Per contro, in termini di utilità clinica, i fattori biologici fino ad ora studiati possono essere considerati di categoria III in base ai criteri proposti dal College of American Pathologists per classificare gli indicatori prognostici nelle diverse patologie (*di categoria I sono fattori di dimostrata importanza prognostica e utilità clinica; di categoria II sono fattori estensivamente studiati dal punto di vista sia biologico che clinico, che tuttavia richiedono ancora una validazione attraverso studi robusti da un punto di vista statistico*).

Per contro, sui campioni biotipici sono possibili altre determinazioni i cui risultati possono avere un valore predittivo. Prima fra tutti lo score di Gleason, il cui significato prognostico appare intuitivo, ma che non è stato esaminato a fondo dal punto di vista statistico, in quanto al momento attuale i casi con score di Gleason basale per i quali si disponga di un follow-up adeguato sono numericamente insufficienti per un'analisi statistica attendibile. Anche per il Gleason, tra l'altro, sussistono problemi di campionatura. Non raramente infatti, lo score varia se si confrontano i dati ottenuti sulle biopsie con quelli ottenuti su materiale operatorio. La presenza di aree di tipo neuroendocrino sarebbe anch'essa legata ad una prognosi sfavorevole, soprattutto a causa di una mancata dipendenza dagli ormoni. In questo caso, tuttavia, le tecniche anatomo-patologiche utilizzate nella determinazione sono sofisticate e non sempre applicabili in ambito routinario, e non vi è accordo circa l'entità dell'espressione dei marcatori neuroendocrini e la prognosi.

In conclusione, le evidenze provenienti dagli studi clinici fino ad ora condotti non sono sufficienti a sostenere la raccomandazione di eseguire la determinazione di marcatori bio-molecolari per finalità applicative. L'impiego dei biomarcatori deve essere rigorosamente circoscritto alle ricerche finalizzate alla valutazione, possibilmente prospettica, della loro utilità clinica. Pertanto i risultati delle loro determinazioni non dovrebbero comparire nè nel referto istologico nè in quello del laboratorio. L'unica raccomandazione sostenibile riguarda la metodologia da applicare negli studi traslazionali. Essa deve rispettare le raccomandazioni della GLP e, possibilmente, seguire le indicazioni recentemente fornite dallo STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*).

7.0 TERAPIA CHIRURGICA

7.1 Prostatectomia radicale

Con il termine di prostatectomia radicale si indica l'intervento chirurgico che prevede l'asportazione in blocco della prostata e delle vescicole seminali e la successiva anastomosi vescico-uretrale. Può essere preceduta da una linfadenectomia pelvica in cui la dissezione è più o meno estesa a seconda dei limiti anatomici considerati. Classicamente (linfadenectomia estesa), il limite laterale della dissezione è rappresentato dal margine mediale della arteria iliaca esterna; medialmente, si giunge fino alla parete vescicale; cranialmente, alla biforcazione dell'arteria iliaca comune; caudalmente, sino al linfonodo di Cloquet; inferiormente, alla fossa otturatoria.

In presenza di neoplasia ben differenziata e con PSA inferiore a 10 ng/ml, alcuni Autori hanno comunque escluso la opportunità di eseguire una qualunque linfadenectomia pelvica nell'ottica di ridurre le possibili complicanze che da questa possono derivare senza di contro ottenere informazioni aggiuntive circa lo stadio di malattia.

Alle diverse modalità di accesso chirurgico alla ghiandola prostatica (retropubico, perineale, transcoccigeo), più di recente si è aggiunto l'approccio laparoscopico (transperitoneale o extraperitoneale).

L'approccio retropubico è tuttora quello più comunemente utilizzato, consentendo la contemporanea rimozione dei linfonodi pelvici, laddove la si ritenga opportuna. Rappresenta il punto di riferimento cui ogni altra strategia chirurgica deve confrontarsi.

Alcuni studi non hanno confermato che l'approccio perineale possa portare ad una maggiore incidenza di margini chirurgici positivi, come precedentemente riportato.

L'esatto ruolo della laparoscopia andrà meglio chiarito nel prossimo futuro, posto comunque che il solo ruolo cosmetico non può essere certo il principale motivo ispiratore di tale scelta chirurgica.

Complicanze e sequele

La prostatectomia radicale è considerata un intervento di chirurgia maggiore e come tale non scevro da complicanze. Il tasso di mortalità perioperatoria è intorno all'1%; la mortalità operatoria è inferiore allo 0,2%.

Le complicanze dell'intervento di prostatectomia radicale si possono suddividere in tre gruppi:

- Intra-operatorie
- Post-operatorie precoci (fino a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico)

- Post-operatorie tardive (dopo 30 giorni dall'intervento chirurgico)

Globalmente la frequenza di tali complicanze varia dal 7,5% al 18,5%.

Una significativa emorragia intra-operatoria si verifica in meno del 10% dei casi e la quantità di sangue perso, pur nella sua variabilità, si aggira in media tra 500 e 800 ml. La perforazione della parete rettale viene segnalata nello 0,1-0,2% dei casi. Le lesioni ureterali hanno un'incidenza variabile dallo 0,1 all'1%.

Tra le complicanze post-operatorie precoci vanno segnalate quelle tromboemboliche (0,7-2,6%), quelle cardiovascolari (0,4-1,4%), le infezioni della ferita (0,9-1,3%), la linforrea e/o linfocele (0,6-2%).

La stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata in una percentuale variabile tra lo 0,6 e il 30% dei casi.

L'approccio anatomico descritto da Walsh nell'asportazione radicale della prostata ha consentito di ridurre l'incidenza della incontinenza urinaria post-operatoria. L'incidenza storica dell'incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale varia dal 2,5 al 47% dei casi in relazione alla definizione di incontinenza utilizzata. Infatti, alcuni Autori ritengono presente un'incontinenza in tutti i pazienti con minima incontinenza da sforzo, mentre altri considerano solo l'incontinenza severa. Nelle casistiche disponibili sulle prostatectomie radicali, l'incidenza della incontinenza totale varia dallo 0 al 12,5%.

Per ciò che riguarda il problema dell'impotenza, esiste in letteratura una notevole variabilità dei dati riguardanti il recupero della potenza dopo intervento di prostatectomia radicale. Vengono riportate percentuali variabili dal 10 al 75% dopo chirurgia "nerve-sparing" mono o bilaterale. In generale, sono emerse le seguenti considerazioni:

- il recupero della potenza si correla con l'età, lo stadio clinico e patologico, la tecnica chirurgica e l'esperienza dell'operatore;
- con l'avanzare dell'età il recupero della funzione sessuale è migliore nei pazienti in cui sono stati preservati entrambi i fasci neurovascolari;
- i pazienti che hanno un migliore recupero della funzione sessuale sono quelli più giovani e con neoplasia intra-prostatica;
- le differenze tra le casistiche possono essere spiegate sulla scorta della diversa età dei pazienti operati e sul diverso tipo di intervento chirurgico eseguito;
- la frequenza con cui vengono trovati margini chirurgici positivi dopo preservazione dei fasci neurovascolari, è risultata nell'esperienza di Walsh pari al 4,7%.
- l'impiego precoce di iniezioni intracavernose di alprostadil seguito da terapia orale con sildenafil (o derivati) favorirebbe la ripresa della fun-

zione sessuale. Un simile risultato avrebbe anche l'impianto del nervo surale o di altri nervi periferici lungo il decorso dell'asse connettivo-vascolare sezionato o danneggiato nel corso dell'intervento.

Indicazioni

Le indicazioni alla prostatectomia radicale sono condizionate da considerazioni relative alla aspettativa di vita, che fanno riferimento a loro volta alle condizioni generali e quindi ad eventuali co-morbidità, allo stato psichico del paziente e agli aspetti clinici ed anatomo-patologici della neoplasia.

Aspettativa di vita

Non esistono limiti rigidi di età per l'esecuzione di una prostatectomia radicale. Infatti, con la tendenza all'aumento dell'età media della popolazione generale, il limite dei 70 anni è soggetto ad essere talora superato. Di certo, un'aspettativa di vita di 10 anni o più viene comunemente considerata una condizione congrua e indispensabile per candidare un paziente a questo intervento.

Aspetti anatomo-patologici

La finalità della prostatectomia radicale è l'eradicazione del tumore ritenuto localmente confinato alla ghiandola prostatica. Questo trattamento viene infatti classicamente riservato a pazienti con neoplasie in stadio T1-T2; tuttavia sono necessarie alcune precisazioni sulle indicazioni all'intervento, in funzione dello stadio e del grado della neoplasia.

PIN

La PIN isolata non rappresenta attualmente un'indicazione al trattamento chirurgico.

Stadio T1a-T1b

I tumori in stadio T1a non trattati progrediscono nel 5% dei casi a 5 anni e nel 50% circa dopo 10-13 anni; per tale motivo, nei pazienti con un'attesa di vita di almeno 15 anni il rischio di progressione è reale, specialmente nel caso di neoplasie ad alto grado.

I tumori in stadio T1b invece, mostrano progressione di malattia a 5 anni nella maggior parte dei casi. La prostatectomia radicale viene quindi generalmente proposta per neoplasie in stadio T1b e in quelle T1a scarsamente differenziate, in pazienti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni.

Stadio T1c

I tumori diagnosticati per il riscontro casuale di un valore di PSA fuori della norma (nell'84% dei casi è associato con la presenza di tumore) risultano essere per lo più "cl clinicamente rilevanti". Un trattamento chirurgico radicale appare, quindi, l'opzione di scelta in questo stadio, anche se, in alcuni casi selezionati, un follow-up attento potrebbe, pure, essere un approccio ragionevole.

Stadio T2

Il 35-55% dei tumori in stadio T2a ed il 70% di quelli in stadio T2b non trattati, è destinato a progredire a 5 anni. La prognosi dopo prostatectomia radicale è buona in questo stadio, anche per i tumori poco differenziati. Un approccio di vigile attesa è stato proposto per i tumori ben differenziati, tenendo comunque conto che la valutazione preoperatoria del grading eseguito su biopsia è spesso non completamente affidabile. Secondo un recente studio randomizzato effettuato in Scandinavia da Holmberg e collaboratori su 695 pazienti, la prostatectomia radicale riduce significativamente la mortalità cancro-specifica rispetto alla vigile attesa, ma non la mortalità globale. Il 78% dei pazienti erano portatori di carcinoma prostatico allo stadio T2 e solo il 12% presentavano un tumore di categoria T1c. Non è quindi possibile estrapolare questi risultati a quest'ultimo stadio.

Stadio T3

Il ruolo della prostatectomia radicale nel trattamento delle neoplasie in stadio clinico T3 è abbastanza controverso. Sostanzialmente mancano dei dati sufficienti derivati da studi randomizzati che possano chiarire l'esatto ruolo della chirurgia in questo stadio. Bisogna tener conto che esiste il rischio di una sovrastadiazione nel 15% dei casi (cT3, pT2) per cui questo gruppo di pazienti è di certo destinato ad avere una prognosi migliore. Di contro, esiste un 8% di casi in cui il tumore è sottostadiato (cT3, pT4) dove la malattia è destinata a più rapida progressione. Il problema è quindi quello di selezionare pre-operatoriamente i pazienti visto che è di certo difficile rifiutare l'intervento chirurgico a tutti i T3 clinici. PSA pre-operatorio e punteggio di Gleason rappresentano le variabili su cui fare conto. Alcuni autori hanno dimostrato che tumori in stadio clinico T3a e valori sierici di PSA superiori a 10 ng/ml possono avere una sopravvivenza libera da malattia, a 5 anni, che supera il 60%.

L'età del paziente, l'espresso desiderio per una chirurgia, le convinzioni personali del chirurgo, la possibilità di contare su una terapia adiuvante ba-

sata su ormonoterapia e su radioterapia sono altrettanti fattori da considerare in questi casi.

Malattia linfonodale

In caso di dimostrato coinvolgimento linfonodale, non vi è usualmente indicazione alla prostatectomia radicale, anche se la progressione tumorale potrebbe essere più rallentata, specie in presenza di invasione microscopica e di un numero ridotto di stazioni linfonodali.

Nel caso in cui sia documentato un interessamento neoplastico linfonodale, dopo la prostatectomia radicale, il trattamento ormonale adiuvante sembra essere l'opzione più razionale(vedi anche cap.10.3).

Risultati

La sopravvivenza libera da malattia a lungo termine in pazienti con malattia localmente confinata, sottoposti a prostatectomia radicale, è riportata nella seguente tabella.

Sopravvivenza libera da malattia

| | Numero pazienti | 5 anni | 10 anni | 15 anni |
|----------------|------------------------|---------------|----------------|----------------|
| Han, 2003 | 2,091 | 84% | 72% | 61% |
| Hull, 2002 | 1,000 | 78% | 75% | - |
| Catalona, 1998 | 1,778 | 78% | 65% | - |
| Pound, 1997 | 1,623 | 80% | 68% | - |
| Zincke, 1994 | 3,170 | 70% | 52% | - |

8.0 TERAPIA RADIANTE

La radioterapia radicale del cancro localizzato della prostata, somministrata con fasci esterni o con materiale radioattivo inserito direttamente nella prostata (brachiterapia), offre a parità di variabili pre-trattamento (stadio, PSA iniziale, grado di differenziazione e Gleason Score) risultati paragonabili a quelli della prostatectomia radicale e pur in assenza di studi randomizzati di qualità, ne costituisce una valida alternativa. La decisione terapeutica dovrebbe quindi essere determinata anche dalle scelte preferenziali del paziente, sulla base della presentazione oggettiva da parte del medico e sulla percezione soggettiva da parte del paziente degli effetti collaterali indotti dalle due tecniche.

8.1 Radioterapia radicale

Radioterapia con fasci esterni

Tecniche di irradiazione

La radioterapia “convenzionale” del cancro prostatico, cioè la radioterapia a fasci esterni, tipicamente erogata con pianificazione bi-dimensionale (2-D) e dose totale ≤ 70 Gy, ha mostrato severi limiti sia di tipo clinico (impossibilità di controllare adeguatamente il cancro prostatico anche se localizzato, come evidenziato da percentuali di fallimento biochimico a 5 anni in oltre la metà dei pazienti), sia di tipo tecnologico (impossibilità di incrementare la dose totale radiante se non a prezzo di inaccettabili tossicità collaterali).

Nell’ultimo decennio, sono stati conseguiti significativi progressi nella somministrazione della radioterapia esterna. La disponibilità di sistemi computerizzati basati sulla TC sia per la pianificazione terapeutica che per la ricostruzione tridimensionale (3-D) del volume bersaglio e degli organi critici, ha reso possibile la somministrazione di dosi assai elevate di radiazione, conformando accuratamente la dose stessa attorno alla *silhouette* tumorale e riducendo significativamente l’irradiazione dei tessuti sani circostanti. Il potenziale vantaggio della RT conformazionale 3-D risiede quindi nell’incremento del guadagno terapeutico dovuto alla possibilità di erogare dosi elevate, mantenendo un livello ridotto di tossicità collaterali tardive.

La RT conformazionale 3-D è, allo stato dell’arte, considerata da molti centri internazionali e nazionali lo standard di riferimento radiante nel trattamento del cancro prostatico localizzato e localmente avanzato (T1-T3).

La comunità oncologica radioterapica dovrebbe concorrere a diffonde-

re l'utilizzazione della tecnica e delle tecnologie conformazionali 3-D ben al di là del numero di Centri radioterapici attualmente esperti in tale metodica.

La revisione degli studi di fase II, degli studi comparativi non randomizzati e degli studi di fase III con RT conformazionale 3-D mostra che, a parità di dose somministrata, le tossicità collaterali acute e croniche a carico di retto e vescica sono significativamente ridotte per la miglior distribuzione di dose ottenuta con la RT conformazionale. Le esperienze cliniche che hanno utilizzato dosi superiori a quelle "convenzionali" (>70 Gy) stanno evidenziando un incremento significativo nel controllo di malattia, fino al 30% di aumento nel controllo biochimico di PSA a 5 anni. L'effetto biologico delle radiazioni è espresso da una curva dose-effetto di tipo sigmoide che nel cancro prostatico evidenzia un iniziale livello di saturazione della stessa attorno agli 80 Gy. La relazione dose-effetto è dimostrata sia dal decremento di positività biotiche post-radioterapia, sia dal miglioramento della sopravvivenza libera da ricaduta di PSA, con l'aumento di dose radiante somministrata.

Complicanze e sequele

La tossicità acuta del trattamento radiante radicale tende ad evidenziarsi dalla terza settimana e scompare generalmente entro alcune settimane. Il trattamento è ben tollerato anche se nel 60% dei pazienti i disturbi urinari e/o rettali (cisto-uretrite/proctite) richiedono un trattamento farmacologico coadiuvante. I disturbi intestinali acuti (diarrea, meteorismo) associati, all'eventuale irradiazione dei linfonodi pelvici, peraltro poco frequenti se vengono utilizzate tecniche di esclusione dell'intestino dal campo di terapia, sono generalmente ben controllati da una dieta adeguata o da antispastici. Le eventuali tossicità tardive sono strettamente dose/tecnica-dipendente, si sviluppano in generale dal 3° al 39° mese dal completamento del ciclo radioterapico e si risolvono spontaneamente, ad eccezione della disfunzione erettile, in circa la metà dei pazienti entro un anno dalla loro comparsa. L'utilizzo di cortisonici può abbreviare e alleggerire la sintomatologia correlata. L'evento tardivo più frequente a carico del retto è rappresentato dal sanguinamento saltuario in circa il 10-20% dei pazienti; tossicità gravi quali, il sanguinamento persistente che richiede emotrasfusioni o correzioni chirurgiche e la necrosi della parete rettale sono eventi assai rari, riscontrabili in meno dell'1% dei casi, al pari di quelli cisto-uretrali. La stenosi dell'uretra, evento che si verifica in meno dell'1% dei casi, è comunque più frequente nei pazienti sottoposti precedentemente a re-

sezione prostatica trans-uretrale. La disfunzione erettile è in genere determinata dal danno vascolare causato dal trattamento radiante. L'erezione è mantenuta nel 70-80% dei pazienti, nei primi 15-18 mesi e si riduce, anche naturalmente per l'avanzare dell'età, al 30-61% a 5 anni dalla radioterapia. L'utilizzazione del Sildenafil, o dei suoi derivati, è in grado di ripristinare la funzione erettile nel 74% dei casi.

Risultati

Con radioterapia conformazionale 3-D, la sopravvivenza libera da ripresa biochimica (bNED) a 5 anni, valutata per classi di rischio (classi di rischio mutate in parte da quelle del *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* e del *National Comprehensive Cancer Network -NCCN-america-*no) mostra:

- Classe a rischio basso (T1-T2a, GS \leq 6, PSA \leq 10)
bNED: ~85% (\pm 10%)
- Classe a rischio intermedio (T3, PSA \leq 10, GS \leq 6)
bNED: ~65% (\pm 10%)
- Classe a rischio alto (T1-T3, PSA $>$ 10, GS \geq 7 o T3, PSA \leq 10, GS \geq 7 o T3, PSA $>$ 10, GS \leq 6) bNED: ~35% (\pm 10%)
- Classe a rischio molto alto (T3c-T4, N 1-3, GS: 8-10, PSA $>$ 20)
bNED: ~15% (\pm 10%)

Brachiterapia con impianto permanente

L'impiego della brachiterapia (BCT), mediante impianto permanente per il trattamento radicale del carcinoma prostatico localizzato, si è consolidato nel corso degli anni ottanta, grazie all'avvento delle tecniche di impianto sotto guida ecografica transrettale e di specifici software per la pianificazione del trattamento (TPS). Il metodo prevede l'acquisizione dei dati anatomici del paziente con ecografia e la determinazione con TPS della geometria di impianto ottimale dal punto di vista dosimetrico. La procedura chirurgica di impianto è attuata per via perineale, in anestesia generale o spinale, mediante guida ecografia e fluoroscopica. Gli isotopi inseriti sono lo Iodio 125 o il Palladio 103, sigillati in capsule di titanio.

Il candidato classico per una BCT è il paziente con carcinoma prostatico a basso rischio, definito da uno stadio clinico T1c – T2a, da un Gleason Score (GS) $<$ 7 e da un PSA $<$ 10 ng/ml. In questo gruppo favorevole di pa-

zienti, le casistiche più recenti hanno evidenziato la possibilità di ottenere risultati comparabili tra prostatectomia, radioterapia a fasci esterni e BCT in monoterapia. L'equivalenza di risultati è anche rilevata nei pazienti a rischio intermedio T2b, GS 7 oppure PSA 10-20 ng/ml, purché sia presente uno solo di questi fattori. Nel paziente ad alto rischio (2 o più fattori prognostici negativi, oppure T3, GS >7 o PSA >20 ng/ml) la BCT, se impiegata, dovrebbe essere eventualmente riservata a protocolli clinici sperimentali ed utilizzata quale sovradosaggio prima o dopo una radioterapia a fasci esterni.

Inoltre, il paziente candidato ad una BCT non dovrebbe presentare sintomatologia urinaria ostruttiva rilevante o un volume prostatico superiore ai 45-50 ml. Una preventiva soppressione androgenica di 3-4 mesi può, in casi selezionati, permettere di sottoporre a BCT un paziente con prostata voluminosa e/o sintomi ostruttivi.

I risultati clinici, attualmente derivati da casistiche con adeguato follow-up, evidenziano una probabilità di mantenere il controllo biochimico (bNED) del 70-85% a 5 anni e del 65-70% a 10 anni. I risultati bNED a 5 anni sono del 90-95% nei pazienti in classe a rischio basso (candidati ottimali alla BCT), del 33-77% nella classe a rischio intermedio e del 5-55% nella classe ad alto rischio.

Il ruolo della terapia ormonale con finalità adiuvanti dopo BCT, particolarmente nelle classi a rischio intermedio ed alto, rimane da definire in ambito di studi di ricerca.

La tossicità perioperatoria della BCT è pressoché nulla ed il paziente può generalmente tornare alle proprie attività, già il giorno successivo all'intervento; non di meno, sono in genere raccomandate alcune precauzioni a fini radioprotezionistici per i 4-6 mesi seguenti. Per ciò che concerne gli effetti collaterali post-operatori, la maggior parte dei pazienti sviluppa sintomi urinari irritativi od ostruttivi nei 4-6 mesi successivi all'impianto, con un ritorno ai valori flussometrici e di IPSS basali dopo 6-12 mesi; tali sintomi possono essere in parte prevenuti con l'impiego di farmaci alfa bloccanti. La probabilità di dover ricorrere ad una cateterizzazione temporanea può variare a seconda delle casistiche dal 5% al 30%. La resezione trans-uretrale (TURP) per persistenza dell'ostruzione può essere richiesta nel 1-5% dei casi e a questo si accompagna un rischio di successiva incontinenza del 10-30%. Sintomi legati ad una proctite attinica sono riportati nel 10-30% dei casi, sono per lo più di grado 1 e in genere si risolvono entro 6-12 mesi. Il tasso attuariale di mantenimento della potenza erettile a 5 anni è di circa il 50% ed i pazienti con deficit erettile possono gio-

vare del trattamento con Sildenafil o altri inibitori della 5-fosfodiesterasi.

Radioterapia radicale in associazione ad ormonoterapia neoadiuvante/adiuvante (vedi anche cap. 10.0)

Lo scopo dell'utilizzo dell'ormonoterapia con modalità *neoadiuvante* è di ridurre il volume prostatico prima del trattamento e parallelamente di sensibilizzare le cellule tumorali all'insulto radiante. La riduzione dimensionale della ghiandola e del tumore prostatico comporta a sua volta una riduzione dei campi di irradiazione e quindi degli organi critici periprostatici (retto, vescica, uretra), con conseguente potenziale decremento degli effetti collaterali. Vi è evidenza clinica che l'ormonoterapia neoadiuvante in associazione alla radioterapia radicale incrementa la sopravvivenza libera da ripresa biochimica di malattia, la sopravvivenza libera da malattia ed il controllo locale.

La principale finalità dell'ormonoterapia *adiuvante* alla radioterapia è quella di sterilizzare eventuali sedi di malattia residua locale, regionale e/o sistemica. I dati di letteratura derivati da studi randomizzati di comparazione tra radioterapia radicale esclusiva o associata ad ormonoterapia adiuvante dimostrano che la soppressione ormonale è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza bNED, la sopravvivenza globale ed il controllo locale, essenzialmente nei pazienti con malattia localmente avanzata e ad alta aggressività (vedi anche capitolo terapia ormonale).

Tuttavia, non deve essere dimenticato che la scelta, la qualità (blocco totale o parziale) e la durata dell'ormonoterapia vanno sempre valutati nel contesto di un adeguato rapporto costo-beneficio, perché essa può causare effetti collaterali significativi che possono alterare la qualità di vita dei pazienti.

Radioterapia radicale: indicazioni e strategie terapeutiche

Le strategie terapeutiche qui riportate e che coinvolgono la radioterapia radicale sono fornite sulla base delle classi di rischio di ripresa di malattia mutate in parte dal *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* americano.

1. Rischio di fallimento basso (T1-T2a e Gleason score 2-6 e PSA <10 ng/ml): radioterapia conformazionale 3-D esclusiva o brachiterapia esclusiva
2. Rischio di fallimento intermedio (T2b, T2c e Gleason score 7 o PSA 10-20 ng/ml): radioterapia conformazionale 3-D (\pm brachiterapia come sovradosaggio, \pm ormonoterapia neoadiuvante, \pm ormonoterapia adiuvante).

3. Rischio di fallimento alto (T3a-T3b o Gleason score 8-10 o PSA > 20 ng/ml): radioterapia conformazionale 3-D associata a ormonoterapia neoadiuvante e adiuvante
4. Rischio di fallimento molto alto (T3c-T4): radioterapia conformazionale 3-D associata a ormonoterapia neoadiuvante e adiuvante.

8.2 Radioterapia post-operatoria

La prostatectomia radicale è in grado di guarire la maggior parte dei pazienti affetti da cancro localizzato della prostata. Tuttavia a 10 anni dalla chirurgia, il 30-40% di questi pazienti presenterà un incremento di PSA.

In attesa dei risultati di due studi randomizzati (EORTC 22911 e SWOG 8794), che stanno valutando l'efficacia della radioterapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, allo stato attuale di conoscenze sono possibili le seguenti considerazioni generali.

Radioterapia post-operatoria adiuvante (PSA azzerato dopo prostatectomia, presenza di fattori di rischio, radioterapia somministrata generalmente entro 6 mesi dalla chirurgia)

Vi è evidenza crescente che i fattori di rischio di fallimento biochimico, che suggeriscono l'utilizzazione della RT adiuvante, sono rappresentati da tumori con GS ≥ 7 , dalla presenza di margini chirurgici positivi o di interessamento multiplo periprostatico.

L'analisi della letteratura nel caso di pazienti pT3a, b (TNM 1992) sottoposti a radioterapia adiuvante, mostra un ottimo controllo biochimico di malattia (bNED) a 5 anni (70-90%). La dose totale suggerita è di 60-66 Gy, somministrata al letto periprostatico; tuttavia se la malattia residua è consistente, ad esempio margini positivi multipli, è consigliato un sovradosaggio per una dose totale ≥ 70 Gy e l'utilizzo di tecniche conformazionali.

Nel caso non vi sia interessamento delle vescicole seminali e/o dei linfonodi pelvici, la positività dei margini chirurgici rappresenta l'elemento significativo che condiziona i risultati poiché, in assenza di radioterapia post-operatoria, il fallimento biochimico a 5 anni può arrivare al 60%.

I dati preliminari dello studio EORTC 22911 confermano l'ottima tolleranza e sicurezza della RT adiuvante: le tossicità acute e tardive di grado 3 sono infatti inferiori al 3% a 3 anni dal trattamento.

La presenza di linfonodi positivi alla linfadenectomia, costituendo un altro fattore fortemente significativo di rischio di fallimento clinico-biochimico (essenzialmente a distanza), non può implicare, allo stato attuale di conoscenza, una indicazione sicura alla RT post-operatoria, anche se ri-

mane possibile l'opzione di una combinazione di radioterapia pelvica e ormonoterapia adiuvante. Tale indicazione è attualmente oggetto di un trial randomizzato RTOG.

Radioterapia post-operatoria di salvataggio (PSA in crescita o elevato dopo prostatectomia, recidiva clinica locale, radioterapia generalmente somministrata dopo 6 mesi dalla chirurgia)

Nonostante la revisione della letteratura non offra valutazioni chiare e definitive per l'inclusione nelle casistiche di differenti variabili pre-trattamento, di tecniche o modalità di trattamento non omogenee, di diversi intervalli di follow-up e di definizioni di "fallimento" non univoche, la radioterapia di salvataggio è in grado di produrre un decremento del PSA nel 70-80% dei pazienti e di conseguire l'azzeramento nel 40-50%. A 5 anni dal trattamento combinato, il 10-50% dei pazienti rimane in controllo biochimico di malattia.

Il trattamento di salvataggio dovrebbe essere attuato il più precocemente possibile dal riscontro del fallimento biochimico, poiché le recidive locali hanno un'aggressività maggiore rispetto ai tumori primitivi e la persistenza locale di malattia può essere una causa significativa di disseminazione metastatica. I pazienti con PSA post-prostatectomia azzerato e PSA pre-radioterapia inferiori a 0,5 ng/ml, dovrebbero ricevere 60-66 Gy sul letto operatorio. Tuttavia la presenza di recidiva locale (clinica e/o biotipica e/o strumentale) richiede un dosaggio superiore a 70 Gy e quindi la necessità di utilizzare tecniche conformazionali.

Deve essere sottolineato che nei pazienti ad alto rischio di fallimento a distanza (tempo di raddoppiamento di PSA inferiore a 6 mesi, intervallo tra chirurgia e crescita di PSA inferiore a 2 anni, GS >7, vescicole seminali positive, linfonodi pelvici positivi) il trattamento radiante loco-regionale di salvataggio dovrebbe essere ragionevolmente associato a trattamento sistemico con ormonoterapia anche se non è chiaro quale possa essere l'impatto di questo trattamento sulla speranza di vita del paziente.

Numerosi studi stanno valutando l'efficacia dell'associazione RT di salvataggio e ormonoterapia, tra i quali lo studio RTOG 96-01 che paragona la radioterapia di salvataggio esclusiva, Bicalutamide 150 mg/die esclusiva verso radioterapia-Bicalutamide 150 mg/die in associazione.

8.3 Radioterapia palliativa

Al pari di ogni altra neoplasia con tendenza alla diffusione sistemica, la radioterapia esterna svolge un ruolo palliativo importante anche nel cancro metastatico della prostata.

Radioterapia palliativa a fasci esterni

La radioterapia locale è particolarmente indicata nelle seguenti condizioni:

- Dolore da metastasi ossee singole (80% circa di effetto antidolorifico)
- Fratture patologiche evidenti o potenziali, accompagnate o meno da sintomatologia dolorosa
- Sintomi neurologici causati da secondarismi ossei
- Emergenze radioterapiche, quali la compressione midollare o il sanguinamento da infiltrazione tissutale patologica
- Sintomi causati da interessamento dei linfonodi pelvici, para-aortici, mediastinici, sovraclaveari.
- Metastasi cerebrali

La scelta degli schemi terapeutici (frazionamento singolo/multiplo e dose totale), dovrebbe essere dettata da un'attenta valutazione della qualità di vita del paziente e del contenimento delle potenziali tossicità collaterali causate dal trattamento stesso.

Terapia radiometabolica

Alcuni radiofarmaci quali lo Stronzio-89 cloruro (^{89}Sr cloruro), il Samario-153 leixidronam (^{153}Sm EDTMP), il Renio-186 etidronato (^{186}Re HEDP), possono essere vantaggiosamente usati nel trattamento del dolore da metastasi ossee nei casi refrattari ad altri tipi di terapie. L'indicazione per questo tipo di terapia è la presenza di metastasi ossee in più di una sede, associata a reazione osteoblastica dimostrabile con scintigrafia ossea.

Lo ^{89}Sr è un emettitore β con energia media di 1.4 MeV, percorso medio nel tessuto di 2.4 mm ed emivita di 50.5 giorni. Il ^{153}Sm emette particelle β di energia media 0.23 MeV con range nel tessuto di 0.6 mm, fotoni gamma di 0.103 MeV ed emivita di 1.9 giorni. Il ^{186}Re emette particelle β con energia di 0.3 MeV con range nel tessuto di 1.1 mm, fotoni gamma di 0.137 MeV, e ha una emivita di 3.7 giorni. Questo tipo di terapia viene eseguita mediante somministrazione e.v. di ^{89}Sr -cloruro, attività 150 MBq (4mCi), o di ^{153}Sm EDTMP, attività 37 MBq/kg (1mCi/kg) o di ^{186}Re HEDP attività di 1295 MBq (35 mCi). Il trattamento può essere ripetuto ad intervalli di 3-12 mesi in caso di ripresa del dolore, tenendo conto che ge-

neralmente la risposta al secondo e ai successivi trattamenti può essere inferiore a quello evidenziato in occasione della prima somministrazione. In generale, la remissione della sindrome dolorosa si manifesta nel 60-80% dei casi e da 1 a 3 settimane dopo il primo trattamento. La durata della risposta può essere di alcuni mesi; la ripresa del dolore giustifica la ripetizione del trattamento, se c'è stata risposta alla prima somministrazione. Controindicazioni al trattamento sono tutte le situazioni in cui l'emoglobina è <9 g/dl, i globuli bianchi $<4000/\text{mm}^3$, le piastrine $<100.000/\text{mm}^3$, il filtrato glomerulare $<30\text{ml}/\text{min}$. La complicanza più grave è la trombocitopenia, che può condurre a severi fenomeni emorragici. Per fortuna solitamente regredisce dopo un nadir di 15-20 giorni dalla somministrazione. La terapia radiometabolica non è efficace nelle situazioni di compressione midollare acuta o cronica o in presenza di fratture patologiche.

Il trattamento deve essere sempre preceduto da una scintigrafia ossea da effettuare entro 8 settimane dall'inizio della terapia, in modo da documentare la presenza di lesioni ossee con aumento di attività osteoblastica. L'esame clinico deve documentare la corrispondenza tra la sede delle lesioni e le proiezioni del dolore. La presenza di lesioni osteosclerotiche all'esame radiologico costituisce una controindicazione, in quanto l'aumento della densità ossea spesso non corrisponde ad un incremento di captazione dei radionuclidi da parte del tessuto osseo. Il trattamento può essere associato a campi limitati di radioterapia esterna; l'impiego di campi estesi di irradiazione è invece controindicato in associazione con la terapia radiometabolica. Eventuali chemioterapie mielosoppressive devono essere sospese almeno 4 settimane prima della somministrazione di ^{89}Sr , ^{153}Sm EDTMP o ^{186}Re HEDP. La ripresa di tali terapie mediche deve avvenire almeno a 6-12 settimane di distanza dalla somministrazione di radioisotopi, per evitare una severa mielosoppressione. E' necessario controllare il quadro ematologico e biochimico almeno una settimana prima dal trattamento ed è opportuno monitorare la crasi ematica per un certo tempo, in quanto gli effetti collaterali più comuni sono la leucopenia e la piastrinopenia, che si manifestano, di solito, da 4 a 6 settimane dall'iniezione dei radioisotopi. In genere, la ripresa midollare avviene in un periodo da 4 a 6 settimane, se la riserva midollare è conservata. Concomitanti trattamenti con bifosfonati possono ridurre la captazione di questi radionuclidi nelle metastasi ossee e ridurre l'effetto di palliazione del dolore. E' raccomandabile un intervallo minimo di 48 ore tra la somministrazione di ^{89}Sr , ^{153}Sm EDTMP, o ^{186}Re HEDP e l'assunzione di fosfonati.

9.0 ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE

Negli ultimi anni, la ricerca medico-tecnologica si è rivolta a identificare opzioni terapeutiche alternative alla chirurgia e alla radioterapia, laddove queste non siano proponibili o vengano rifiutate dal paziente, offrendo nel contempo una minore morbilità associata. Se da un lato sono state riproposte vecchie tecniche, come la crioterapia, rese più sicure ed efficaci dai progressi tecnologici, dall'altro sono state sperimentate nuove metodiche come la *High Intensity Focused Ultrasounds* (HIFU) e la *Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation* (RITA)

Tali tecniche vengono proposte sia come trattamento esclusivo nel carcinoma localizzato e localmente avanzato (stadi T1-T3), non metastatico, sia di secondo impiego dopo fallimento di trattamenti locali come la radioterapia.

Presentate come scarsamente invasive sono proponibili, limitatamente agli stadi indicati, in pazienti selezionati:

- soggetti che rifiutano le terapie convenzionali
- pazienti con età superiore a 70-72 anni
- pazienti con elevato rischio chirurgico

I **vantaggi** indicati dalla letteratura sono:

- perdite ematiche assenti o non significative
- trattamento ambulatoriale o con brevissima degenza
- anestesia locale o periferica (raramente generale)
- ripetibilità in caso di fallimento
- possibilità di terapia chirurgica o radioterapica in caso di fallimento
- costi limitati.

Svantaggi o limiti:

- tecniche sperimentali
- limitati studi clinici
- limitati follow-up
- studi clinici retrospettivi; assenza di gruppi di controllo o di confronto; mancanza di studi clinici randomizzati
- elevata morbilità per complicanze sia precoci che tardive.

9.1 Crioterapia

La crioterapia (CT) si basa sul principio che temperature estremamente basse, inferiori a -20°C seguite da lento scongelamento causano uno

shock termico con denaturazione delle proteine, disidratazione cellulare, concentrazione di soluti tossici e formazione di cristalli di ghiaccio intracellulare, danno alle membrane cellulari, stasi vascolare e conseguente morte cellulare.

Nel 1964, Gonder e collaboratori dimostrarono che il congelamento produceva una distruzione tissutale nella prostata del cane. L'applicazione della tecnica all'uomo fu eseguita due anni dopo, nel trattamento dell'ostruzione vescicale da carcinoma e dell'ipertrofia benigna, eseguita con criosonde.

Allo scopo di ridurre le complicanze ostruttive che il trattamento transuretrale provocava per la necrosi uretrale, Flocks dapprima, introdusse l'accesso perineale a cielo aperto. In seguito Megalli e collaboratori introdussero la criochirurgia transperineale chiusa, in cui una singola criosonda era posizionata e controllata con l'esplorazione rettale.

Nel 1988 Onik e collaboratori dimostrarono che l'ecografia transrettale in *real-time* poteva essere utilizzata per monitorare le varie fasi della crioterapia prostatica percutanea transperineale.

I progressi della criotecnologia, lo sviluppo della ecografia transrettale ad alta risoluzione e l'adozione delle tecniche interventistiche percutanee, hanno notevolmente migliorato la procedura, minimizzato le complicanze, ridotto l'invasività ed esteso l'utilizzo a numerosi Centri.

Tecnica

Il paziente, in anestesia periferica o generale, è posto in posizione litomica dorsale. Viene inserito un catetere sovrapubico 10-14 F per il drenaggio vescicale, mentre un catetere uretrale od un dispositivo di riscaldamento uretrale permette la circolazione di soluzione salina a 40-44°C, allo scopo di salvaguardare dal congelamento l'uretra, il collo vescicale e lo sfintere uretrale esterno.

Il controllo ecografico del trattamento viene effettuato con sonda bipolare transrettale. Sotto controllo ecografico vengono posizionati per via perineale aghi mandrinati da 18 G nella prostata fino a raggiungere il collo vescicale. Solitamente vengono impiegati 5 aghi che permettono il posizionamento di 5 criosonde, due anteriori e tre posteriori, per una copertura ottimale di tutta la prostata. Le criosonde vengono collegate all'apparato per la crioterapia e si avvia il processo di congelamento attivando a rotazione le sonde a partire da quelle anteriori, la cui temperatura scende rapidamente a -180°C, -195°C.

All'estremità della punta di ogni sonda comincia a formarsi una sfera

di ghiaccio (*ice ball*), rilevabile ecograficamente. Il tempo di congelamento per ogni sonda varia da 5 a 15 minuti, mentre il tempo di scongelamento è di circa 20 minuti, con tempo operativo complessivo medio di 120 minuti (range 80- 285). La maggior parte dei criochirurghi esegue di *routine* due cicli di congelamento/scongelamento in tutti i pazienti specialmente se la sfera di ghiaccio non interessa adeguatamente l'apice prostatico o se la neoplasia si estende oltre la capsula prostatica. Il secondo ciclo viene eseguito spostando le criosonde.

Il paziente viene dimesso in prima o seconda giornata, con il catetere sovrapubico, che viene rimosso non appena il residuo postminzionale si mantiene al di sotto di 100 cc, mediamente entro 15 giorni.

Indicazioni

La Crioterapia può essere proposta sia con intento radicale che a scopo palliativo, con applicazione quindi sia nelle forme localizzate che in quelle avanzate. Per quanto riguarda queste ultime, si possono individuare le seguenti possibilità d'impiego: a) pazienti anziani o non suscettibili di procedure chirurgiche, b) pazienti trattati senza successo con radioterapia esterna o con brachiterapia ed aspettativa di vita di almeno 5-10 anni, c) pazienti con neoplasie molto voluminose, alto stadio, PSA >10, Gleason score >7, allo scopo di limitare le complicanze locali quali l'ostruzione e l'ematuria ricorrente, d) pazienti che non possono o non vogliono essere sottoposti a terapia chirurgica e che sono stati trattati in precedenza con radioterapia per altre patologie addominali.

Controindicazioni

La Crioterapia non può essere proposta ai pazienti con PSA in aumento in corso di ormonoterapia, perché secondo la maggior parte degli Autori non c'è alcuna efficacia statisticamente significativa.

Complicanze

La crioterapia prostatica, nei primi 10-20 anni della sua applicazione, è stata associata ad una significativa morbilità, per l'elevato rischio di danno da congelamento della parete rettale, dell'uretra, del collo vescicale e dello sfintere uretrale esterno, con conseguenti fistole rettouretrale, incontinenza o ritenzione urinaria. L'introduzione della "nuova criochirurgia" con sonde transperineali sotto controllo ecografico transrettale, più recentemente associata al controllo della temperatura periprostatica mediante termocoppie interstiziali e l'uso di dispositivi per il riscaldamento uretrale, ha

notevolmente ridotto la morbilità complessiva e, prevalentemente, quella dovuta alle lesioni maggiori (fistole rettouretrali, ostruzione, incontinenza, impotenza).

L'incidenza delle fistole rettouretrali varia dallo 0% al 6%. E' riportata una percentuale più elevata nei pazienti trattati per recidiva dopo radioterapia (10%) fino ad un rischio 26 volte maggiore.

L'ostruzione al flusso è presente in tutti i pazienti nel periodo post-operatorio e richiede un cateterismo sovrapubico medio da 1 a 3 settimane.

La persistenza dell'ostruzione richiede una TUR prostatica o del collo vescicale dal 12% al 55% dei casi.

Sebbene molti fattori possano contribuire alla disfunzione erettile dopo crioablazione prostatica, il danno vascolare sembra giocare il ruolo più importante. L'impotenza è documentata in quasi tutti i pazienti trattati, nell'immediato periodo post-operatorio. Nei pazienti in precedenza sessualmente attivi, l'impotenza è presente dal 46% al 84% dei casi, per lo più in valutazioni dopo 6 mesi dal trattamento.

Estremamente limitata è l'incidenza di incontinenza, con percentuali variabili da 0% al 3-4%, ma fino al 73% nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia o TURP.

L'impiego di efficaci dispositivi di riscaldamento uretrale e di termosensori interstiziali permette sia un più completo congelamento della prostata, sia la protezione delle altre strutture con conseguente riduzione delle complicanze.

Risultati

La maggior parte degli Autori indica come parametri di valutazione della risposta, la biopsia prostatica ed il valore del PSA, nei follow-up, identificando tre tipi di situazioni: 1) biopsia negativa e PSA non dosabile, 2) biopsia negativa e PSA nei range di normalità o incrementato, ma stabile, 3) biopsia negativa e PSA in crescita (fallimento biochimico), 4) biopsia positiva (fallimento locale).

I risultati della crioablazione vengono, per lo più riportati in follow-up a breve termine (da 3 a 6 mesi), solo in pochi casi a 12, 24 mesi. In follow-up a 3-6 mesi, la crioterapia determina negatività bioptica dal 77% al 95%. A 12 mesi, il tasso di biopsie negative riportato varia dal 92% al 96%.

Carcinomi a basso stadio (T1, T2) mostrano una migliore risposta nei confronti di quelli localmente avanzati (T3 - T4) (92-92% e 43-69% di biopsie negative, rispettivamente).

L'entità della risposta è però influenzata, oltre che dallo stadio, anche

dalla tecnica adottata: il numero di criosonde utilizzato ed il numero di cicli di congelamento/riscaldamento effettuati modificano la risposta. Onik ha riscontrato il 37,5% di biopsie positive con un dispositivo criogeno ad una sonda, contro il 6,7% impiegando un moderno sistema a sonde multiple e due cicli. Inoltre, passando da un unico ciclo di trattamento ad un doppio ciclo sono riportati incrementi di biopsie negative dal 50% al 93%, al follow-up di 6 mesi.

Nel controllo locale del tumore dopo fallimento della radioterapia (crioterapia di salvataggio), sono documentate percentuali di negatività alle biopsie dal 59% a 86% in follow-up da 3 mesi a due anni.

Ruolo del PSA nella valutazione della risposta

L'esatto livello di PSA necessario per raggiungere la guarigione rimane da definire.

Valori elevati di PSA pre-trattamento sono indicati come predittivi della risposta alla crioablazione. Per PSA <10 ng/ml il rischio di tumore residuo alla biopsia è più basso (dal 4% al 16%) mentre è più alta la probabilità di ottenere un valore di PSA post-trattamento a livelli indosabili o bassi (<0.5 ng/ml).

Dopo la crioterapia i livelli di PSA si riducono rispetto a quelli pre-trattamento nell'86-99% dei casi, ma raggiungono livelli di non dosabilità (<0.1 ng/ml) in una percentuale che varia dal 22% al 48%.

Shinohara e coll. hanno rilevato che il livello nadir del PSA dopo crioterapia correla sia con la ripresa di crescita del PSA (*biochemical failure*) sia con la positività biptica.

Nei casi di crioterapia di salvataggio, si riscontra PSA non dosabile o basso nel 35% dei casi che però si riduce marcatamente nei follow-up più lunghi, indicando una significativa discrepanza tra guarigione "biptica" e guarigione "biochimica".

Il livello di PSA non è in grado di differenziare la ripresa locale o a distanza della malattia. Nei pazienti sottoposti a crioterapia tale valore può rappresentare PSA secreto dalle ghiandole periuretrali, sopravvissute con il riscaldamento dell'uretra, così come da tessuto prostatico benigno o da carcinoma residuo o metastasi a distanza. Percentuali variabili di biopsie negative, dal 19% al 77%, dimostrano tessuto ghiandolare prostatico benigno.

Imaging nella valutazione della risposta alla crioterapia

Non sembra che attualmente esistano tecniche di immagine che possano accuratamente valutare l'efficacia della crioablazione del carcinoma prostatico. L'ecografia transrettale, indispensabile in fase di trattamento per l'esatto posizionamento delle sonde, sovrastima l'area di tessuto distrutto dal congelamento. L'identificazione della sfera di ghiaccio (*ice ball*) con il suo margine iperecogeno, non è indicativo di distruzione tissutale, poichè la temperatura alla sua periferia varia da 0° a -2°C, mentre la distruzione cellulare richiede temperature da -25°C a -50°C. Pertanto, la necrosi tissutale si realizza alcuni millimetri all'interno della sfera di ghiaccio e non può essere controllata ecograficamente.

La crioterapia induce modificazioni strutturali nella prostata che non possono essere differenziate dalla recidiva neoplastica con la Risonanza Magnetica ad alta risoluzione, che pur permette il riconoscimento delle modificazioni intraprostatiche e dei tessuti periprostatici indotti dal trattamento criogeno.

9.2 High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Temperature superiori a 45°C inducono necrosi coagulativa tissutale. L'ipertermia può essere indotta da ultrasuoni ad alta energia, microonde, laser; contrariamente alle altre modalità, gli ultrasuoni non richiedono contatto con il tessuto da trattare.

In un mezzo assorbente, l'energia ultrasonica è continuamente assorbita e convertita in calore. Lo scopo dell'HIFU è di riscaldare i tessuti a temperature superiori a 65°C distruggendoli mediante una necrosi coagulativa. Con un fascio estremamente focalizzato, attraverso una lente acustica, l'intensità degli ultrasuoni diventa elevata nell'area focale e decresce rapidamente tra il fuoco e la faccia anteriore del trasduttore. Così il fascio ultrasonico è capace di indurre un netto incremento della temperatura (60-100 °C) nel tessuto compreso nell'area focale, in pochi secondi. A differenza degli altri tipi di ipertemia, il flusso ematico risente solo minimamente degli effetti della temperatura in una esposizione così breve. Al di fuori dell'area focale, l'intensità del fascio ultrasonico è così bassa che i tessuti circostanti non vengono danneggiati.

Il trattamento con HIFU impiega trasduttori ultrasonici ad alta frequenza capaci di produrre, nel punto focale, una energia 10^4 volte superiore a quella degli ultrasuoni diagnostici. In funzione di una determinata quantità di energia, la distruzione tissutale è determinata da due distinti effetti fisici dipendenti dalla intensità acustica:

1. **effetto termico** che si ottiene applicando basse intensità (inferiori a 500 W/cm^2) di ultrasuoni, per periodi superiori ad 1 secondo

2. **effetto di cavitazione** che si ottiene con picchi di intensità elevata (maggiori di 3000 W/cm^2).

Le lesioni indotte sono caratterizzate da lisi cellulare con formazione di cavità. Le prime applicazioni risalgono al 1935, più recentemente è stata introdotta nel 1992 e sviluppata a Lione.

L'obiettivo è di distruggere il tessuto prostatico mediante gli effetti termici (necrosi coagulativa) ed il fenomeno della cavitazione, mediante il raggiungimento di temperature intraparenchimali intorno agli $80-85 \text{ }^\circ\text{C}$. Il paziente viene trattato in anestesia generale o spinale, in decubito laterale destro. E' indispensabile l'immobilità assoluta. Previa dilatazione dello sfintere anale viene introdotta la sonda ecografia accoppiata al trasduttore di ultrasuoni, così che sia possibile pianificare il trattamento e seguirlo nel suo svolgimento. Punto d'inizio è l'apice prostatico e la prostata viene suddivisa in strati di 16 mm di spessore; l'area d'impiego può essere monolaterale, interessante un solo lobo o bilaterale, coinvolgente entrambi i lobi. Si distinguono, perciò, un trattamento parziale ed uno completo. Sono possibili più sedute; la tecnica è in grado di rispettare in buona misura i fasci neuro-vascolari e può quindi essere conservativa nei confronti della funzione erettile (ove presente).

Nell'immediato periodo post-HIFU, la prostata ha un incremento di volume del 30%, causando conseguentemente disturbi urinari di tipo ostruttivo, ovviati con l'applicazione di una cistostomia sovrapubica oppure mediante catetere transuretrale mantenuto per 5 giorni. Dopo 30 giorni il volume prostatico ritorna alle dimensioni iniziali e dopo 3 mesi può diminuire di oltre il 50%.

Vantaggi

Assenza di perdite ematiche, bassa morbilità, possibilità di ripetere il trattamento senza danno alle strutture contigue, ospedalizzazione molto breve, 1-2-giorni, basso costo e buon controllo locale della malattia.

Svantaggi

Circa il 17% delle biopsie di controllo risulta positivo per carcinoma della prostata. La massima distanza del fuoco è di 25 mm, pertanto la maggiore limitazione è legata alle dimensioni del tumore ed in particolare della prostata, il cui diametro antero-posteriore non deve superare i 25 mm così da poter trattare l'intero spessore della prostata. Sono allo studio apparecchiature che permetteranno una penetrazione di 30 mm.

Complicanze

Nelle esperienze preliminari era stata descritta una incidenza di complicanze nel 4,8% dei casi che si sono drasticamente ridotte da quando è stata introdotta una sonda perfrigerante endorettale.

Stress-incontinence, stenosi uretrale, sclerosi del collo vescicale, ritenzione d'urina sono le più frequenti, ma raramente, meno dell'1%, sono di grado severo.

Le fistole retto-uretrali, descritte con la prima generazione di apparecchi, sono virtualmente scomparse dalle casistiche con l'uso della perfrigerazione endorettale a circolazione d'acqua.

Indicazioni

I dati disponibili in letteratura offrono risultati a breve termine molto promettenti in termini di azzeramento del PSA e di negativizzazione delle biopsie a sei mesi dal trattamento. Su oltre 4000 pazienti, trattati a tutt'oggi nei diversi centri europei, la percentuale di biopsie negative a sei mesi, si avvicina globalmente al 90%. Dividendo i pazienti per classi di rischio, nei soggetti ad alto rischio si arriva ad una percentuale di biopsie negative del 75%, mentre nei soggetti a basso rischio la percentuale è di circa il 95 %.

Data la minima invasività, la bassa incidenza di complicanze e lo scarso effetto sulle strutture circostanti, l'indicazione principale è rappresentata dal carcinoma prostatico localizzato in pazienti a rischio elevato per la chirurgia, anziani con aspettanza di vita superiore a 5 anni. Anche se principalmente indicata per le forme circoscritte intraprostatiche, è possibile prevederne l'impiego anche nelle forme localmente avanzate. Un altro campo di applicazione estremamente promettente è quello dei soggetti che presentano una ripresa di malattia intraprostatica dopo radioterapia con intento radicale.

La mancanza di dati relativi a follow-up a lungo termine (10-15 anni) non consente attualmente di estendere l'indicazione a soggetti giovani e con lunghe aspettative di vita, per i quali lo standard resta la prostatectomia radicale o la radioterapia. Ciò non toglie che il progressivo aumento dei tempi di osservazione possa portare nei prossimi anni a una migliore definizione del ruolo di tale metodica nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato.

Risultati

I lavori di Gelet e collaboratori su 94 pazienti con neoplasia T1-T2, con follow-up fino a 80 mesi, indicano una risposta completa con biopsie negative nell'86% dei casi, con valori di PSA medi <0,5 ng/ml, stabili, nel 70% dei pazienti e una sopravvivenza libera da malattia nel 77,5% a 60 mesi.

In uno studio multicentrico europeo che ha arruolato oltre 400 pazienti in stadio T1-2 con un'età media di 69 anni, il tasso di biopsie negative a sei mesi è risultato di circa l'87% e il nadir mediano del PSA 0,1 ng/ml.

Thuroff riporta i dati su 104 pazienti T1-2 trattati a Monaco con negatività biptica a sei mesi dell'88,9% e PSA stabilmente azzerato nell'84,1% dei pazienti.

Nello studio condotto da Comeri e Conti su 115 pazienti con età media di 70 anni, la biopsia è risultata negativa nell'86,9 % dei casi con PSA nadir mediano di 0,2 ng/ml, a sei mesi dal trattamento.

I risultati ottenuti dagli studi finora condotti e nei quali si dispone dei dati iniziali su pazienti trattati per fallimento locale di radioterapia esterna sono riportati in tabella. Su circa 70 pazienti oltre il 90% presenta una negativizzazione della biopsia prostatica a sei mesi dal trattamento, anche se circa il 27% presenta una progressione a distanza.

| | Biopsie negative | PSA Nadir |
|------------------------------|-------------------------|------------------|
| Studio multicentrico europeo | 87,2 % | 0,1 |
| Lione | 86,0 % | 0,1 |
| Monaco | 88,9 % | 0,1 |
| Como | 86,9 % | 0,2 |

9.3 Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA)

Correnti alternate ad alta frequenza (radiofrequenze) trasportate nei tessuti mediante elettrodi producono un effetto termico locale che risulta in un netto innalzamento della temperatura con conseguente vaporizzazione dei liquidi intra ed extracellulari, coagulazione vascolare con ischemia locale e necrosi coagulativa.

Le apparecchiature oggi disponibili permettono di ottenere delle lesioni sferoidali riproducibili e programmabili. Uno degli schemi più utilizzati prevede un riscaldamento a 100° C per 7 minuti e 2 minuti di raffreddamento.

In genere, è possibile sovrapporre i confini delle lesioni per garantire il trattamento di tutto il tessuto. Il trattamento è ripetibile nel tempo. La produzione di calore e gli effetti termici non differiscono da quelli prodotti con altre sorgenti di energia (laser, microonde, HIFU), ma l'attrezzatura necessaria alla produzione di radiofrequenze risulta di costo limitato.

L'utilizzo delle radiofrequenze si è dimostrato sicuro ed efficace nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, come alternativa alla TURP, seppure manchino risultati a lungo termine e studi clinici randomizzati prospettici.

Decessi per compromissione cardiaca pongono il sospetto di interferenze tra le alte frequenze e il ritmo cardiaco.

Attualmente sono stati condotti solo studi di fattibilità su pazienti con neoplasie prostatiche sottoposti poi a prostatectomia radicale. Le radiofrequenze sono state distribuite nel tessuto prostatico con un accesso transperineale sotto controllo ecografico transrettale. I trattamenti sono eseguiti sia in anestesia generale che in anestesia spinale. Non vengono riportate complicanze. I controlli istologici post-prostatectomia hanno mostrato la presenza di aree di necrosi, che includevano sia la capsula che la zona periferica, correlate nella localizzazione e nella sede con i reperti ecografici transrettali e di imaging a risonanza magnetica. Solo in un caso non è stata riscontrata presenza di carcinoma residuo. Un limitato gruppo di pazienti, trattati con sola RITA hanno presentato, a tre mesi, una netta riduzione dei valori di PSA.

Tali risultati, tuttavia, forniscono solo informazioni e sono necessari ulteriori studi per una futura applicazione di questa forma di energia nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato.

È stata studiata, come per l'HIFU, la possibilità di utilizzare la RITA come salvataggio nei fallimenti delle terapie loco-regionali, in particolare della radioterapia.

In uno studio di fase I condotto dal gruppo di Houston, in assenza di complicanze maggiori, la percentuale di controlli biotici positivi a 24 mesi è stato del 25% e a 36 mesi del 40%. Il decremento del PSA è risultato maggiore del 50% nell'88% dei pazienti e maggiore dell'80% nel 43% dei pazienti, con un decremento da 13,1 a 7,6 dello score IPSS e una sostanziale conservazione della qualità della vita.

Lo studio dimostra che il trattamento, se pure ancora sperimentale, è fattibile e ben tollerato, deve essere proposto solo a pazienti selezionati e potrebbe essere ulteriormente migliorato da un affinamento tecnologico, che consenta un'ablazione radicale.

10.0 TERAPIA ORMONALE

10.1 Ormonoterapia: modalità terapeutiche, tossicità

Deprivazione androgenica

In virtù dell'elevata ormonodipendenza delle neoplasie prostatiche la riduzione dei livelli circolanti di testosterone (deprivazione androgenica), ottenibile mediante differenti manipolazioni ormonali, rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica e trova spazio anche nel trattamento di quei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale con intento curativo. La deprivazione androgenica è stata anche proposta in associazione a chirurgia e radioterapia (terapia neoadiuvante o adiuvante).

L'orchietomia bilaterale, che riduce permanentemente i livelli circolanti di testosterone a meno di 50 ng/dl, rappresenta a tutt'oggi il metodo più rapido ed economico per conseguire tale obiettivo.

Il testosterone circolante può essere mantenuto a livelli minimi anche mediante l'impiego di diversi farmaci in grado di determinare, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione medica: gli estrogeni (diethylstilbestrolo: DES), gli analoghi agonisti dell'LH-RH (buserelin, goserelin, leuprolide e triptorelina). Gli antagonisti dell'LH-RH si sono dimostrati ugualmente efficaci a questo riguardo. La castrazione ottenibile con tali farmaci è, almeno in parte, reversibile, consente di evitare un trauma chirurgico ed è spesso psicologicamente meglio accettata al paziente; ha tuttavia lo svantaggio di avere costi superiori e, con l'impiego di alcuni preparati, di instaurarsi con maggior lentezza, di poter indurre un transitorio peggioramento della malattia nella fase iniziale del trattamento e di associarsi a una maggiore incidenza di effetti collaterali.

In numerosi studi controllati l'orchietomia, l'impiego di estrogeni e l'impiego di analoghi dell'LH-RH hanno dimostrato un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale. Tuttavia l'impiego degli estrogeni, specie se a dosi elevate (5 mg/die di DES), è gravato da importanti effetti collaterali di tipo cardiovascolare e tromboembolico; ciò ne ha limitato l'impiego, specie dopo la comparsa di farmaci più maneggevoli quali gli LH-RH analoghi, e si può affermare che allo stato attuale l'impiego degli estrogeni come ormonoterapia di prima linea delle neoplasie prostatiche avanzate è stato praticamente abbandonato, almeno in Italia. Vi è tuttavia, in tempi recenti, un certo ritorno di interesse verso gli estrogeni che, se somministrati per via parenterale e particolarmente per via transdermica, darebbero trascurabili effetti collaterali ad un costo notevolmente inferiore.

La castrazione, comunque ottenuta, è un trattamento ben tollerato, privo di effetti rilevanti sull'apparato cardiovascolare, e tuttavia non scevro da effetti iatrogeni legati alla deprivazione androgenica (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemizzazione) che possono ripercuotersi non solo sullo stato di salute generale del paziente, ma anche sulla sua qualità di vita. La castrazione medica con LH-RH analoghi può inoltre indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi a causa di un iniziale transitorio incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, possono provocare fenomeni di compressione midollare o di ostruzione delle vie urinarie, oppure determinare un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del “flare-up”). Tale fenomeno può essere evitato mediante l'impiego concomitante di antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale neutralizzando in tal modo gli effetti proliferativi del testosterone sui tessuti bersaglio, fra cui il tessuto prostatico neoplastico.

Anche gli antagonisti dell'LH-RH, che inibiscono direttamente l'LH-RH senza determinare effetti agonisti, consentono di evitare il fenomeno del “flare-up”: in due studi randomizzati l'antagonista Abarelix *depot* si è dimostrato significativamente superiore alla leuprolide o alla leuprolide in combinazione con antiandrogeni nel sopprimere il picco iniziale della testosteronemia legato al fenomeno del “flare-up” nonché nel determinare una rapida riduzione del testosterone a livelli di castrazione. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per verificare se l'evitare il fenomeno del “flare-up” si traduca in un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Monoterapia con antiandrogeni

Gli antiandrogeni sono stati impiegati in numerosi studi anche come singola terapia in pazienti con neoplasia prostatica avanzata. L'impiego di tali farmaci consente di preservare la funzione gonadica, prevenendo gli effetti legati alla sua soppressione e di determinare una migliore qualità di vita, benché si associ allo sviluppo di ginecomastia nel 50% circa dei casi e a comparsa di mastalgia nel 10-40% dei casi.

Una recente metanalisi, che ha preso in esame i risultati di diversi studi di comparazione fra gli effetti della castrazione e quelli dell'impiego di differenti antiandrogeni, steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamide, nilutamide, bicalutamide), sembra concludere che l'impiego di questi ultimi in monoterapia è inferiore rispetto alla castrazione.

Tuttavia, in alcuni recenti studi randomizzati la bicalutamide, alla dose

di 150 mg/die, si è dimostrata in grado di produrre risultati comparabili a quelli della castrazione o dell'impiego di LH-RH analoghi, in combinazione con antiandrogeni, in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia in pazienti con malattia localmente avanzata, ma senza metastasi a distanza, a fronte di una migliore tollerabilità. In uno studio più recente, tali risultati sono stati confermati non solo in pazienti con neoplasie localmente avanzate, ma anche con malattia metastatica, ad eccezione dei pazienti con neoplasie scarsamente differenziate. Pertanto l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia può essere proposto per alcuni sottogruppi di pazienti, quali i pazienti con malattia limitata o poco aggressiva o i pazienti non candidabili a trattamento locoregionale definitivo per l'età o la presenza di comorbidità o, infine, i pazienti che desiderino evitare gli effetti della deprivazione androgenica.

Blocco androgenico totale

Grazie al loro meccanismo d'azione, gli antiandrogeni sono in grado di antagonizzare, a livello tissutale, l'azione degli androgeni non solo di origine testicolare, ma anche di origine surrenalica, i cui livelli non vengono soppressi in corso di castrazione medica o chirurgica. Ciò ha costituito il razionale per l'impiego combinato degli antiandrogeni con la castrazione medica o chirurgica, così da ottenere un blocco androgenico totale (BAT) – o *maximal androgen blockade* (MAB) degli autori anglosassoni - in grado di raggiungere virtualmente effetti superiori rispetto all'impiego della sola soppressione androgenica.

Negli ultimi 15 anni numerosi studi hanno affrontato il problema della superiorità potenziale del BAT rispetto alla monoterapia, con risultati contraddittori. La recente metanalisi del *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group*, che ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica, ha dimostrato come l'impiego del BAT determini un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni del 2-3% (a seconda che vengano inclusi o, rispettivamente, esclusi dall'analisi gli studi con ciproterone acetato). Tale beneficio è significativo nei pazienti sottoposti al BAT mediante antiandrogeni non steroidei. È invece inesistente nei pazienti trattati con castrazione e ciproterone acetato, per incremento della mortalità non correlata al cancro.

L'impiego del BAT può comunque essere preferibile alla monoterapia in alcune situazioni cliniche, quali il trattamento di pazienti fortemente sintomatici o per i quali si possano prevedere effetti negativi del “*flare up*”, per l'indubbia rapidità della risposta osservabile, specie in termini soggettivi.

Ormonoterapia intermittente

L'impiego di un trattamento ormonale intermittente anziché continuativo, divenuto possibile dopo l'introduzione della castrazione medica, potrebbe consentire una riduzione degli effetti collaterali legati alla deprivazione androgenica, nonché una riduzione dei costi. Inoltre, potrebbe consentire un ritardo nell'emergenza di cloni cellulari ormonoresistenti, come dimostrato dai risultati di studi sperimentali condotti in modelli murini che, tuttavia, non hanno ancora trovato conferma nella pratica clinica.

I trials finora condotti sull'ormonoterapia intermittente con DES, LH-RH analoghi o BAT hanno concordemente dimostrato un recupero della libido e un miglioramento del senso di benessere soggettivo nei periodi di sospensione del trattamento, nonché un efficace ripristino della soppressione ormonale al momento della ripresa della terapia. Al momento attuale, tuttavia, non sono ancora disponibili risultati di studi randomizzati di confronto che supportino la superiorità della soppressione androgenica intermittente rispetto a quella continua in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.

10.2 Ormonoterapia palliativa

Poiché il trattamento ormonale comporta effetti iatrogeni ed effetti sulla qualità di vita, oltre ad essere legato a costi elevati, è ragionevole chiedersi se il trattamento debba essere instaurato precocemente, al momento della diagnosi di malattia metastatica, oppure se possa essere dilazionato fino al momento della comparsa di sintomi.

Gli studi condotti dal *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)* avevano in un primo tempo suggerito come il trattamento endocrino potesse essere dilazionato nel tempo, non avendo dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza fra pazienti con malattia metastatica trattati con DES (5 mg/die), DES + orchietomia, sola orchietomia o semplice osservazione. In particolare, per i pazienti trattati con DES si era osservata una ridotta mortalità cancro-specifica, ma una più elevata mortalità non cancro-specifica, a causa degli effetti del trattamento sull'apparato cardiovascolare (VACURG I). Uno studio successivo, in cui il trattamento con DES a tre diverse dosi (0,2, 1 e 3 mg/die) è stato confrontato con la semplice osservazione, ha tuttavia dimostrato un certo vantaggio per il trattamento immediato in termini di sopravvivenza (VACURG II).

Più recentemente il *Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group*, in uno studio randomizzato condotto

in pazienti con malattia localmente avanzata o in pazienti asintomatici con malattia metastatica, ha dimostrato un vantaggio per il trattamento immediato, associato con una significativa riduzione della mortalità cancro specifica e con un significativo prolungamento della sopravvivenza. Gli Autori rilevano comunque come, in almeno il 10% dei pazienti, il trattamento non divenga necessario per l'intera durata della vita e come, di conseguenza, nel paziente anziano con malattia non metastatica il trattamento differito possa rimanere una valida opzione.

10.3 Ormonoterapia adiuvante e neoadiuvante

Anche i risultati di alcuni studi randomizzati sull'impiego del trattamento ormonale adiuvante in pazienti con malattia localmente avanzata candidati a trattamento locoregionale definitivo sembrano favorire il trattamento immediato rispetto al trattamento differito fino alla comparsa di sintomi.

Lo studio condotto in seno all'EORTC ha infatti dimostrato che in pazienti con malattia localmente avanzata trattati con radioterapia definitiva, l'impiego concomitante di goserelin, protratto per 3 anni dopo il completamento della terapia radiante, è in grado di migliorare sia il controllo locale che la sopravvivenza globale. Analogamente, lo studio del *Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Protocol 85-31)* ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di controllo locale e di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con malattia localmente avanzata trattati con goserelin (indefinitamente o fino a progressione di malattia) a partire dall'ultima settimana di terapia radiante, benchè un significativo miglioramento della sopravvivenza globale fosse evidente solo in un sottogruppo di pazienti con neoplasia scarsamente differenziata (Gleason >7).

Lo studio di Granfors, condotto in pazienti sottoposti a linfoadenectomia e quindi randomizzati a ricevere radioterapia definitiva o trattamento combinato con radioterapia e castrazione chirurgica, ha dimostrato un vantaggio significativo per la combinazione nei pazienti con metastasi linfonodali, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che in termini di sopravvivenza globale. Analoghi risultati sono emersi dallo studio randomizzato di Messing, che ha dimostrato come, dopo prostatectomia radicale con linfoadenectomia pelvica, il trattamento ormonale immediato con castrazione medica (goserelin) o chirurgica sia in grado di migliorare significativamente sia la sopravvivenza libera da malattia che la sopravvivenza globale in pazienti con metastasi linfonodali.

Lo studio randomizzato condotto dall'*Early Prostate Cancer Trialist*

Group, infine, ha dimostrato che l'impiego della bicalutamide in aggiunta al trattamento standard (chirurgia, radioterapia o vigile attesa) in pazienti con malattia localizzata o localmente avanzata riduce significativamente del 42% il rischio di progressione obiettiva di malattia, benchè i dati sulla sopravvivenza globale siano ancora immaturi e sia necessario un più lungo follow-up per evidenziare un vantaggio anche in questi termini.

Alla luce dei risultati di questi studi, un trattamento ormonale immediato appare ampiamente giustificato in pazienti con linfonodi positivi sottoposti a trattamento chirurgico, nonché in pazienti con malattia localmente avanzata e neoplasia scarsamente differenziata dopo trattamento radioterapico definitivo. Vi sono ancora incertezze circa la durata ottimale del trattamento adiuvante. In considerazione degli effetti iatrogeni legati all'impiego della terapia endocrina e dei risultati degli studi citati sembra ragionevole non protrarre il trattamento per oltre 2–3 anni.

Quanto all'impiego della terapia ormonale in fase neoadiuvante, gli studi randomizzati finora condotti sono stati in grado di dimostrare una riduzione dell'incidenza di margini positivi, ma non ancora un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e di progressione biochimica (elevazione del PSA) dopo prostatectomia radicale. Allo stato attuale delle conoscenze, pertanto, non può essere fornita alcuna raccomandazione circa l'impiego di una terapia neoadiuvante prima della chirurgia radicale.

Quanto all'impiego di una terapia ormonale neoadiuvante prima della radioterapia, per contro, alcuni studi –fra cui uno, randomizzato, condotto dallo RTOG– hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e una riduzione del tasso di recidive, pur non avendo evidenziato un prolungamento della sopravvivenza globale. Nei pazienti con “grosso volume” prostatico candidati alla radioterapia, inoltre, il trattamento neoadiuvante si è dimostrato in grado di ridurre la tossicità della terapia radiante, grazie alla riduzione del volume prostatico da irradiare. Il trattamento ormonale neoadiuvante prima della radioterapia definitiva, pertanto, appare utile e decisamente consigliato nei pazienti con “grosso volume”.

11.0 TERAPIA DELLA MALATTIA ORMONOREFRATTARIA

L'efficacia dell'androgeno-deprivazione nel trattamento del carcinoma prostatico è notoriamente limitata nel tempo. La stragrande maggioranza dei pazienti sottoposti a ormonoterapia, quindi, è destinata ad andare incontro a progressione di malattia. La durata della risposta varia a seconda dello stadio clinico presente all'inizio della terapia; nel caso di malattia metastatica essa è di circa 18 mesi. I meccanismi che stanno alla base della androgeno-indipendenza non sono del tutto noti, è probabile che l'ormono-refrattarietà sia un evento multifattoriale:

- 1) l'androgeno-deprivazione può favorire la selezione di cloni androgeno-resistenti;
- 2) le modificazioni del recettore dell'androgeno e/o l'alterazione di segnali post-recettoriali possono rendere la cellula di carcinoma prostatico insensibile alle manipolazioni ormonali;
- 3) l'espressione di oncogeni come bcl-2 o p53 mutata può antagonizzare l'apoptosi indotta dai trattamenti;
- 4) la coesistenza del fenotipo neuroendocrino può determinare attraverso un meccanismo paracrino una stimolazione aspecifica della proliferazione cellulare.

La definizione di carcinoma prostatico ormonorefrattario è oggetto di discussione. Incrementi dei livelli circolanti di PSA superiori al 50% rispetto ai valori minimi raggiunti durante trattamento ormonale (ottenuti in 2 successive valutazioni a distanza di almeno 2 settimane l'una dall'altra) o la progressione strumentale di malattia, nei rari casi in cui il PSA è negativo, sono criteri accettati.

Il paziente con carcinoma prostatico ormonorefrattario ha generalmente prognosi infausta con una sopravvivenza mediana attesa di circa 12 mesi. Notevoli variabilità individuali sono state comunque descritte in relazione all'eterogeneità biologica della malattia. Parametri prognostici indipendenti recentemente individuati e validati sono il *performance status*, i valori basali di emoglobina, LDH, la fosfatasi alcalina e PSA, nonché il Gleason score alla prima diagnosi. Sulla base di questi parametri sono stati allestiti nomogrammi specifici.

La terapia del carcinoma della prostata ormonorefrattario si avvale di trattamenti antineoplastici sistemici, come ormonoterapia di seconda linea e chemioterapia oltre che di presidi terapeutici che hanno come target specifico le lesioni secondarie scheletriche, come bisfosfonati, radioterapia con campi esterni o radioterapia metabolica. Nessuno di questi presidi è proba-

bilmente in grado di migliorare la sopravvivenza. Gli obiettivi del trattamento sono pertanto la palliazione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze.

La valutazione della risposta ai trattamenti non è agevole avendo i pazienti per lo più metastasi ossee addensanti, che non modificano il loro aspetto radiologico sulla base della risposta ottenuta. La riduzione dei livelli di PSA >50% rispetto ai valori basali è criterio universalmente accettato di attività della terapia antineoplastica adottata, ma recenti linee guida sottolineano che la variazione del PSA non può essere considerata parametro surrogato di efficacia. In altre parole, la riduzione del PSA è indice che il trattamento instaurato è attivo ma non sta a significare che il singolo paziente, con valori di PSA ridotti rispetto a quelli di partenza, abbia ottenuto un beneficio in termini di sopravvivenza. Parametri clinici di fondamentale importanza nella sorveglianza del paziente durante il trattamento sono le variazioni del dolore osseo e del *performance status*.

11.1 Ormonoterapia di seconda linea

Consiste nella sospensione degli antiandrogeni se il paziente è in blocco androgenico totale (*antiandrogen withdrawal response*), oppure nell'introduzione dell'antiandrogeno se il paziente è in trattamento con i soli LH-RH analoghi. Ulteriori manipolazioni ormonali sono la somministrazione di cortisonici, progestinici o inibitori della sintesi steroidea surrenalica, come aminoglutetimide o chetoconazolo. I trattamenti ormonali di seconda linea possono ottenere circa il 20% di risposte terapeutiche in termini di riduzione del PSA associate ad un relativo beneficio clinico. Tali remissioni di malattia hanno però durata limitata (3-6 mesi). I progestinici inducono un aumento dell'appetito, tale effetto collaterale può essere utilizzato vantaggiosamente nei pazienti con basso performance status. Da segnalare l'importante effetto antalgico dei cortisonici nei pazienti con metastasi ossee, indipendentemente dalla riduzione del PSA.

11.2 Chemioterapia

Ha finora condotto a risultati terapeutici modesti. Nuove combinazioni farmacologiche, dimostrate si notevolmente attive in studi clinici non controllati, hanno recentemente ridestato l'interesse per questa modalità terapeutica. Contrariamente a quanto sostenuto nel passato, si ritiene attualmente che un sottogruppo di pazienti, con neoplasia notevolmente aggressiva, possa ottenere beneficio da un trattamento chemioterapico. Dati gli effetti collaterali dei farmaci citotossici, tuttavia, la chemioterapia, al di fuori di stu-

di clinici, deve essere somministrata con una certa cautela in una popolazione di pazienti anziani, spesso affetta da patologie concomitanti.

Nell'ambito dei farmaci attivi nel trattamento del carcinoma prostatico annoveriamo estramustina, antracicline e mitoxantrone, ciclofosfamide, etoposide, alcaloidi della vinca e taxani. Numerosi gli studi di fase II pubblicati, pochi gli studi randomizzati.

Due studi di fase III pubblicati dimostrano come l'associazione di mitoxantrone e prednisone ottenga un buon effetto palliativo in termini di controllo del dolore (con conseguente miglioramento della qualità di vita) superiore a quello ottenibile con la somministrazione del solo prednisone. Non vi è, tuttavia, differenza per quanto attiene a remissioni obiettive e durata delle medesime.

Un importante filone di ricerca, che si è sviluppato nell'ultimo decennio, riguarda lo studio di combinazioni di estramustina e farmaci che interferiscono con le proteine della matrice nucleare ed i microtubuli del fuso mitotico. I primi schemi hanno adottato combinazioni di estramustina ed etoposide o estramustina ed alcaloidi della vinca. Uno studio randomizzato ha dimostrato come l'associazione estramustina e vinblastina conduca ad un maggior numero di remissioni sierologiche ed una maggior durata delle medesime rispetto alla sola vinblastina. Le combinazioni più promettenti sono quelle di estramustina con taxani; studi randomizzati di fase III volti a dimostrarne l'efficacia terapeutica sono attualmente in corso.

11.3 Terapia palliativa con difosfonati

Il tessuto osseo è sede predominante di localizzazione secondaria da neoplasia prostatica. Poiché la maggioranza dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato presenta lesioni ossee come unica sede di disseminazione sistemica di malattia, il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche, riveste in questa patologia una particolare importanza. Le possibilità terapeutiche si sono recentemente arricchite con l'introduzione dei bisfosfonati. I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi:

- 1) inibizione dell'osteoclastogenesi
- 2) induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo
- 3) ostacolo meccanico dell'osteolisi della matrice ossea

L'aspetto addensante della stragrande maggioranza delle lesioni ossee da carcinoma prostatico ha fatto inizialmente ritenere che la componente osteolitica fosse marginale, ritardando lo sviluppo dei bisfosfonati in questo cam-

po. In realtà studi biochimici e istomorfometrici hanno chiaramente evidenziato come le metastasi ossee da carcinoma prostatico, apparentemente osteoblastiche, siano in realtà miste, coesistendo nel contesto di una esuberante attività osteoblastica una componente litica rilevante. Da ciò ne consegue che le modificazioni del micro-ambiente osseo indotte dal carcinoma prostatico aumentano la fragilità del tessuto osseo colpito e le lesioni ossee che ne derivano, a dispetto della loro densità ossea aumentata, sono a rischio di complicanze scheletriche come fratture, compressione midollare, cedimenti vertebrali. Recentemente, è stato altresì evidenziato come la stimolazione dell'attività osteoclastica, in pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario, non sia solo focale, ma anche generalizzata, coinvolgendo cioè tutto lo scheletro ad opera di due meccanismi:

- 1) iperparatiroidismo secondario in risposta alla abnorme fissazione di calcio nel tessuto osseo indotta dalla incrementata stimolazione osteoblastica,
- 2) osteoporosi indotta dall'androgeno deprivazione.

Da quanto sopra esposto, si evince come vi sia un razionale per l'impiego dei bisfosfonati nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico. Nell'ambito dei bisfosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase III che ha reclutato 643 pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere, in doppio cieco, acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 milligrammi e placebo. Questo studio ha dimostrato come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione del 25%, statisticamente significativa, della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche ed ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo alla insorgenza del primo evento scheletrico. La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti. Questo studio, che fornisce un livello di evidenza I, ha condotto alla delibazione in Italia e in Europa dell'acido zoledronico nella prevenzione di complicanze scheletriche in pazienti con lesioni secondarie ossee da carcinoma prostatico. Tuttavia, occorre sottolineare che i dati riguardanti l'impiego di questo farmaco si riferiscono a pazienti con malattia ormono-refrattaria. Quantunque sia probabile che l'acido zoledronico mantenga o addirittura incrementi la sua efficacia se somministrato più precocemente, cioè in associazione all'androgeno deprivazione, non vi sono al momento studi che dimostrino l'utilità di questa associazione.

12.0 ALGORITMO TERAPEUTICO GENERALE

T1a G1 (Gleason score 2-4) N0 M0

- Atteggimento di vigile attesa

T1a G2-3 (Gleason score > 4); T1b-c T2 qualunque G N0 M0

- Prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica se aspettativa di vita >10 anni (nei pazienti a basso rischio la linfadenectomia può essere evitata)
- Radioterapia esterna conformazionale (preferibile se aspettativa di vita <10 anni e/o in presenza di gravi comorbidità)
- Brachiterapia (limitatamente ai pazienti T1, T2a con Gleason <7 e PSA <10 e nei centri dove esista adeguata esperienza)
- Vigile attesa od ormonoterapia esclusiva limitatamente ai pazienti con tumori ben differenziati (Gleason score <6) e aspettativa di vita <10 anni soprattutto in presenza di controindicazioni al trattamento chirurgico o radioterapico

T3 qualunque G N0 M0

- Radioterapia esterna, preferibilmente conformazionale, seguita da ormonoterapia adiuvante se Gleason >7 e comunque preceduta da ormonoterapia neoadiuvante se T3 “grosso volume”
- Ormonoterapia esclusiva in pazienti con aspettativa di vita <10 anni o non candidabili a trattamenti locoregionali (soprattutto se con PSA >50 ng/ml)
- Prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica in pazienti selezionati (PSA ≤ 20 ng/ml e aspettativa di vita >10 anni)

T4 N0 M0, N1 o M1

- **T4 N0 M0:**
 - Radioterapia esterna preferibilmente conformazionale preceduta da ormonoterapia neoadiuvante e seguita da ormonoterapia adiuvante
 - Ormonoterapia esclusiva in pazienti con speranza di vita < 10 anni o non candidabili a trattamenti locoregionali
- **pN1:** ormonoterapia adiuvante
- **N1:** ormonoterapia esclusiva
- **M1:** malattia ormonosensibile/ormonorefrattaria

Malattia ormonosensibile:

- Malattia “minimetastatica”, per pazienti che desiderino mantenere la potenza sessuale: terapia con antiandrogeni puri, a progressione: LH-RH analogo
- Malattia paucisintomatica/ indolente/ per pazienti molto anziani: LH-RH analogo, a progressione: aggiunge antiandrogeno
- Malattia sintomatica/ pazienti in cui sia necessaria una risposta rapida: BAT
- Radioterapia esterna/terapia radiometabolica (quando indicata)

Malattia ormonorefrattaria:

- Stop antiandrogeno, a progressione: ormonoterapia di seconda linea, a progressione chemioterapia
- Terapia di supporto (terapia con difosfonati)
- Radioterapia esterna/terapia radiometabolica (quando indicata)

13.0 PSA RISING SYNDROME

La prostatectomia radicale (RP) e la radioterapia prostatica (RT) si propongono attualmente come i migliori trattamenti ad intento curativo del carcinoma prostatico localizzato. Nonostante i continui miglioramenti delle due tecniche, approssimativamente il 25% dei pazienti, potenzialmente liberi da malattia, vanno incontro entro 3-5 anni ad una progressione biochimica di malattia, definita da un incremento progressivo del PSA totale sierico .

La progressione biochimica dopo RP è definita dal riscontro di un livello di PSA $>0,2$ ng/ml in due determinazioni consecutive, mentre nel caso della RT è definito dal verificarsi di tre incrementi progressivi. Una volta definita la progressione biochimica, in rapporto alla futura decisione terapeutica, è importante valutare se si tratti di una progressione di malattia locale o a distanza. Studi retrospettivi evidenziano che il PSA *doubling time* e la PSA *velocity* possono predire un determinato pattern di ripresa di malattia, sebbene, per la ridotta ampiezza del campione, queste valutazioni possono avere un esclusivo valore indicativo. Un PSA *doubling time* di 4,3 mesi sarebbe associato a progressione di malattia a distanza, mentre un PSA *doubling time* di 11,6 mesi sarebbe correlato ad una ripresa di malattia locale. Una PSA *velocity* $<0,75$ ng/ml/anno è stata osservata nel 94% dei pazienti con ripresa locale, mentre il 56 % dei pazienti con metastasi a distanza ha presentato una PSA *velocity* $> 0,75$ ng/ml/anno.

Per i pazienti che presentino un incremento del PSA in assenza di sintomatologia clinica, si ritiene che la progressione biochimica preceda di almeno 6 mesi l'evidenza clinico-radiologica di malattia. Gli approfondimenti radiologici, che vengono generalmente impiegati, sono la scintigrafia scheletrica e la TC. Entrambe le metodiche diagnostiche sono caratterizzate da una ridotta sensibilità e specificità. Si ritiene che lo studio scintigrafico dello scheletro e la TC *total body* risultino positive in meno del 5% dei casi, qualora il PSA sia <40 e <30 ng/ml, rispettivamente . Lo studio biptico della loggia prostatica viene considerato utile, qualora si abbia l'evidenza palpatoria e/o ecografica di una formazione nodulare. Altresì, agobiopsie multiple vengono ritenute mandatarie, qualora il paziente sia considerato eleggibile ad una prostatectomia di salvataggio dopo RT.

In caso di esclusiva progressione biochimica, le opzioni terapeutiche dipendono dall'ipotesi di progressione locale o a distanza e sono rappresentate da radioterapia di salvataggio, prostatectomia di salvataggio, ormonoterapia, osservazione, chemioterapia e chemiormonoterapia.

Nei pazienti precedentemente sottoposti a RP, la radioterapia di salvatag-

gio viene generalmente considerata un approccio terapeutico valido. I migliori risultati, in termini di sopravvivenza libera da malattia, si ottengono nei casi in cui il livello di PSA pre-RT è $< 2-2.5$ ng/ml. Per i pazienti con valori di PSA 2-20 ng/ml non c'è una uniformità di consensi, ma si ritiene che la radioterapia di salvataggio possa essere impiegata con minori possibilità di successo. Per i pazienti con PSA pre-RT > 20 ng/ml o in caso di stadiazione post-chirurgica sfavorevole pT3b pN1, Gleason score > 7 , l'ormonoterapia viene considerata un'opzione terapeutica più indicata per le scarse possibilità di successo della radioterapia di salvataggio.

Nei pazienti sottoposti a RT, la prostatectomia di salvataggio si propone come un intervento potenzialmente curativo, ma riservato a un sottogruppo selezionato di pazienti. A tal riguardo, la chirurgia di salvataggio è riservata a quei pazienti che non presentino comorbidità di rilievo, un'aspettativa di vita > 10 anni, una recidiva di malattia con alta probabilità di essere confinata alla ghiandola prostatica, un Gleason score pre-chirurgico < 7 e un livello di PSA < 10 ng/ml. Si ritiene che l'incidenza delle sequele post-operatorie sia comunque maggiore rispetto ai pazienti alla prima diagnosi.

Il trattamento ormonale è considerato un'opzione terapeutica valida nei pazienti che presentino fattori prognostici sfavorevoli per la radioterapia di salvataggio e per tutti quelli non eleggibili al trattamento chirurgico di salvataggio.

La decisione terapeutica in questo sottogruppo di pazienti deriva dal trasferimento dei risultati desunti da studi di ormonoterapia in pazienti con malattia localmente avanzata e/o metastatica; per tale motivo il massimo impegno dovrebbe essere riposto al fine di inserire i pazienti eleggibili in studi clinici; qualora ciò non fosse attuabile, la scelta terapeutica dovrà derivare dalla valutazione della motivazione del paziente, degli effetti collaterali e del conseguente impatto sulla qualità di vita del trattamento proposto, sulla base dei limitati dati disponibili.

La scelta del miglior trattamento ormonale riguarda sia il *timing* (inizio immediato verso inizio differito, ormonoterapia intermittente), che il tipo di ormonoterapia (monoterapia con antiandrogeni non steroidei, analoghi dell'LH-RH, orchietomia, blocco androgenico totale [BAT]).

L'inizio immediato della terapia ormonale con analoghi dell'LH-RH in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, ma asintomatici ha dimostrato di essere in grado di diminuire l'incidenza di fratture ossee patologiche, di compressioni midollari ed ostruzioni ureterali e di aumentare la sopravvivenza globale rispetto all'inizio differito dell'ormonoterapia alla comparsa di sintomi, sebbene più recentemente alcune critiche siano state

mosse su tale studio .

L'osservazione può comunque essere considerata un'opzione valida in quei pazienti liberi da malattia e asintomatici, che presentino fattori prognostici favorevoli: Gleason score alla prima diagnosi <7 , intervallo libero da progressione biochimica ≥ 2 anni, e PSA doubling time >10 mesi. In questo gruppo di pazienti, il tempo mediano allo sviluppo di metastasi è mediamente di 8 anni, mentre la sopravvivenza dopo evidenza di malattia metastatica è di 5 anni, con una sopravvivenza globale comunque superiore a 10 anni.

Nei pazienti senza evidenza radiologica di malattia, con assente o minima sintomatologia, l'ormonoterapia con antiandrogeni puri può conferire una migliore qualità di vita, riducendo l'incidenza degli effetti collaterali legati alla soppressione androgenica totale, sebbene una metanalisi abbia indicato come la sopravvivenza per i pazienti con malattia avanzata trattati con antiandrogeni non steroidei in monoterapia possa essere lievemente inferiore rispetto al trattamento con LH-RH analoghi.

Studi recenti stanno valutando l'opportunità di effettuare una terapia ormonale intermittente al fine di ritardare la comparsa di ormonoresistenza e limitare gli effetti collaterali del trattamento. La terapia ormonale intermittente consiste nella sospensione del trattamento all'ottenimento della massima risposta dopo l'iniziale soppressione androgenica e la ripresa del trattamento al momento della ripresa biochimica, in genere per valori di PSA >10 ng/ml. Studi clinici di fase III sono attualmente in corso, disegnati per valutare l'efficacia di questa strategia terapeutica rispetto al trattamento ormonale continuativo in pazienti con carcinoma prostatico avanzato o metastatico.

Riguardo al ruolo della terapia antiblastica nel trattamento del carcinoma prostatico, questa opzione è stata sempre riservata a pazienti con malattia avanzata ormono-refrattaria, per la scarsa attività dei regimi terapeutici disponibili. La combinazione docetaxel-estramustina è attualmente in corso di valutazione in pazienti con progressione biochimica, a fallimento dell'ormonoterapia, in uno studio di confronto con il ketoconazolo. Un ulteriore studio sta indagando sull'associazione sequenziale di tale schema di trattamento seguito da blocco androgenico massimale in pazienti con progressione biochimica che non abbiano mai ricevuto ormonoterapia.

14.0 FOLLOW-UP

Anche se non c'è un consenso unanime sul tipo e sulla periodicità degli esami da eseguire nei pazienti con carcinoma prostatico, non vi è dubbio che la maggior parte dei medici e dei pazienti ritenga opportuna una valutazione periodica dello stato di malattia.

Nei pazienti operati e in quelli trattati con radioterapia con fini di radicalità, lo scopo del follow-up è fondamentalmente quello d'identificare l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza. Nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alla terapia.

In tutti i casi, inoltre, il follow-up del paziente ha lo scopo di valutare l'incidenza e di controllare, se possibile, l'evoluzione degli effetti collaterali indotti dai vari tipi di trattamento o delle complicanze causate dalla malattia. D'altra parte, mentre è ancora incerto se e quanto l'eventuale diagnosi anticipata di una recidiva o di una progressione di malattia possa tradursi in un prolungamento della sopravvivenza, soprattutto nei pazienti con malattia avanzata, è verosimile che l'identificazione precoce della progressione di malattia possa influire positivamente sulla qualità della vita del paziente. Infine, il monitoraggio periodico del paziente e della malattia può consentire uno studio più adeguato della storia naturale di questa neoplasia e quindi di acquisire informazioni utili per il progredire della ricerca anche in campo terapeutico.

Anche se la maggior parte dei pazienti è assicurata da un follow-up assiduo e dalla periodica ripetizione di esami in grado di valutare lo stato di salute, occorre considerare tuttavia che la ripetizione troppo frequente di esami clinici e strumentali può in realtà essere un disagio per i pazienti per lo più anziani. Pertanto, a prescindere dall'esame clinico, che rimane l'esame di base in tutti i pazienti, sia in quelli sottoposti a prostatectomia, a radioterapia o ad altri trattamenti con fini di radicalità, sia in quelli con malattia avanzata, è oggi proponibile modulare l'esecuzione degli esami strumentali sulla base dei livelli di PSA. Il comportamento dei livelli di PSA si correla infatti abbastanza fedelmente con il decorso della malattia sia dopo i trattamenti loco-regionali sia in corso di terapia ormonale, almeno nella maggior parte di pazienti.

14.1 PSA dopo prostatectomia radicale (vedi anche cap. 5.0)

Dopo la chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard deve scendere a valori non dosabili. L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità sia già possibile a 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente un intervallo di tempo più affidabile, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore. Il minimo livello di PSA misurabile dipende dal metodo di misura e dal criterio decisionale adottato. Livello, metodo analitico e criterio dovrebbero essere riportati nel referto del PSA. Si raccomanda comunque di confrontarsi con il laboratorio per definire un livello concordato. In genere, il livello di 0.2 ng/ml è più frequentemente riportato in letteratura come livello indosabile.

Qualora si riscontrino livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia radicale, è raccomandabile considerare le variazioni nel tempo del biomarcatore in prelievi seriati; se livelli minimi dosabili rimangono stabili, è possibile non si tratti di malattia residua, ma di un rilascio da parte di tessuto prostatico residuo o di tessuti extraprostatici. Per contro, se i livelli mostrano una tendenza verso l'incremento è ipotizzabile la presenza di malattia residua.

Nell'ultimo decennio sono stati messi a punto metodi di dosaggio del PSA con sensibilità analitica superiore al PSA standard, definiti appunto ultrasensibili. Il PSA ultrasensibile permette di riconoscere la ricaduta biochimica con anticipo di mesi rispetto al PSA standard ed è stato quindi proposto come strumento di elezione per il monitoraggio dopo prostatectomia radicale. Tuttavia, l'anticipo diagnostico di una ricaduta biochimica non dovrebbe essere visto per se stesso come un vantaggio. Infatti, in mancanza di strategie definite orientate a trattare precocemente il paziente, esclusivamente sulla base dell'incremento del PSA, l'anticipo diagnostico non è vantaggioso, in quanto produce sia nel paziente che nel curante un allarme inutile e non necessario. Pertanto, l'uso del PSA ultrasensibile dovrebbe essere ristretto solo ai protocolli clinici nel quale sia previsto il trattamento dei pazienti all'incremento del PSA.

14.2 PSA dopo radioterapia con intenti curativi (vedi anche cap. 5.0)

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico. Le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato. Tuttavia, dai risultati riportati in letteratura si possono trarre le se-

guenti indicazioni:

1. il valore pretrattamento di PSA <10 ng/ml è associato ad una prognosi migliore
2. il raggiungimento al nadir di un valore di PSA <1.0 ng/ml è associato ad una maggior probabilità di risposta completa al trattamento
3. la riduzione dei livelli di PSA richiede un tempo piuttosto lungo con un intervallo di dimezzamento stimato tra 1.4 e 2.6 mesi; infatti, il nadir dei valori ematici di PSA deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è un indice prognostico favorevole.

Il fallimento biochimico è definito dalle linee guida della Società Americana di Radioterapia Oncologica (ASTRO) come quello conseguente a tre successivi rialzi del PSA, dopo radioterapia radicale. La data del fallimento è posta a metà tra il nadir post-radioterapia ed il primo dei tre successivi aumenti.

14.3 PSA in corso di terapia ormonale (vedi anche cap. 5.0)

Numerose dimostrazioni sperimentali indicano che la deprivazione androgenica può inibire il PSA in modo indipendente rispetto al blocco della crescita cellulare. Queste informazioni, indubbiamente rilevanti dal punto di vista conoscitivo, hanno per altro un'influenza non critica sull'utilizzo clinico del marcatore. Infatti, il PSA rimane un ottimo indicatore di risposta alla terapia o di progressione. Pur non essendo disponibili ancora algoritmi d'interpretazione standardizzati, si può concordare sui seguenti punti:

- se il PSA rientra nell'intervallo di normalità (<4 ng/ml) la durata della risposta è maggiore;
- la rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole;
- la progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia, pur essendo possibile una progressione della malattia, prevalentemente in sede ossea, anche a valori bassi di PSA, soprattutto quando si tratti di carcinomi che, per la loro scarsa differenziazione, presentano scarsa produzione del marker;
- nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea può essere considerata un esame superfluo.

14.4 Algoritmo del follow-up

Pazienti sottoposti a trattamenti loco-regionali con fini di radicalità

Per i primi 2 anni:

- Visita clinica e PSA ogni 3 mesi.
 - n.b.1: L'ecografia transrettale ed eventuale TC/RMN addomino-pelvica devono essere sempre eseguiti in presenza di valori di PSA al di sopra di 0.4 ng/ml nei pazienti prostatectomizzati e di valori di PSA al di sopra del valore soglia di normalità nei pazienti sottoposti a radioterapia radicale (convenzionalmente 0,5-1 ng/ml).
 - 2: Se i livelli di PSA si mantengono nel range di quelli "attesi" dopo prostatectomia e/o radioterapia è praticamente inutile ricorrere all'esecuzione periodica della scintigrafia ossea, a meno che:
 - a) questo esame non sia stato eseguito basalmente e non presenti alterazioni da ricontrollare nel tempo;
 - b) non compaia una sintomatologia dolorosa persistente accompagnata o meno da altri segni biochimici d'interessamento osseo (esempio: aumento progressivo della fosfatasi alcalina).

Dal 3° al 5° anno:

- Visita clinica e PSA ogni 6 mesi

Oltre il 5° anno:

- Visita clinica e PSA almeno ogni 12 mesi
- Ripetizione degli altri accertamenti a domanda

Pazienti in fase avanzata in trattamento ormonale

- Visita clinica e PSA ogni 3 mesi fino a progressione di malattia.

Gli altri esami possono essere ripetuti "a domanda" in base al comportamento del PSA e all'evoluzione clinica della malattia (dolore osseo, disturbi urinari, etc.) a meno che non si renda necessario valutare periodicamente la risposta terapeutica anche con gli esami strumentali, come per esempio di solito richiesto nei protocolli terapeutici.

In alcuni casi (neoplasie ad elevata componente neuroendocrina, neoplasie a piccole cellule, neoplasie altamente indifferenziate) la progressione di malattia si può verificare anche in assenza di variazioni significative dei livelli di PSA. In questi casi si possono rivelare utili altri marcatori (CEA, Ca 19.9, fosfatasi alcalina e acida, cromogranina A, NSE [enolasi neurone-specifica]) e soprattutto l'esame clinico e gli eventuali sintomi (dolore osseo, perdita di peso >10%, ostruzione urinaria, etc.).

15.0 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

15.1 Screening e diagnosi precoce

È diventato abituale, in anni recenti, che pazienti di età media richiedano al medico di famiglia di inserire il dosaggio del PSA tra gli esami di routine o da effettuare per altre motivazioni cliniche. Tale richiesta deriva da iniziative di informazione non sempre adeguate e non è eticamente giustificato accondiscendere a questa, senza aver chiarito che l'eventuale riscontro della presenza di cancro prostatico può indurre a scelte terapeutiche non scevre da importante morbilità associata, senza garantire adeguato beneficio.

Non è ancora giustificato che il medico di medicina generale solleciti l'adesione dei suoi pazienti ad iniziative di screening, se non inquadrato in studi clinici randomizzati e controllati; né che proponga, a titolo di ricerca di casi (*case finding*), l'esplorazione rettale o il dosaggio del PSA in modo sistematico a pazienti asintomatici, che si presentino per altri disturbi.

È opportuno invece che il medico di medicina generale:

- sappia che la familiarità diretta aumenta il rischio di sviluppare un tumore prostatico;
- conosca la tecnica dell'esplorazione rettale, per poter trarre vantaggio dalla sua esecuzione, anche quando indicata per altra patologia, non trascurando così un eventuale reperto prostatico significativo.
- tenga conto del fatto che i pazienti sottoposti a terapia chirurgica (TURP, adenomectomia) o alternativa (TUMT, TUNA) per ipertrofia prostatica benigna non sono protetti dall'insorgenza di un carcinoma prostatico; pertanto mantenga nei loro confronti un elevato indice di sospetto e non ometta qualsiasi iniziativa idonea alla diagnosi tempestiva.

15.2 Diagnosi e stadiazione

In presenza del sospetto di carcinoma della prostata, il medico di famiglia prescrive gli accertamenti di prima istanza ed attiva le consulenze specialistiche appropriate. In questa fase, la sua funzione, in base alla conoscenza delle procedure di diagnosi e di stadiazione e grazie alla comunicazione diretta con gli specialisti consultati, è quella di agevolare l'adesione alle procedure necessarie, per mezzo di un "counselling" appropriato alle caratteristiche umane e culturali del paziente, conosciute nel corso del rapporto continuativo di fiducia.

15.3 Terapia

Anche in questa fase, la funzione del medico di medicina generale è di facilitare l'adesione del paziente alle cure, sulla base della conoscenza generale degli approcci terapeutici indicati nelle varie fasi della malattia operando in connessione con i consulenti coinvolti:

- spiegando le modalità d'intervento ed il significato delle procedure proposte;
- fornendo le informazioni richieste sulle possibili sequele dei trattamenti (tipologia, probabilità, possibili procedure di recupero);
- chiarendo il rapporto tra costi e benefici e tra effetti collaterali e vantaggi della terapia;
- tenendo conto in ogni momento del sistema di valori del paziente.

In caso di terapia farmacologica, il medico di medicina generale opera per promuovere la *compliance* ottimale per quanto riguarda i tempi e le posologie, provvedendo a gestire la terapia in regime d'integrazione (*shared care*) con lo specialista di riferimento. Il medico di base attua una sorveglianza attiva della possibile patologia iatrogena, trattandola in prima persona o facendo riferimento ai consulenti opportuni.

15.4 Follow-up

Il medico di medicina generale si integra con gli specialisti nel gestire il paziente dopo il trattamento:

- ricerca e tratta la patologia iatrogena insorgente a distanza dal trattamento;
- mantiene un atteggiamento vigile verso i segni di recidiva locale o a distanza, avviando, nel caso, il paziente alle consulenze e agli accertamenti opportuni.

16.0 DIREZIONI FUTURE

16.1 Eziologia – familiarità

Il carcinoma della prostata è stato associato a numerose alterazioni del patrimonio genetico (mutazioni, delezioni, perdita di eterozigosi a carico di numerosi cromosomi e dei cromosomi sessuali). Sono stati inoltre segnalati polimorfismi dei geni che codificano per il recettore androgenico. Purtroppo, per nessuna di queste alterazioni è stato identificato ancora un ruolo causale ed in particolare una percentuale di rischio. È prevedibile tuttavia che prima o poi si evidenzino alterazioni geniche più penetranti (come per esempio le mutazioni di BRCA1 e 2 nel carcinoma mammario ed ovarico) che possano giustificare programmi di sorveglianza negli individui più a rischio. Il “counselling” genetico è comunque già oggi consigliabile agli individui con familiarità di primo grado, che dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza attraverso il dosaggio periodico del PSA, iniziando in età relativamente precoce (a partire dai 40 anni).

16.2 Chemioprevenzione

Anche se finora è mancata la dimostrazione di efficacia negli studi di chemioprevenzione che hanno utilizzato la finasteride o gli antiandrogeni, non vi è dubbio che esista un forte razionale per studi basati sia su modificazioni della dieta (incremento di oligoelementi ad azione antiossidante come il selenio, addizione di derivati della soia, incremento del consumo di vegetali ricchi in altri fitoestrogeni, addizione di licopene, etc.) sia sulla somministrazione cronica di farmaci, come per esempio gli inibitori della Cox2, in grado di interferire con alcuni processi della cancerogenesi.

16.3 Diagnosi e stadiazione

Un interessante campo di ricerca è lo studio della patologia prostatica con risonanza magnetica (RMN). Il recente sviluppo di bobine endorettali per RMN ha infatti consentito di migliorare considerevolmente la risoluzione spaziale di questa tecnica, fornendo immagini di elevata qualità, capaci di mostrare i più fini dettagli anatomici. Alcuni studi hanno documentato come la RMN endorettale sia una tecnica affidabile nella valutazione dell'estensione locale del carcinoma prostatico, particolarmente per quanto riguarda l'invasione neoplastica delle vescicole seminali. In futuro, la RMN endorettale potrebbe risultare di aiuto nel localizzare neoplasie non palpabili né visibili ecograficamente, ma sospettate sulla base di un innalzamento dei PSA.

16.4 La tomografia ad emissione positronica (PET)

La PET è un esame scintigrafico tomografico che rivela la distribuzione spaziale di radiofarmaci emettitori di positroni che hanno un destino metabolico nell'organismo. Le cellule neoplastiche hanno un'elevata attività glicolitica rispetto alle cellule normali ed una aumentata espressione delle molecole che trasportano glucosio (GLUT). Esse accumulano intensamente un analogo del glucosio radiomarcato, il ^{18}F -Fluorodesossiglucosio (FDG), che è attualmente il radiofarmaco più utilizzato negli studi PET. La PET è una tecnica squisitamente funzionale, con elevatissima sensibilità e buona risoluzione spaziale, basata principalmente sull'attività metabolica piuttosto che sulla dimostrazione della morfologia. In oncologia, molto spesso, l'esame PET si rivela più sensibile delle metodiche di imaging anatomico convenzionale come la ultrasuonografia (US), la tomografia computerizzata (TC) e la risonanza magnetica nucleare (RMN). Nel campo della patologia prostatica, rispetto alla tradizionale scintigrafia ossea con fosfonati, la PET ha il vantaggio di evidenziare non soltanto le lesioni ossee, fissandosi in tutti i focolai metastatici invece che nelle sole sedi di reazione osteoblastica, ma permette di visualizzare anche le lesioni nei visceri e nei tessuti molli. Pertanto, può essere considerata una metodica valida per la rilevazione delle localizzazioni linfonodali e delle metastasi a distanza. L'esame PET consiste in una scintigrafia tridimensionale *total-body*, che può diventare fondamentale nella stadiazione e nella ristadiatione della malattia, oltre che nel controllo dell'efficacia dei trattamenti chemioterapici e radioterapici, in quanto la fissazione del radiofarmaco avviene soltanto in presenza di tessuto vitale e proliferante. Più recenti evoluzioni tecnologiche dei tomografi hanno permesso la realizzazione di strumenti ibridi, le PET-TC, che permettono di registrare sullo stesso paziente le immagini radiologiche (TC) e quelle scintigrafiche (PET), di fonderle in immagini uniche che contengono le informazioni di entrambi gli strumenti e danno la possibilità di migliorare l'interpretazione e la localizzazione spaziale delle lesioni. Questi strumenti possono anche essere impiegati per localizzare le sedi di biopsie oppure per delimitare i campi di trattamento radioterapico in presenza di masse tumorali per le quali è difficilmente delimitabile la parte tumorale rispetto alla necrosi, alla fibrosi o al tessuto infiammatorio. L'impiego della PET o della PET-TC nella patologia prostatica (ed oncologica in genere) sta acquistando sempre più importanza clinica e trova ormai larga applicazione in tutte quelle situazioni in cui esiste un sospetto clinico non evidenziabile con le modalità diagnostiche tradizionali oppure nei casi in cui è necessario dimostrare la vitalità o meno di una lesione. Uno dei punti di debolezza della PET con FDG è rappresentato

dalla sua *clearance* renale, per cui la rivelazione di lesioni nel piccolo bacino o nella loggia prostatica è resa difficoltosa dalla fisiologica distribuzione del radiofarmaco. Questo inconveniente è ovviabile utilizzando la colina, precursore metabolico dei fosfolipidi di membrana e farmaco che non viene escreto per via urinaria. La sostanza è marcabile con ^{11}C , per cui si può ottenere la ^{11}C -colina. Questo radiofarmaco ha una sensibilità molto elevata per le neoplasie prostatiche e la PET con ^{11}C -colina mostra una buona accuratezza anche per le regioni pelviche, dove ha indubbia utilità nella stadiazione dei linfonodi locoregionali. Un altro farmaco promettente, con altrettanto valide caratteristiche di biodistribuzione, è il ^{11}C -acetato. Anche se nel settore non esiste ancora una vastissima esperienza di studi controllati, i dati fino ad ora pubblicati permettono di affermare che la PET sta diventando uno strumento diagnostico di promettente valore clinico per lo studio e il monitoraggio delle neoplasie prostatiche ed è ipotizzabile che, in un futuro molto prossimo, possa addirittura sostituire la scintigrafia ossea, con il vantaggio di fornire informazioni più complete (per l'osso ed i tessuti molli) e di maggiore valore aggiunto.

16.5 L'antigene prostatico specifico

Oggi il campo di ricerca più interessante nel settore dei biomarcatori riguarda le diverse forme di PSA (proPSA, PSA nicked, PSA intatto) e la proteasi hK2 (human Kallikrein 2). Anche il ruolo del Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA) è ancora in fase di studio come pure è in fase di definizione e validazione il significato del tempo di raddoppiamento del PSA, quale surrogato di *end points* clinici nel follow-up del paziente. Infine, sono ancora in valutazione, tecniche di biologia molecolare per la determinazione di cellule circolanti che esprimono il mRNA di PSA e PSMA.

16.6 Terapia radiante

Gli indirizzi futuri della radioterapia comprendono la radioterapia a modulazione di intensità, l'adroterapia, l'utilizzo di frazionamenti non convenzionali e la radioterapia guidata da immagini funzionali.

La radioterapia a modulazione di intensità (IMRT) sta entrando con decisione nello scenario clinico del trattamento del cancro prostatico. La IMRT è una tecnica conformazionale che permette, attraverso la modulazione dell'intensità della dose erogata, di minimizzare ulteriormente l'irradiazione ai tessuti sani e di somministrare selettivamente dosi diverse all'interno del volume bersaglio. Tutto ciò è anche reso possibile da una sofisticata pianificazione terapeutica virtuale in grado di scegliere il trattamento più appropria-

to per il paziente oggetto di irradiazione.

L'adroterapia è la radioterapia praticata con particelle costituite da “quark” come protoni, neutroni e ioni. È attualmente ancora considerata una tecnica sperimentale, anche se l'esperienza clinica americana con protoni ha mostrato interessanti risultati. Le ragioni che sostengono l'uso dei protoni nel trattamento di questi tumori sono essenzialmente di tipo fisico. Tali particelle hanno infatti un percorso ben definito, una curva di trasmissione della dose caratterizzata da un picco in profondità e una limitata diffusione laterale: tutte queste caratteristiche consentono una buona focalizzazione della dose anche in bersagli profondi, limitando l'esposizione dei tessuti circostanti.

I frazionamenti non convenzionali, nello specifico l'ipofrazionamento, sono attualmente oggetto di un rinnovato interesse nell'irradiazione del cancro prostatico; si basano sul concetto radiobiologico di radiosensibilità delle cellule tumorali prostatiche, probabilmente simili ai tessuti a lenta proliferazione (alfa/beta basso).

La radioterapia guidata da immagini funzionali. Attualmente iniziano ad essere disponibili diverse tecniche di imaging molecolare e funzionale tumorale. La possibilità di integrare le tradizionali informazioni anatomiche con “mappe tumorali” delle regioni ipossiche, delle regioni ad alto tasso di proliferazione o di ipervascolarizzazione e delle aree in apoptosi, dovrebbe condurre ad un'ottimale pianificazione terapeutica sia della radioterapia conformazionale che della IMRT.

16.7 Terapia ormonale

È stato dimostrato che i farmaci antagonisti dell'LH-RH hanno un effetto ancora più selettivo rispetto ai farmaci agonisti e sono in grado di ottenere una risposta terapeutica più rapida, senza rischio di “*flare up*” della malattia. Gli studi in corso dovrebbero presto definirne meglio il ruolo nel trattamento di prima linea. Dovrebbero inoltre precisare meglio il ruolo della monoterapia con antiandrogeni puri e della combinazione di questi farmaci con gli antiestrogeni che, in due studi preliminari, si sono dimostrati in grado di impedire lo sviluppo della ginecomastia, sicuramente l'effetto collaterale più frequente e fastidioso, senza interferire con l'efficacia del trattamento. Interesse destano anche gli studi in fase adiuvante con terapia ormonale e soprattutto per quanto riguarda i risultati a lungo termine e l'impatto sulla mortalità.

Alcuni studi stanno anche verificando la possibile utilità della chemioterapia in fase neoadiuvante, prima cioè della chirurgia e della radioterapia a scopo definitivo.

16.8 Nuovi farmaci e nuove modalità terapeutiche

Esistono numerose molecole in grado di interferire con tappe fondamentali della cancerogenesi prostatica, come l'angiogenesi e l'invasione delle membrane basali (inibitori dell'angiogenesi, inibitori delle metalloproteasi), che sono attualmente a livello di fase I e II, da soli o in combinazione con i farmaci tradizionali.

Altre molecole sono in grado di inibire le vie di segnale intracellulare, bloccando i recettori per i fattori di crescita o la loro fosforilazione, ovvero bloccando la trascrizione dell'mRNA (oligonucleotidi antisenso). Altri farmaci inibiscono reazioni importanti come la farnesilazione (inibitori della farnesiltransferasi).

Tra i nuovi farmaci, particolare interesse rivestono farmaci inibitori delle chinasi che fosforilano la porzione tirosino-chinasica del recettore per l'EGF o per il VEGF. Alcuni di questi come ZD1839 (Iressa) sono attualmente in fase II. Interessanti anche i farmaci che inibiscono il recettore per l'endotelina di tipo A (atrasentan) che sono attualmente in fase III.

E' di notevole interesse e attualità, inoltre, lo studio di molecole in grado di contrastare l'espressione di fattori di sopravvivenza cellulare, quali bcl-2, survivina e altre IAP (inhibitors of apoptosis proteins), NFkB, mTOR (bersaglio specifico di AKT) e, a tale proposito, sono stati attivati anche in questa neoplasia protocolli clinici di trattamento con l'oligonucleotide antisenso G3139 sviluppato contro bcl-2. Tuttavia, anche in considerazione della ridondanza dei meccanismi messi in atto per proteggere e favorire la sopravvivenza della cellula tumorale, è verosimile che approcci indirizzati ad interferire con una sola molecola di sopravvivenza possano essere inadeguati a contrastare l'insieme dei meccanismi anti-apoptotici e a sensibilizzare a stimoli pro-apoptotici (quali quelli indotti da agenti convenzionali) le neoplasie prostatiche in fase avanzata, caratterizzate da una dinamica evolutiva estremamente rapida e da alterazioni molecolari non assimilabili a quelle presenti nelle fasi più precoci. L'associazione tra molecole che interferiscono a diversi livelli e sui differenti bersagli anti-apoptotici che caratterizzano le diverse fasi della malattia, identificati anche attraverso i nuovi approcci nanotecnologici, potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica realmente innovativa da mettere in atto in un prossimo futuro. Tutte queste ed altre nuove molecole che, intervenendo con diversi meccanismi nelle varie tappe della cancerogenesi prostatica, offrono nuove vie per una terapia mirata, sono state definite "smart drugs". Una recentissima rassegna sintetica sull'argomento conclude affermando che questi nuovi farmaci domineranno i *clinical trials* nei prossimi anni sia in monoterapia ma, più probabil-

mente, in combinazione fra loro e con la chemioterapia e la radioterapia.

Infine, meritano un cenno i tentativi di immunoterapia ed in particolare la vaccinoterapia con cellule dendritiche pulstate in vario modo (per esempio con il PSA di membrana).

17.0 BIBLIOGRAFIA

EPIDEMIOLOGIA

- Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980; 14: 29-43
- Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44: 2-8
- Pavone-Macaluso M. Does family history influence the risk of prostate cancer? In: Murphy G, Khoury S, Chatelain C, Denis L. (Eds). *Third International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer. Diagnosis and Treatment, 1992 pp. 29-31, Paris, SCI*
- Shibata A, Whittemore AS. Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom. *J Natl Cancer I* 2001; 93: 1109-1110

DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING

- Advisory Committee on Cancer Prevention. Position paper. Recommendations on cancer screening in European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1473-1478
- Bartsch G, Horniger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schnitzer D et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2002; 58: 417-424
- Boccardo F, Ciatto S, Martorana G. Italian National Consensus Conference on Prostate Cancer Screening (Florence, May 17, 2003) – Final consensus document. *Int J Biol Markers* 2003; 18(4): 238-240
- Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G. Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1347-1350
- Ciatto S. Screening for prostate cancer by PSA determination: a time for caution. *Int J Biol Markers* 2000;15: 285-287
- Cooper GS, Yuan Z, Jethva RN, Rimm AA. Determination of county-level prostate carcinoma incidence and detection rates with Medicare claims data. *Cancer* 2001; 92: 102-109
- de Koning HJ, Auvinen A, Berenger-Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan JK, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok P, Schroeder F. Large scale randomized prostate cancer screening trias: program performances in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and

- ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002; 97: 237-244
- Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening Decreases Prostate Cancer Death: First Analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. *Prostate* 1999; 38: 83-91
 - Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Crkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325: 740.
 - Melia J and Moss S. Survey of the rate of PSA testing in general practice. *Brit J Cancer* 2001; 85: 656-6657
 - Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998; 9: 1297-1300

SINTOMATOLOGIA, DIAGNOSI E STADIAZIONE

Diagnosi

- Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, Johnston D, Chen M. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000 Jan; 163 (1): 152-7
- Chiou RK, Anderson JC, Peckham JC, et al. Does color Doppler imaging contribute to prostate cancer detection? Preliminary result of a urologist-radiologist collaborative study. *J Urol* 2000; 163 (4): 280 [Abs 1245]
- Devonec M, Fendler JP, Monsallier M, et al. The significance of the prostatic hypoechoic area: results in 226 ultrasonically guided prostatic biopsies. *J Urol* 1990; 143: 316
- Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: Who, how and when? A review. *Eur Urol* 2002; 42: 93-103
- Eskew LA, Bare RL, McCullough DL. Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J Urol* 1997; 157 (1): 199-202. Discussion 202-3
- Esposti PL, Elman A, Norlen H. Complications of transrectal aspiration biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1975; 9: 208-213
- Gore JL, Shariat SE, Miles BJ, Kadmon D, Jiang N, Wheeler TM, Slawin KM. Optimal combinations of systematic sextant and laterally directed biopsies for the detection of prostate cancer. *J Urol* 2001; 165 (5): 1554-9
- Haggman MJ, Macoska JA, Wojno KJ, Oesterling JE. The relationship

between prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer: critical issues. *J Urol* 1997; 158: 12-22

- Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal guided core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989; 142: 71-75
- Levine MA, Ittman M, Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 471
- Loch J, McNeal JL, Stamey TA. Interpretation of bilateral positive biopsies in prostate cancer. *J Urol* 1995; 154 (3): 1078-83
- Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988a; 140: 1340.
- Nasu Y, Saika T, Arata R, et al. The clinical value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound: is it really useful in the diagnosis of prostate cancer? *J Urol* 2000; 163 (4): 280 [Abs 1244].
- Naughton CK, Miller DC, Mager DE, Ornstein DK, Catalona WJ. A prospective randomized trial comparing 6 versus 12 prostate biopsy cores: impact in cancer detection. *J Urol* 2000; 164 (2): 388-92
- Nava L, Montorsi F, Consonni P, et al. Results of a prospective randomized study comparing 6, 12, and 18 transrectal, ultrasound guided, sextant biopsies in patients with elevated PSA, normal DRE and normal prostatic ultrasound. *J Urol* 1997; 157 (Suppl): 59 [Abs 226]
- Norberg M, Egevad L, Holmberg L, Sparen P, Norlen BJ, Bruschi C. The sextant protocol for ultrasound-guided core biopsies of the prostate underestimates the presence of cancer. *Urology* 1997; 50 (4): 562-6
- Presti JC, Chang JJ, Bhargava V, Shinohara K. The optimal systematic prostate biopsy scheme should include 8 rather than 6 biopsy: results of a prospective clinical trial. *J Urol* 2000; 163 (1): 163-6. Discussion 166-7
- Ravery V, Goldblatt L, Royer B, Blanc E, Toublanc M, Boccon-Gibod L. Extensive biopsy protocol improves the detection rate of prostate cancer. *J Urol* 2000; 164 (2): 393-6
- Roerhborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated ultrasound guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 347-352
- Soloway M. Do unto others. Why I would want anesthesia for my prostate biopsy. *Urology* 2003; 62: 973-975
- Stamey TA. Making the most out of six systemic sextant biopsies. *Urology* 1995; 45: 2-12

- Stricker HJ, Ruddock LJ, Wan J: Detection of non palpable prostate cancer. A mathematical and laboratory model. *Brit J Urol* 1993; 71: 43
- Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, et al. Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* 1991; 146: 1308
- Yashi AR, Wojno KJ, Gillespie B, Oesterling JE. A model for the number of cores per prostate biopsy based on patient age and prostate gland volume. *J Urol* 1998; 159 (3): 920-4
- Zlotta AR, Raviv G, Schulman CC. Clinical prognostic criteria for later diagnosis of prostate carcinoma in patients with isolated prostatic intraepithelial neoplasia. *Eur Urol* 1996; 30: 249-255

Stadiazione

- Flanigan RC, McKay TC, Olson M, et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996; 48: 428-432
- Friedman AC, Seidmon EJ, Radecki PD, et al. Relative merits of MRI, transrectal endosonography and CT in diagnosis and staging of carcinoma of prostate. *Urology* 1988; 31: 530-537
- Gerrit J, Jager MD, Johan L., Seversens PhD et al. Prostate Cancer Staging: Should MR imaging be used? A decision analytic Approach. *Radiology* 2000; 215: 445-451
- Kattan, M.W, et al. A preoperative nomogram for disease recurrence following radical prostatectomy for prostate cancer. *J Natl Cancer I* 1998; 90: 766
- Kattan, M.W, et al. Evaluation of a nomogram used to predict the pathological stage of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 528
- Kattan, M.W, et al. Pretreatment nomogram for predicting freedom from recurrence following permanent prostate brachithery in prostate cancer. *Urology* 2001; 58 (3): 393
- Kattan, M.W, et al. Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three-dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3352
- Levran Z, Gonzalez JA, Diokno AC, et al. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostate cancer? *Brit J Urol* 1995; 75 (6): 778-781

- Oesterling J.E., Martin SK, Bergstralh EJ et al. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993; 269: 57-60
- Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A Multi-Institutional Update. *JAMA* 1997; 277 (18); 1445-5
- Partin, A.V, et al. Contemporary update of prostate staging nomograms (Partin Tables) for the new millenium. *Urology* 2001; 58: 843
- Rees MA, McHugh TA, Dorr RP, et al. Assessment of the utility of bone scan, CT scan and lymph node dissection in staging of patients with newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1995; 53: 352A
- Seema S, Sonnad PHD, Curtis P, Langlotz MD. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of Technologic Change. *Acad Radiol* 2001; 8: 149-157

ANATOMIA PATOLOGICA

- Atlas of Tumor Pathology Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra an Penis by R.H. Young J.R Srigley, M.B. Amin, T.M. Ulbright, A. Cubilla AFIP Washington D.C. 2000
- Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, Montironi R, Mostofi FK et al. Prostate Tissue Factors. In: Murphy G, Denis L, Khoury S, Partin A and Denis L (Eds), 2000 Prostate Cancer. *Second International Consultation on Prostate Cancer, Co-Sponsored by WHO and UICC, June 27-29, 1999, Plymbridge Distributors Ltd, Paris*
- Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond EH, Amin MB, Cohen M, Crawford D et al. Prognostic factors in prostate cancer. Collage of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 995-1000
- Bostwick DG, Montironi R Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. *Virchows Arch* 1997; 430: 1-16
- Epstein JI, Yang XJ. Prostate Biopsy Interpretation. Third Edition. Lippincott Williams and Wilkins, New York 2002
- Hoedemaeker RF, Vis AN, Van der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Technique* 2000; 51. 423-429
- Kunz G, Epstein JI: Should each core with prostate cancer be assigned a separate Gleason score? *Hum Pathol* 2003; 34: 911-914

- Mazzucchelli R, Santinelli A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 2002; 68: 209-215
- Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, Bostwick DG, Krongrad A. Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease. *Virch Arch* 2000; 436: 297-304
- Oliai BR, Kahane H, Epstein JI. Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate? an immunohistochemical study using high molecular weight cytokeratin (clone 34betaE12) antibody. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1151-1160
- Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1161-1168
- Sobin LH, Wittekind C (Eds.) *TNM Classification of Malignant Tumours: International Union Against Cancer*. Wiley-Liss, New York, 2002
- Srigley JR, Amin MB, Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond EH for the members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for of the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. A basis for checklists. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 1034-1039
- UICC TNM Classificazione dei tumori maligni. *Sesta Edizione Raffaello Cortina Editore Milano* 2002, pp. 188-191
- Yang XJ, Lecksell K, Potter SR, Epstein JI. Significance of small foci of Gleason score 7 or greater prostate cancer on needle biopsy. *Urol* 1999; 54: 528-532

Caratterizzazione Biologica

- De Marzo AM, Nelson WG, Isaacs WB, Epstein JI. Pathologic and molecular aspects of prostate cancer. *Lancet* 2003; 361: 955-964
- De Marzo AM, Putzi MJ, Nelson WG. New concepts in the pathology of prostatic epithelial carcinogenesis. *Urology* 2001; 57: 103-114
- Hamdy FC. Prognostic and predictive factors in prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2001; 27: 143-151

ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO

- Bassler TJ Jr et al. Most prostate cancers missed by raising the upper limit of normal prostate specific antigen for men in their sixties are clinically significant. *Urology* 1998; 52 (6): 1064-9

- Borer JG et al. Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific. *J Urol* 1998; 159(2): 444-8
- Brawer MK et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1476-80
- Djavan B. et al. Complexed prostate specific antigen, complexed prostate specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter european trial. *Urology* 2002; 60 (Suppl 4A): 4-9
- Djavan B. et al. Prostate specific antigen density of the transition zone for early detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 160 (2): 411-8
- Djavan B. et al. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/ml. *Urology* 1999; 54 (3): 517-22
- Djavan B. et al. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology* 1999; 54 (5): 846-52
- Eastham et al. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289 (20): 2695-700
- Hoffman RM et al. Using multiple cutpoints for the free-to-total prostate specific antigen ratio improves the accuracy of prostate cancer detection. *Prostate* 2001; 52: 150-8
- Hoffman RM et al. Using the free-to-total prostate specific antigen ratio to detect prostate cancer in men with nonspecific elevations of prostate-specific antigen levels. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 739-48
- Horninger W. et al. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per millilitre. *Urology* 2002; 60 (Suppl 4 A): 31-5
- Jung K. et al. Receiver-Operating Characteristic as a tool for evaluating the diagnostic performance of prostate-specific antigen and its molecular forms-what has to be considered? *Prostate* 2001; 46: 307-10
- Kirollos MM. et al. Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate-specific antigen and age. *J Urol* 1997; 58 (1): 143-5

- Oesterling et al. Serum prostate specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges. *JAMA* 1993; 18: 270 (7): 860-4
- Okihara K. et al. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 2017-24
- Selley S et al. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 1997; 1 (2): 1-96
- Stamey TA. Examination of the 3 molecular forms of serum prostate specific antigen for distinguishing negative from positive biopsy: relationship to transition zone volume. *J Urol* 2000; 163: 119-26
- Taneja SS. et al. Volume-specific cut-offs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology* 2001; 58 (2): 222-7
- Veltri RW. Impact of age on total and complexed prostate-specific antigen cutoffs in a contemporary referral series of men with prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (Suppl 4 A): 47-52
- Yan Y. Intraindividual variation of prostate specific antigen measurement and implications for early detection of prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 776-80

FATTORI PROGNOSTICI

- Berry WR, Laszlo J, Cox E, et al. Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 44: 763-775
- Boccardo F., Pagani L., Calabria C., et al. Prostate cancer: biological and clinical parameters influencing disease progression. *Adv Clin Oncol* 1991; 3: 405-422
- Bostwick D.G. Gleason grading of prostatic needle biopsies: correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 796-80
- EORTC-GU Group. Data on file, 1995
- Fitzgibbons PL, Page DL, Weaver D, Thor AD, Allred DC, Clark GM, Ruby SG, O'Malley F, Simpson JF, Connolly JL, Hayes DF, Edge SB, Lichter A, Schnitt SJ. Prognostic factors in breast cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124 (7): 966-78
- Logothetis CJ, Hoosein NM., Hsieh JT. The clinical and biological study of androgen independent prostate cancer (AI PCa). *Semin Oncol*

1994.; 21 (5): 620-629

- Matzkin H, Perito PE, Soloway MS. Prognostic factors in metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993; 72: 3788-3792
- Montironi R. Prognostic factors in prostate cancer. *Brit Med J* 2001; 322: 378-9
- Rubagotti A, Perrotta A, Pace M, et al. Identificazione di diversi sottogruppi prognostici nei pazienti affetti da carcinoma prostatico allo stadio C. *FORUM Trends Exp Clin Med* 1995; 53 (Suppl. 2): 30-31
- Van den Ouden D, Tribukait B, Blom JHM, Fossa DS, Kurth KH, ten Kate FJW, Heiden T, Wang N, Schröder FH. Deoxyribonucleic acid ploidy of core biopsies and metastatic lymph nodes of prostate cancer patients: impact on time to progression. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group. *J Urol* 1993; 150: 400-406

TERAPIA CHIRURGICA

- Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F, and the Working Group on Oncological Urology: EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 97-101
- Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol* 1999; 35: 492-495
- Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160: 2428-2434
- Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990; 66: 1927-1932
- Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol* 1994; 152: 1721-1729
- Graverson PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen year follow-up. *Urology* 1990; 36: 493-498
- Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J*

Urol 2003, 169: 517-523

- Holmberg L. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *New Engl J Med* 2002; 347: 781-789
- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler MT, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528-534
- Hussain M, Smith DC, El-Rayes BF, Du W, Vaishampayan U, Fontana J, Sakr W, Wood D. Neoadjuvant docetaxel and estramustine chemotherapy in high-risk/locally advanced prostate cancer. *Urology* 2003; 61: 774-780
- Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995; 154: 1447-1452
- Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988; 140: 1340-1344
- Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406
- Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993; 150: 379-385
- Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Saint F, de La Taille, Cicco A, Vordos D, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA <10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach. *Prostate Cancer P D*, 5 (4): 285-290, 2002
- Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Puras-Baez A. Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxM0 prostate cancer: 5-year results. *J Urol* 2002, 167: 112-116
- Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP, Puras-Baez A. Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in clinical stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol* 1995; 154: 424-428
- Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000; 38: 372-379

- Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995; 153: 1565-1569
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstrahl EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-1857

TERAPIA RADIANTE

- Ash D et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315-321
- ASTRO Consensus Panel. Consensus Statement Guidelines for PSA following Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1042
- Aus. G, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol* 2001; 40: 97-101
- Blasko J et al. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 81-94
- Bolla et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-108
- Brundage M. et al. The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 low or intermediate risk prostate cancer – a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64: 239-250
- Chapman J.D, Bradley J.D., Eary J.F. et al. Molecular (Functional) Imaging for Radiotherapy Applications: an RTOG Symposium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 294-301
- Guidelines on the management of prostate cancer. The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network. British Association of Urological Surgeons. *BJU Inter* 1999; 84: 987-1014
- Horwitz E.M., Hanks G.E. External beam radiation therapy for prostate cancer. *CA-Cancer J Clin* 2000; 50: 349-375
- Hoskin P.J. Palliative radiotherapy for disseminated Disease. In: "Radiotherapy of prostate cancer", Ed: Greco C, Zelefsky MJ, Harwood Academic Publishers 2000; 463-477

- Laverdière J, et al. Beneficial effect of combination hormonal therapy administered prior and following external beam radiation therapy in localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 247-252
- Nag S. et al. American Brachytherapy Society Recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799
- Pan C.C, et al. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1139-1145
- Peschel R.E, et al. PSA based review of adjuvant and salvage radiation therapy vs observation in postoperative prostate cancer patients. *Int J Cancer*; 2000; 90: 29-36
- Pilepich et al. Phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243-1252
- Potters L et al. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2002; 1: 36-41
- Radge H et al. Modern prostate brachithery. *Cancer* 2000; 89: 135-141
- Report on the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. Clinical Practical Guidelines. *AUA Board of Directors, July 1995*
- Roach M. III et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant androgen suppression: RTOG 9413. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1904-1911
- Roach M. III et al. Predicting long-term survival and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG Prostate Cancer Trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47: 617-627
- Sanguineti et al. Radiotherapy after prostatectomy. *Tumori* 2002; 88: 445-452.
- Scardino P.T. et al. The treatment of organ-confined, locally advanced and metastatic prostate cancer. *AUA Office of Education, 2002*
- Scherr D., Swindle P.W. Scardino P. National Comprehensive Cancer Network Guidelines for the Management of Prostate Cancer. *Urology* 2003; 61: 14-24
- Vicini F.A. et al. Defining a Dose-Response Relationship with Radiotherapy for Prostate Cancer: is more really better? *Int J Radiat Oncol Biol*

Phys 2001; 51: 1200-1208

- Vicini F.A. et al. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 111-117
- Villers A. et le Group de Travail SOR. Standards, Options and Recommendations 2001 pour la prise en charge des patients atteints de cancer de la prostate non métastatique: elements de la decision thérapeutique. *Bull Cancer* 2002; 89: 619-634
- Weigel T. et al. Radiotherapy after radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen elevation. *Front Radiat Ther Oncol* 2002; 36: 35-42
- Zelefsky M.J. et al. Predictors of improved outcome for patients with localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3380-3385
- Zelefsky M.J. et al. Tolerance and Early Outcome Results of Postprostatectomy Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39: 327-33

Terapia radiometabolica

- Collins C, Eary JF, Donaldson G, Vernon C, Bush NE, Petersdorf S, et al. Samarium-153-EDTMP in bone metastases of hormone refractory prostate carcinoma: a phase I/II trial. *J Nucl Med* 1993; 34: 1839-1844
- Defermou A, Colamussi P, Giganti M, Cittanti C, Bestagno M, Piffanelli A. A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 788-798
- Graham MC, Scher HI, Liu GB, Yeh SD, Curley T, Daghighian F, et al. Rhenium-186-labeled hydroxyethylidene diphosphonate dosimetry and dosing guidelines for the palliation of skeletal metastases from androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1307-1318
- Kraeber-Bodere F, Campion L, Rousseau C, Bourdin S, Chatal JF, Resche I. Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium 89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1487-1493
- Kucuk NO, Ibis E, Aras G, Baltaci S, Ozalp G, Beduk Y, et al. Palliative analgesic effect of Re-186 HEDP in various cancer patients with bone metastases. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 239-245

- Menda Y, Bushnell DL, Williams RD, Miller S, Thomas MO. Efficacy and safety of repeated samarium-153 lexidronam treatment in a patient with prostate cancer and metastatic bone pain. *Clin Nucl Med* 2000; 25: 698-700
- Turner SL, Gruenewald S, Spry N, Gebiski V, Metastron Users Group. Less pain does equal better quality of life following strontium therapy for metastatic prostate cancer. *Brit J Cancer* 2001; 84: 297-302

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE

Crioterapia

- Bahn DK, Lee F, Torp-Pedersen S, McHugh T, Solomon MH, Lee FT Jr, Brisson L Prostate cancer: transrectal ultrasound guided percutaneous cryoablation. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A662
- Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA. Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology* 1996; 47: 395-401
- Coogan CL, McKiel CF. Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary result after 95 procedures. *J Urol* 1995; 154: 1813-7
- Megalli MR, Gursel EO, Veenema RJ. Closed perineal cryosurgery in prostatic cancer. *Urology*, 1974; 4: 220-3
- Miller RJ, jr Cohen JK, Shuman B, Merlotti LA. Percutaneous transperineal cryosurgery of the prostate as salvage therapy for post radiation recurrence of adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1510
- Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, Rubinsky B, Chang ZH, Baust J. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer* 1993; 72: 1291-9
- Pisters LL, von Eschenbach AC. Cryoablation for prostate cancer. In: "Advances in Urology". Edited by McGuire EJ, Catalona W, Lipshultz L, Bloom D. St Louis: *Mosby-Year Book*, 1995; 8: 97-116
- Shinohara K, Connolly JA, Presti JC Jr, Carroll PR. Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. *J Urol* 1996; 156: 115-21
- Shinohara K, Rhee B, Presti JF jr, Carroll PR. Cryosurgical ablation of prostate cancer: patterns of cancer recurrence. *J Urol* 1997; 158: 2206-10
- Wake RW, Hollabaugh jr RS, Bond KH. Cryosurgical ablation of the prostate for localized adenocarcinoma: a preliminary experience. *J Urol* 1996; 155: 1663-6

HIFU

- A, Chapelon JY. Effect of high-intensity focused ultrasound on malignant cells and tissues. In Merberger M (Ed) “*Applications of newer forms of therapeutic energy in urology*”. Oxford, SIU, Isis Medical Media, 1995: 107-14
- Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate* 1999; 39: 41-46
- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C and Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*, 1999; 161: 156-162
- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Souchon R, Blanc E, Cathignol D, Dubernard JM. Preliminary results of the treatment of 44 patients with localized cancer of the prostate using transrectal focused ultrasound. *Prog Urol*, 1988; 8: 68-77
- Gelet A, Chapelon JY, Desgranchamps F, Leduc A, Guillonneau B, Valancien G. Local control of prostate cancer with HIFU: preliminary results of French multicentric study. *Eur Urol*, 1998: 33 (Suppl 1): 211A, 53
- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abderahim AF, Cathignol D, Dubernard JM. Treatment of prostatic cancer with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol*, 1996; 29: 174-83
- Kaver I, Ware JL, Koontz WW Jr. The effect of hyperthermia on human prostatic carcinoma cell lines: evaluation in vitro. *J Urol*, 1989; 141: 1025-7
- Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res*, 1995; 55: 3346-3351
- Thüroff S, Chaussy C. High intensive focused ultrasound against prostate cancer. An additive tool before hormonal ablation? *Eur Urol*, 1998: 33 (Suppl 1): 213A, 54

RITA

- Schulman CC, Zlotta AR, Rasor JS, Hourriez L, Noel JC, Edwards SD. Transurethral needel ablation (TUNA): safety, feasibility, and toleran-

ce of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1993; 24: 415-9

- Schulman CC, Zlotta AR, Wildchultz T, Noel JC, Silvermann D, Djavan BR, Marberger M. A new modality of treatment of localized prostate cancer: initial experience with radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) through a transperineal ultrasound-guided approach. *Brit J Urol*, 1997; 80 (Suppl 2): A1050, 267

TERAPIA ORMONALE

- Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2000; 42: 481-90
- Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, et al. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2027-38
- Bolla M, Gonzalez D, Warde P et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997; 337: 295-300
- Bubley GJ: Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001; 58: 5-9
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *Natl J Cancer I Monogr* 1998; 165-70
- Byar DP. The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126-30
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG et al. A controlled trial with leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *New Engl J Med* 1989; 321: 419-24
- Denis LJ, Cameiro de Moura JL, Bono A et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial. EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993; 42: 119-30
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 1998; 339: 1036-42
- Granfors T, Modig H, Damber JE et al. Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomised study. *J Urol* 1998; 159: 2030-34
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy

- compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579-82
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated nonmetastatic prostate cancer: results from two multicenter randomised trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998; 51: 389-96
 - Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB et al. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Brit J Urol* 1991; 67: 502-8
 - Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987; 138: 804-6
 - McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. A phase III, multicenter, open-label, randomised study of Abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 756-61
 - Messing EM, Manola J, Sarosdy M et al. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *New Engl J Med* 1999; 341: 1781-88
 - Moinpour CM, Savage MG, Troxel A, et al. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomised therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1537-44
 - Parmar H, Edwards L Phillips RH et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Brit J Urol* 1987; 59: 248-54
 - Patterson SG, Balducci L, Pow-Sang JM. Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer. *Cancer Control* 2002; 9: 315-25
 - Peeling WB. Phase III studies to compare Goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33: 45-52
 - Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1013-21
 - Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1491-98
 - Sandford NL, Searle JW, Kerr JF. Successive waves of apoptosis in the

rat prostate after repeated withdrawal of testosterone stimulation. *Pathology* 1984; 16: 406-10

- See WA, Wirth MP, McLeod DG et al. Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J Urol* 2002; 168: 429-35
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-77
- The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *New Engl J Med* 1984; 311: 1281-6
- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial. *Brit J Urol* 1997; 79: 235-46
- Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. A phase III, multicenter, open-label, randomised study of Abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 1670-4
- Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F et al. Multicenter randomised trial comparing Zoladex with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer: survival update. *Cancer* 1993; 72: 3878-9
- Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447-56
- Van Poppel H: Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the Jury is still out. *Eur Urol* 2001; 39: 10-4
- Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: Final results of a randomised trial. *Urology* 1995; 46: 220-6
- Waymont B, Lynch TH, Dunn JA et al. Phase III randomised study of Zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Brit J Urol* 1992; 69: 614-2

TERAPIA DELLA MALATTIA ORMONOREFRATTARIA

- Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248-1253

- Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer. Rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 166: 2023-2031
- Boccardo F, Granetto C. Chemotherapy in advanced stage prostate cancer: an overview. *FORUM Trends Exp Clin Med* 1996; 6.2 (Suppl. 2): 42-45
- Bublej GJ, Carducci M, Dahut W et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the prostate-specific antigen working group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461-3467
- Catalona WJ. Chemotherapy. In: "Prostate Cancer". Catalona WJ (Ed), New York, Grune and Stratton, 1984, 172-193
- da Silva FC, Reis E, Costa T, et al. Quality of life in patients with prostatic cancer. *Cancer* 1993; 71: 1138-1142
- De Mulder PHM, Schalken JA, Sternberg CN. Treatment options in hormone resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 4): 95-102
- Fossa SD, Aaronson NK, Newling D, et al. Quality of life and treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* 1990; 26: 1133-1136
- Gilligan T, Kantoff P. Chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 2002; 60 (Suppl 3A): 94-100
- Halabi S, Small EJ, Kantoff PW et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232-1237
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2506-13
- Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostatic cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 607-615
- Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007
- Saad F, Gleason DM, Murray R et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468
- Saad F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for the bisphosphonate use and results of a phase III trial with

- zoledronic acid. *Semin Oncol* 2002; 29 (6 Suppl 21): 19-27
- Sabbatini P, Larson S, Kremer AB, et al. The prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 948-957
 - Scher HI, Kell WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-1572
 - Siu LL, Moore MJ. Is there a role for chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer? *Adv Oncol* 1996; 12: 22-29
 - Smaletz O, Scher HI, Small EI et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3972-3982
 - Small E, Vogelzang N. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15: 382-388
 - Small EJ, Carrol PPR. Prostate specific antigen decline after Casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 86: 926-933
 - Smith DC, Pienta KJ. The use of prostate specific antigen as surrogate endpoint in the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1997; 24
 - Smith DC, Vogelzang NJ, Goldberg HL, et al. High-dose cyclophosphamide with granulocyte-macrophage-colony stimulating factor in hormone-refractory prostatic carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 213 (Abs 666)
 - Tannock IF, Osaba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1756-1764
 - Yagoda A. Cytotoxic agents in prostate cancer: an enigma. *Semin Urol* 1988; 4: 311-321

PSA RISING SYNDROME

- American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1041
- Carroll P. Rising PSA after a radical treatment. *Eur Urol* 2001; 40 (suppl 2): 9-16
- Cher ML, Bianco FJ, Lam JS et al. Limited role of radionuclide bone

- scintigraphy in patients with prostate specific antigen elevations after radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1387-1391
- Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH et al. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1155
 - Garzotto M, Wajzman Z. Androgen deprivation with salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: result of 5-year follow-up. *J Urol* 1998; 59: 950-954
 - Gheiler EL, Tefill MV, Tiguert R, et al. Predictors for maximal outcome in patients undergoing salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer. *Urology* 1998; 51:789-795
 - Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL, et al. Intermittent androgen suppression in prostate cancer patients: Rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998; 34:37-41
 - Grossfeld GD, Chaudhary UB, Reese DM, et al. Intermittent androgen deprivation: Update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology* 2001; 58: 240-245
 - Grossfeld GD, Stier DM, Flandes SC et al. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the capSURE database. *J Urol* 1998; 160: 1398-1404
 - Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ et al. The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy. *J Urol* 1989; 141: 873-879
 - Lu-Yao GL, Potosky AL, Albertsen PC et al. Follow-up prostate cancer treatments after radical prostatectomy: a population-based study. *J Natl Cancer I* 1996; 88: 166-173
 - Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1632-1642
 - Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns. *Urology* 1999; 54: 1049-1057
 - Partin AW, Oetserling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358-1368
 - Polascik TJ, Oetserling JE, Partin AW. Prostate specific antigen a decade of discovery- what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306

- Pound CR, Partin AW, Eisenberg MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597
- Roth BJ. Chemotherapy in the prostate cancer patient with asymptomaticserologic progression: premature or overdue? *ASCO 2002 Educational Book*
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-577
- Strum SB, Sholtz MC, McDermed J. Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: Factors predictive of prolonged time of therapy. *Oncologist* 2000; 5: 45-52
- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer-Initial results of the Medical Research Council trial. *Brit J Urol* 1997; 79: 235-246
- Vaidya A, Soloway MS. Salvage radical prostatectomy for radiorecurrent prostate cancer morbidity revisited. *J Urol* 2000; 164: 1998-2001
- Vicini FA, Ziaja EL, Kestin LL, et al. Treatment outcome with adjuvant and salvage irradiation after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 111-117
- Walsh PC, Dewese TL, Eisenberg M: A structured debate: Immediate versus deferred androgen suppression in prostate cancer-Evidence for deferred treatment. *J Urol* 2001; 166: 508-516

FOLLOW-UP

- Boccardo E., Calais Da Silva F., Selvaggi E.P., Debruyne F.M.J. Il ruolo del follow-up nella qualità della vita del paziente con carcinoma prostatico avanzato. *Medico e paziente* 1994; 16 (Suppl.), Edifarm.
- Fossa S.D., Aass N., Opjordsmoen S. Assessment of quality of life in patients with prostate cancer. *Semin Oncol* 1994; 21: 657-661

DIREZIONI FUTURE

Chemioprevenzione

- Scardino P.T. The prevention of prostate cancer-The dilemma continues. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 297-9
- Thompson I.M, Goodman P.J, Tangen C.M. et all. The influence of finasteride on the development of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 215-24

La tomografia ad emissione positronica (PET)

- Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int* 2003; 70: 311-315
- de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ. Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2003; 44: 331-335
- Hain SF, Maisey MN. Positron emission tomography for urological tumours. *BJU Int* 2003; 92: 159-164
- Oyama N, Miller TR, Dehdashti F, Siegel BA, Fischer KC, Michalaski JM, et al. 11C-acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. *J Nucl Med* 2003; 44: 549-555
- Picchio M, Messa C, Bandoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, et al. Value of (11C) coline-positron emission tomography for restaging prostate cancer: a comparison with (18F) fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003; 169: 1337-1340
- Sung J, Espiritu JI, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer. *BJU Int* 2003; 92: 24-27

Antigene Prostatico Specifico

- Sandler HM, DeSilvio ML. Surrogate end points for prostate cancer: what is the prostate-specific antigen telling us? *J Natl Cancer I* 2003; 95: 1352-1353

Nuovi farmaci e nuove modalità terapeutiche

- Shaffer DR, Scher HI. Prostate cancer: a dynamic illness with shifting targets. *Lancet Oncol* 2003; 4: 407-414.
- Van der Poel H.G. Smart drugs in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45: 1-17

