

Linee Guida Nazionali sul Carcinoma della Prostata

Testo a cura di: Prof. Pierfrancesco Bassi
 Dott. Bruno Rusticali

Indice

Presentazione	3
Gruppo di lavoro	5
Introduzione	9
1. Epidemiologia e prevenzione	15
2. Diagnosi	25
3. Biopsia prostatica	43
4. Quali informazioni fornisce l'anatomopatologo	53
5. Come si stadia il tumore della prostata	63
6. Chirurgia	83
7. Radioterapia	105
8. Ormonoterapia	125
9. Studi comparativi nel paziente non metastatico	143
10. Trattamento del carcinoma prostatico avanzato ormono refrattario	149
11. Il trattamento delle metastasi ossee	163
12. Vigile attesa e sorveglianza attiva (Watchful Waiting)	169

Presentazione

La maggior parte dei Registri Tumori rileva, in molti Paesi occidentali, un diffuso aumento di incidenza del carcinoma prostatico (che rappresenta ormai il secondo tumore più frequente nel sesso maschile pari a circa il 13% dei tumori). Il carcinoma della prostata rappresenta, infine, la malattia più frequente dopo i tumori del polmone e del colon, nell'ambito della popolazione maschile ed è il tumore con più alta incidenza negli uomini al di sopra dei 65 anni. La probabilità di sviluppare un tumore della prostata aumenta con l'età. In Italia l'incidenza è di circa 9000 nuovi casi l'anno, alcune casistiche (ad esempio i dati di una ricerca finanziata dalla Unione Europea e pubblicata recentemente su una prestigiosa rivista internazionale) segnalano accanto ad un aumento dell'incidenza, una diminuzione della sopravvivenza, e questo pone con forza l'attenzione sul come migliorare l'efficienza degli accertamenti diagnostici e l'efficacia delle terapie. Quando l'aspettativa di vita era piuttosto bassa, e certo non paragonabile a quella attuale, probabilmente un tumore come quello della prostata, molto associato all'età, avrebbe suscitato per la Sanità pubblica, meno interesse epidemiologico e clinico; attualmente rappresenta invece un tema nel quale l'impegno sul fronte della prevenzione, della precocità della diagnosi e del ricorso alle molteplici possibilità terapeutiche deve essere altissimo.

Il carcinoma della prostata rappresenta inoltre una di quelle patologie per le quali è documentata un'ampia variabilità nella pratica clinica e nell'outcome, che comporta una spesa sanitaria significativa e per le quali accertamenti tempestivi e trattamenti efficaci sono in grado di ridurre la mortalità. Questi aspetti sono alla radice della scelta di elaborare queste raccomandazioni frutto di un'ampia revisione della letteratura internazionale e del contributo di un prestigioso panel di esperti ai quali va il ringraziamento dell'Agenzia e mio personale. L'impegno futuro, ma già in realtà in atto, è quello di avviare una efficace attività di diffusione e di implementazione di queste Linee guida peraltro già presentate alla comunità scientifica nel Congresso nazionale della Società Italiana di Urologia.

Il Direttore dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali
Alessandro Ridolfi

Gruppo di lavoro

Dott. Bruno Rusticali	Coordinatore Linee Guida - ASSR
Prof. Francesco Pagano	Università di Padova Coordinatore scientifico
Prof. Giorgio Arcangeli	Direttore Struttura Complessa di Radioterapia, Istituto Regina Elena, Roma
Dott.ssa Elisabetta Baldi	Unità di Andrologia, Università di Firenze
Prof. Pierfrancesco Bassi	Professore ordinario di urologia UCSC, Policlinico A. Gemelli Roma
Prof. Francesco Boccardo	Professore Ordinario di Oncologia Medica, Università degli studi di Genova
Prof. Aldo Bono	Presidente Società Italiana di Urologia
Prof. Gianni Forti	Dipartimento di Fisiopatologia Clinica, Università di Firenze
Dott. Massimo Gion	Direttore Struttura Complessa di Laboratorio Analisi Chimico, Cliniche Ospedali di Venezia e Mestre
Dott. Manlio Guazzaroni	Dipartimento di Radiologia, Università Tor Vergata, Roma

Dott. Thomas Jefferson	ASSR
Dott.ssa Maria Cristina Locatelli	Oncologia Medica, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano
Prof. Gino Luporini	Presidente FISM, Direttore Struttura Complessa Oncologia Medica, Ospedale San Carlo Borromeo, Milano
Prof. Giuseppe Martorana	Direttore Clinica Urologica Università di Bologna
Prof. Rodolfo Montironi	Professore Ordinario di Anatomia Patologica, Università Politecnica delle Marche
Prof. Roberto Orecchia	Direttore Struttura Complessa di Radioterapia, Istituto Oncologico Europeo, Milano
Dott. Tommaso Prayer-Galletti	Azienda Ospedaliera di Padova, Istituto di Urologia
Dott.ssa Cora Sternberg	Direttore Struttura Complessa di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera San Camillo - Forlanini, Roma
Prof. Filiberto Zattoni	Direttore Cattedra e Divisione Clinicizzata di Urologia, Università degli Studi di Verona
Dott. Massimo Zeuli	ASSR

Referee:

Prof. Ettore Martini

L'Aquila

Prof. Michele Pavone Macaluso

Palermo

Si ringrazia la Dott.ssa Elvira Bianco, Reparto Epidemiologia Clinica e Linee Guida, Istituto Superiore di Sanità - Roma, il Dott. Salvatore De Masi, Sezione di Epidemiologia Azienda USL 6 - Livorno, la Dott.ssa Rosanna Cammarano, Settore Documentazione Istituto Superiore di Sanità - Roma, per aver impostato le strategie di ricerca relative ai quesiti clinici affrontati dalla linea guida e aver organizzato e condotto l'addestramento dei panelisti finalizzato all'estrazione dei dati dagli articoli presi in esame.

Segreteria organizzativa:

Chiara Giuliano ASSR

Grafica:

Dario Fella ASSR

Introduzione

Descrizione del contesto

La definizione maggiormente citata di Linea Guida, ripresa nel Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG), afferma che **"le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico di revisione della letteratura allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche"**. Questa linea guida non va confusa con altri strumenti proposti per migliorare la pratica clinica, come i protocolli, generalmente usati in contesti di ricerca e maggiormente vincolanti, o i percorsi diagnostico-terapeutici, che dovrebbero rappresentare la traduzione operativa delle linee guida in una specifica struttura assistenziale.

Questo documento non rappresenta infatti una direttiva che ciascun medico è vincolato ad applicare ad ogni paziente, ma è piuttosto una guida elaborata da esperti di diverse discipline sulla base delle migliori prove scientifiche esistenti, in grado di esplicitare i benefici ed i rischi di possibili alternative, lasciando agli operatori ed alle preferenze dei pazienti, opportunamente informati, la responsabilità delle decisioni. L'obiettivo è quindi di proporre uno strumento che

promuova una maggiore chiarezza nei rapporti tra servizi, operatori e pazienti.

Esplicitazione delle criticità

La stesura di questo documento ha come fine la razionalizzazione dell'assistenza non solo incrementandone l'efficienza, ma l'efficacia, l'appropriatezza e l'equità.

Ci si propone infatti di fornire uno strumento da utilizzare come base per operare decisioni di politica sanitaria sulle priorità e nell'organizzazione dei servizi, con particolare riferimento ad **interventi che mirino al contenimento della spesa sanitaria senza inficiare qualità ed equità dell'assistenza.**

Altro aspetto, non secondario, è quello della condivisione delle scelte diagnostico-terapeutiche tra i diversi operatori sanitari ed il riconoscimento del loro ruolo nell'attività di implementazione dei cambiamenti laddove necessari.

METODOLOGIA:

Costituzione del gruppo di lavoro

Nella redazione di queste linee guida si è scelto di coinvolgere un gruppo di lavoro multidisciplinare di esperti riconosciuti, anche in rappresentanza delle principali società scientifiche di competenza, che fossero responsabili della produzione di raccomandazioni per la pratica clinica ivi riportate.

Ciò si è reso necessario al fine di garantire una valutazione dei benefici e degli effetti avversi degli interventi da parte di professionalità e punti di osservazione e valutazione diversi, oltre ad una più corretta integrazione della dimensione organizzativa, gestionale, ed economica.

DEFINIZIONE DELL'OBIETTIVO DELLA LINEA GUIDA E DEL CAMPO DI APPLICAZIONE

Obiettivi:

- Individuare evidenze scientifiche utili per definire il ruolo delle procedure diagnostico-terapeutiche in pazienti con carcinoma prostatico sospetto o conclamato
- Sviluppare raccomandazioni per i clinici, da usare come guida, per l'uso di tali procedure

Elaborazione delle raccomandazioni

Si è scelto di utilizzare per queste linee guida uno schema italiano sviluppato dal Centro per la valutazione della efficacia della assistenza sanitaria (CeVEAS) di Modena ed adottato nel Manuale Metodologico del Programma Nazionale Linee Guida "Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" (www.pnlg.it) sviluppato dalla ASSR in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità.

Tale schema prevede un "grading" in base al quale la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura può dipendere da diversi fattori tra cui la qualità delle prove scientifiche a favore o contro, il peso assistenziale dello specifico problema, i costi, l'accettabilità e la praticabilità dell'intervento.

La classificazione di una raccomandazione secondo la gradazione A, B, C, D, E non rispecchia solo la qualità metodologica delle prove disponibili. Ci possono essere casi, infatti, in cui anche in presenza di una prova di efficacia di tipo I la raccomandazione sarà di tipo B, o anche C, qualora esista una reale incertezza sulla fattibilità e impatto della procedura.

Analogamente, in alcuni casi selezionati, può essere presente una raccomandazione di grado "A" pur in assenza di pro-

ve di tipo I o II, in particolare quando il contenuto della raccomandazione riguarda questioni non affrontate con disegni di studio randomizzati.

LIVELLI DELLE PROVE	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica ("serie di casi") senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Tabella I: Livelli delle prove e Forza delle raccomandazioni, da PNLG - Manuale Metodologico

Questo schema differenzia infatti chiaramente il livello di prova dalla forza delle raccomandazioni cercando di utilizzare le due dimensioni in modo relativamente indipendente pur nell'ambito della massima trasparenza.

Realizzazione del processo di consenso

Il gruppo di lavoro ha operato sulla base dell'analisi delle principali linee guida esistenti sull'argomento e della letteratura identificata attraverso le banche dati:

- Medline,
- EMBASE,
- Cochrane Library,
- Health Technology Assessment (HTA).

La ricerca sistematica delle fonti è aggiornata al dicembre 2005.

La strategia di ricerca ed i risultati conseguiti sono disponibili sul sito <http://www.assr.it/plg.htm>

Attraverso incontri multidisciplinari dedicati ai singoli argomenti affrontati sono state identificate e concordate le raccomandazioni principali dopo aver esaminato il contenuto delle principali linee guida, gli studi più rilevanti e dopo aver discusso l'esperienza personale dei componenti del gruppo di lavoro e le ipotizzate implicazioni organizzative delle diverse raccomandazioni.

Stesura linee guida

Una volta raccolte e valutate le prove il gruppo di lavoro ha provveduto ad una prima stesura della linea guida e delle raccomandazioni. Questa bozza è stata fatta circolare tra tutti coloro che hanno contribuito al progetto per eventuali commenti.

La bozza semidefinitiva è stata quindi sottoposta al parere di referee esterni:

Prof. Michele Pavone Macaluso- Palermo

Prof. Ettore Martini-L'Aquila

Il testo è stato quindi rivisto e modificato sulla base dei commenti ricevuti. Problemi e opinioni ulteriori sono stati

esaminati durante l'ultima riunione plenaria del gruppo di lavoro.

Infine, si è cercato di presentare tale documento in una forma sintetica e il più possibile schematica che ne renda facile e rapida la consultazione.

1. Epidemiologia e prevenzione

Qual'è la dimensione epidemiologica del tumore della prostata?

Il tumore della prostata è la seconda causa di mortalità per neoplasia negli uomini ed in Canada è la patologia tumorale più diagnosticata, con 16.100 nuovi casi e 4.300 morti nel corso del 1998. Il tumore della prostata è una malattia complessa nella quale età, gruppo etnico e anamnesi familiare comportano notevoli variazioni del rischio di insorgenza.

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 dell'1,2%. Da oltre un decennio, negli USA, in Canada e 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. La mortalità non è aumentata in uguale misu-

ra, anche se il carcinoma prostatico rimane pur sempre la seconda causa di morte per malattia neoplastica fra i maschi negli Stati Uniti. La discrepanza tra l'aumento dell'incidenza e la sostanziale stabilità della mortalità perdura da oltre un decennio dopo il picco di incidenza e suggerisce che buona parte dei carcinomi prostatici sia di fatto sovradiagnosticata e destinata, in assenza di screening, a non manifestarsi clinicamente nella vita (carcinoma "latente"). É, infatti, ben documentata, l'esistenza di una prevalenza autopatica di oltre il 30% di carcinomi "latenti" in maschi aventi più di 50 anni d'età.

Obiettivo di questo capitolo è di fornire indicazioni sui fattori patogenetici ereditari ed ambientali e sull'eventuale opportunità di sottoporre una popolazione selezionata ad eventuali interventi di prevenzione primaria o secondaria.

Il tumore della prostata è ereditario?

La classificazione genetica delle neoplasie della prostata comprende fundamentalmente due forme: sporadiche e familiari.

Si definiscono sporadici quei casi di tumori prostatici che si presentano in assenza di trasmissione genetica diretta (non si rileva quindi una maggior frequenza di casi nella stessa famiglia) e sono quindi probabilmente dovuti ad una mutazione genetica spontanea.

Le forme familiari ed ereditarie comportano un aumento di rischio con più casi nell'ambito della stessa famiglia. Generalmente però la eziologia di forme familiari comporta comunque l'esposizione ad una serie di co-fattori (ad esempio ambientali o dietetici) oltre che ad una alterazione genetica.

Si definiscono ereditarie quelle forme che insorgono in due membri della stessa famiglia prima del compimento del

55esimo anno di età, oppure in più di tre componenti della stessa famiglia nel corso di tre generazioni.

Circa un caso di carcinoma della prostata su 4 ha una anamnesi familiare positiva, ma in meno del 10% dei casi si tratta realmente di una forma ereditaria. In generale il rischio aumenta all'aumentare del numero dei familiari affetti.

Quali fattori influenzano lo sviluppo del tumore della prostata?

È stato ipotizzato il coinvolgimento di diversi fattori ambientali nella patogenesi del carcinoma della prostata. Le evidenze non sono però univoche.

Il fumo di sigaretta (specie se superiore a 26 sigarette/die) ed il colesterolo superiore a 200 mg/dl sono probabilmente responsabili di un modesto ma significativo aumento di rischio relativo di 1,31 (1,13-1,52) e 1,02 (1,00-1,04) rispettivamente¹.

IV

È possibile prevenire lo sviluppo del tumore della prostata?

Un trial randomizzato, che ha valutato l'effetto di supplementi di beta-caroteni nella dieta di oltre 22.000 medici americani, non ha evidenziato una diminuzione di rischio dopo 13 anni, eccetto forse in soggetti con IMC elevato².

Un altro trial con casistica altrettanto significativa (oltre 27.000 soggetti), attualmente in corso in Finlandia, che valuta l'effetto dell'assunzione di calcio, fosforo, fruttosio e proteine animali sul rischio di insorgenza del carcinoma della prostata, ha osservato una modesta diminuzione del rischio (rischio relativo 0,6, IC 95% 0,3-1,0) solo in uomini che avevano bassi livelli di calcio e fosforo all'arruolamento.

Sembra inoltre che un elevato livello circolante dell'insulin-like growth factor (IGF-1), così come l'assenza di licopene nella dieta (un metabolita che si trova nei pomodori cotti),

possano aumentare l'incidenza di carcinoma prostatico, ma le conclusioni devono essere confermate da studi con casistica più numerosa e disegno più adeguato³.

Segnaliamo un rapporto divulgativo del protocollo dello studio SELECT finanziato dal National Cancer Institute statunitense (Klein E A. Selenium and vitamin E cancer prevention trial. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1031:234-41). Sulla base di precedenti osservazioni provenienti da stratificazioni e sub-analisi di dati di precedenti studi randomizzati sull'effetto di selenio e/o vitamina E sulla incidenza del carcinoma della prostata, SELECT ha assegnato casualmente 32.400 maschi adulti a 4 bracci (selenio e placebo, vitamina E e placebo, selenio e vitamina E, placebo e placebo) per valutare l'effetto dei supplementi singoli o in associazione su incidenza e mortalità del carcinoma della prostata e di altri tumori. I risultati ad interim saranno pubblicati prima della fine prevista del trial (2013).

Uno studio randomizzato di chemioprevenzione con Finasteride ha analizzato le abitudini alimentari dei partecipanti osservando la possibilità di una interazione fra i diversi supplementi alimentari contenenti antiossidanti. L'analisi dei dati (ottenuti mediante questionario da 15.387 degli oltre 18.000 partecipanti) è ancora in corso⁴.

In conclusione, le evidenze della letteratura internazionale fanno intravedere la possibilità di complessi meccanismi interattivi fra genetica, fattori ambientali e di comportamento. Il preciso ruolo di ciascuno di questi fattori al momento non è ancora stato chiarito.

Il panel raccomanda che non vengano attuati cambiamenti di comportamento e stile di vita al di fuori di quelli generali attinenti all'astinenza dal fumo ed allo svolgimento di regolare esercizio fisico.

PREVENZIONE

È necessario ed utile lo screening del tumore prostatico?

Lo scopo della attuazione dello screening è quello di diminuire la mortalità attraverso la diagnosi precoce di carcinomi nei primi stadi evolutivi. Affinché lo screening di popolazione si possa attuare in maniera efficace, qualsiasi programma deve ottemperare a regole prestabilite: deve essere disponibile un test di screening semplice, preciso, sicuro, validato e accettabile per la popolazione; deve essere disponibile un trattamento efficace per coloro che risultino positivi ad un'identificazione precoce con chiare evidenze di beneficio negli outcome (esiti) in caso di diagnosi precoce; i benefici del programma di screening devono essere maggiori degli effetti collaterali psicologici e fisici del test, delle procedure diagnostiche e del trattamento; infine, il rapporto costo-opportunità del programma di screening deve essere accettabile nel contesto della spesa sanitaria totale.

Efficacia

Vi sono due strumenti diagnostici potenzialmente applicabili a tutta la popolazione maschile:

- 1) l'esame digitale del retto, con palpazione dell'aspetto posteriore della prostata attraverso la parete anteriore del retto alla ricerca di noduli o irregolarità della ghiandola.
- 2) la misurazione del livello ematico di PSA (o prostate-specific antigen), una glicoproteina prodotta dalle cellule epiteliali della prostata.

Tre trials randomizzati sono stati disegnati allo scopo di valutare l'impatto dello screening sulla mortalità, uno pubblicato e due in corso di svolgimento.

L'unico trial finora pubblicato, condotto nella regione del Quebec in Canada, è quello di Labrie et al. Il trial, cominciato nel 1988 e conclusosi nel 1996, ha visto la assegnazione casuale di 46.193 uomini di età comprese fra i 45 e gli 80 anni a due bracci. Gli uomini assegnati al braccio di inter-

vento sono stati sottoposti ad esame rettale e stima del tasso di PSA (con una soglia decisionale di 3,0 ng/ml). Data una bassissima accettazione dell'offerta di screening (23% del gruppo invitato e 6,5% del gruppo non invitato) la conclusione degli autori (una riduzione del 69% della mortalità nel braccio di intervento) ottenuta mediante l'analisi congiunta dei dati di tutti i soggetti arruolati, non è attendibile. Infatti una rianalisi sulla base di aggregazione dei dati secondo il principio dell'intention-to-treat ha evidenziato una mancanza di potenza statistica dei dati, e comunque la certezza di un bias di selezione nei dati rende la loro interpretazione impossibile^{5,6}.

I due trial in corso (con più di 70.000 partecipanti) sono:

- Lo studio Prostate, Lung, Colorectal, and Ovary (PLCO) finanziato dal National Cancer Institute negli Stati Uniti (denominatore 74.000 uomini di età compresa fra i 60 ed i 74 anni) valuta gli effetti dello screening mediante esame rettale e PSA.
- Lo studio European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) (denominatore 190.000 uomini di età compresa fra i 50 ed i 75 anni) valuta gli effetti dello screening mediante esame rettale, PSA ed ecografia transrettale (dal 1998 solo PSA con soglia decisionale di 3,0 ng/ml).

Una revisione sistematica (Harris et al.^{6,7}) conclude che l'efficacia ed i benefici dello screening sono al momento di difficile quantificazione. La revisione ha anche identificato alcune evidenze di danno del processo di screening, quali ansia e sintomi psicofisici (febbre) soprattutto in coloro che risultano positivi, ed eventi avversi (disfunzione erettile e problemi urinari) dovuti al trattamento dei carcinomi identificati. Sebbene la revisione di Harris et al. sia criticabile poiché gli autori hanno interrogato due sole banche dati (MEDLINE e Cochrane Library), l'ampio spettro di disegni di studio inclusi nella revisione (dagli RCT ai disegni ecologici) e la cura nella valutazione metodologica degli studi

inclusi rendono le conclusioni credibili. La prossima pubblicazione di una revisione Cochrane dovrebbe aggiungere un'altra autorevole prospettiva alla questione.

Vista l'assenza di dati di efficacia sulla mortalità e la possibile presenza di prove di danno dello screening di popolazione, il panel raccomanda che questo non venga introdotto prima della pubblicazione dei risultati dei trial randomizzati in corso⁷⁻⁹.

I

E

Screening genetico

Non molto è ancora noto circa la oncogenetica del carcinoma della prostata. Gli oncogeni probabilmente implicati sono in parte stati identificati, ma il ruolo di ciascuno non è ancora stato chiarito:

- L'espressione delle proteine codificate dagli oncogeni Bcl-2 (B cell leukemia/lymphoma-2) e p53 sembra giocare un ruolo come indicatore prognostico indipendente per quanto riguarda la sopravvivenza libera da recidiva dopo trattamento radicale.
- Mutazioni geniche del gene Hereditary Prostate Cancer 1 (HPC1) causano una minoranza di casi di carcinoma prostatico familiare, ma sembrano essere importanti solo in famiglie Afro-Americane ed in famiglie con almeno quattro casi.

Studi futuri con maggior casistica potrebbero identificare ulteriori geni associati con lo sviluppo e la progressione del carcinoma della prostata, ma la complessità delle interazioni fra fattori ambientali e genetici renderà probabilmente la ricerca piuttosto ardua.

In ogni caso i test genetici per la valutazione della possibile trasmissione ereditaria del carcinoma della prostata e la conseguente quantificazione del rischio non possono prescindere da aspetti di privacy, ansia personale e possibile impatto sulle famiglie. Va inoltre considerato che la possibilità di predire l'insorgenza di un tumore apre le porte alla discussione su quali azioni intraprendere in caso di positività.

La disponibilità di nuove capacità predittive renderà quindi assolutamente necessaria in un prossimo futuro una regolamentazione chiara ed equa dei tests, che attualmente dovrebbero essere disponibili solo nel contesto di sperimentazioni cliniche.

II

B

Il Panel raccomanda che qualsiasi iniziativa di diagnosi e/o predizione del rischio della malattia su base genetica non venga intrapresa se non in seno a sperimentazioni cliniche, preceduta da minuzioso counselling e dopo una attenta valutazione delle ripercussioni sul nucleo familiare¹⁰.

Chemioprevenzione: è efficace?

Il razionale della chemioprevenzione si basa sulla somministrazione di antiandrogeni alla popolazione maschile con età superiore ai 50 anni allo scopo di diminuire incidenza e mortalità per tumore alla prostata.

Un trial con casistica numerosa (18.882 uomini), che ha valutato l'impatto preventivo della assunzione giornaliera dell'anti-androgeno finasteride ha osservato a 7 anni di followup una riduzione di tumori alla prostata del 24.8%. Nel braccio dello studio che include i pazienti trattati si è però osservato un aumento del 5% dei tumori della prostata con un grading più elevato. Analisi successive hanno concluso che quest'incremento delle neoplasie indifferenziate è verosimilmente dovuto alla riduzione volumetrica della ghiandola prostatica in corso di trattamento con finasteride¹².

II

E

L'aumento dell'incidenza di forme biologicamente più aggressive e naturalmente la maggiore incidenza di effetti avversi sulla funzione sessuale nel braccio sperimentale, oltre che al costo potenziale, rende problematica l'attuazione di questo tipo di prevenzione; in ogni caso, nonostante alcuni bias statistici, le conclusioni del trial sembrano credibili.

Bibliografia

1. Coughlin SS, Neaton JD, Sengupta A. *Cigarette smoking as a predictor of death from prostate cancer in 348,874 men screened for the Multiple Risk Factor Intervention Trial*. American Journal of Epidemiology 1996; 143(10):1002-6.
2. Cook NR, Le IM, Manson JE, et al. *Effects of beta-carotene supplementation on cancer incidence by baseline characteristics in the Physicians' Health Study* (United States). Cancer Causes & Control 2000; 11(7): 617-26.
3. Mucci LA, Tamimi R, Lagiou P, et al. *Are dietary influences on the risk of prostate cancer mediated through the insulin-like growth factor system?* BJU International 2001; 87(9):814-20.
4. Neuhaus ML, Kristal AR, Patterson RE, et al. *Dietary supplement use in the Prostate Cancer Prevention Trial: implications for prevention trials*. Nutrition & Cancer 2001; 39(1):12-8.
5. 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.
6. Harris R, Lohr K N, Beck R, et al. *Screening for prostate cancer*. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2002 Rockville, MD;145. - Per la rianalisi dei dati di Labrie.
7. Harris R, Lohr K N, Beck R, et al. *Screening for prostate cancer*. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ); 2002 Rockville, MD:145.
8. Selley S, Donovan J, Faulkner A, et al. *Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer*. Health Technology Assessment 1997; VL:1(2):1-96.

9. Ilic D, Green S, O'Connor D, Wilt T. *Screening for prostatic cancer*. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 2.
10. Noorani ZH, McGahan L. *Predictive genetic testing for breast and prostate cancer*. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHT) gennaio 1999.
11. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. *The influence of finasteride on the development of prostate cancer*. New England Journal of Medicine 2003; 349(3):215-24.
12. P.A. Abrahamsson, P. Teillac. *The Prostate Cancer Prevention Trial and its implications for clinical practice: a European Consensus*. Eur.Urol. 2006;(5):640-646.

2. Diagnosi

COME SI FA DIAGNOSI DI TUMORE DELLA PROSTATA

La diagnosi di carcinoma prostatico si può porre solo in base ad un esame istologico di materiale proveniente da reperti operatori e/o biotici o in base ad un esame citologico su materiale citoaspirato.

I

A

Le indicazioni all'esecuzione di una biopsia prostatica si sono progressivamente modificate nel tempo. Negli anni '70 la presenza di un nodulo prostatico palpabile al reperto rettale era la principale indicazione alla biopsia. Dalla metà degli anni '80 la progressiva diffusione dell'utilizzo del PSA e dei suoi derivati (PSA corretto per età, PSA density, PSA libero, rapporto PSA libero/totale, PSA velocity, PSA complessato) ha fatto sì che la più frequente indicazione all'esecuzione di una biopsia sia un PSA "anormale". Nel corso degli ultimi 20 anni si sono modificate le modalità di raccolta ed analisi dei campioni sierologici, la tecnologia delle apparecchiature ecografiche, le modalità di esecuzione delle biopsie ecoguidate e le modalità di raccolta e preparazione dei frustoli biotici. In particolare l'utilizzo degli schemi biotici che, nel corso degli anni, hanno incluso un numero sempre maggiore di prelievi per ogni singola seduta biotica, ha portato, indipendentemente dagli altri parametri, ad una progressiva riduzione dei falsi negativi e di conseguenza ad un incremento delle diagnosi di carcinoma prostatico.

Attualmente le indagini utilizzate per porre una indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica sono principalmente

- Dosaggio del PSA
- Esplorazione digito-rettale (DRE)
- Ecografia trans-rettale (TRUS)

Dosaggio del PSA

Il PSA, una glicoproteina prodotta principalmente dal tessuto prostatico, può essere considerato l'unico marcatore da utilizzare routinariamente nei pazienti con patologia prostatica¹⁴.

III

Il PSA può essere elevato in circolo non solo in presenza di patologia maligna della prostata^{15,16,17}, ma anche in caso di patologia benigna (ipertrofia prostatica, prostatiti acute, infarto prostatico, ritenzione urinaria), nonché dopo l'esecuzione di alcune manovre diagnostiche, quali la cistoscopia o la biopsia prostatica¹⁸ (in quest'ultimo caso, incrementi fino a 50 volte, con lento ritorno ai valori pre-biopsia in 30-60 giorni). L'effetto dell'esplorazione rettale sembra limitato^{18,19} e comunque ristretto ai casi con PSA >10 ng/ml.

I

A

Quando tuttavia si vogliano valutare le variazioni del PSA indotte da un determinato trattamento è raccomandabile eseguire il prelievo per il PSA prima dell'esplorazione rettale o di un'ecografia prostatica transrettale o manovre strumentali sul retto-colon (rettoscopia o colonscopia) per non compromettere la corretta valutazione di tali variazioni¹¹. Occorre inoltre attendere un periodo di almeno 4 settimane dopo l'esecuzione di una biopsia prostatica per poter ritenere valido il valore dei livelli sierici di PSA^{9,18}.

Per contro, i livelli di PSA possono diminuire in circolo in seguito all'impiego di alcuni farmaci quali la Finasteride o la Dutasteride, che determina decrementi fino al 50%²⁰ si tratta di un inibitore della 5 α -reduttasi che viene sempre

più frequentemente utilizzato nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna: considerata la prevalenza del cancro prostatico nella popolazione affetta da ipertrofia prostatica, un abbassamento dei livelli di PSA indotto farmacologicamente può compromettere l'utilità diagnostica del marcatore in caso di presenza di neoplasia maligna, rendendo pertanto consigliabile l'esecuzione di un prelievo basale per il dosaggio del PSA prima dell'inizio del trattamento, con successivo monitoraggio semestrale ed esecuzione di un approfondimento diagnostico ulteriore nel caso non si osservino decrementi del PSA $> 50\%$ o si assista ad un incremento dei valori del PSA nel tempo, per escludere la compresenza di neoplasia^{20,21}.

I
A

Sensibilità e specificità

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 pari a 4 ng/ml²², ma tale valore deve essere considerato convenzionale, poiché è caratterizzato da un basso valore predittivo, sia positivo che negativo, a causa di svariati fattori, tra cui l'età del paziente (il PSA tende ad aumentare negli anziani) e la sovrapposizione fra pazienti con neoplasia confinata all'organo e pazienti con ipertrofia prostatica²³, che presentano spesso valori compresi fra 4 e 10 ng/ml.

La sensibilità, la specificità ed il valore predittivo positivo del PSA per la identificazione del carcinoma prostatico variano a seconda degli studi presi in considerazione.

La sensibilità del test in pazienti con valori di PSA pari a 4 ng/ml varia infatti al 67,5 all'80%, il che significa che circa il 20-30% delle neoplasie non viene diagnosticato quando il PSA venga impiegato come unico test diagnostico.

La specificità del test varia tra il 60 e il 70% quando i livelli di PSA sono > 4 ng/ml²⁴.

A partire dal 1991, l'esecuzione della biopsia prostatica viene raccomandata per valori di PSA totale superiori a 4,0 ng/ml. Nei primi anni '90 si è molto discusso circa l'opportunità di sottoporre i pazienti a biopsia se i valori di PSA totali erano compresi tra 4 e 10 ng/ml in presenza di un reperto rettale negativo ed un'ecografia transrettale della prostata nella norma. Nel corso della seconda metà degli anni '90 è stato però evidenziato che per valori tra 4 e 10 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma prostatico varia dal 20 al 30%.

III

La probabilità di una biopsia positiva per carcinoma prostatico può essere correlata ai valori di PSA totale sierico (tPSA). Per tPSA 0,0-4,0 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma è del 10% e nel 90% dei casi si tratta di una forma organo confinata; per tPSA 4,0-10,0 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma è del 25% e nel 70% dei casi si tratta di una forma organo confinata; per tPSA >10,0 ng/ml la probabilità di riscontrare un carcinoma è del 50% e nel 50% dei casi si tratta di una forma organo confinata.

III

In considerazione del fatto che una percentuale tra il 10 ed il 15% dei pazienti con PSA totale tra 2,5 e 4 ng/ml possono avere un carcinoma prostatico, è stato recentemente proposto di abbassare il livello di normalità del PSA totale da 4 a 2,5 ng/ml.

III

Non tutti i lavori presenti in letteratura confermano però questa osservazione e pertanto l'attuale proposta è quella di utilizzare un cut-off di 2,5 ng/ml nei soggetti con:

III

C

IV

II

- storia familiare di carcinoma prostatico.
- PSA totale elevato per l'età di riferimento
- reperto rettale anormale

PSA corretto per l'età

La correzione dei valori del PSA in base all'età del paziente è stata introdotta per migliorare la sensibilità di questo

parametro negli individui giovani e la specificità negli individui più anziani. La correzione dei valori del PSA per l'età non garantisce un accettabile incremento di sensibilità e specificità. IV

PSA ratio

Il PSA sierico esiste in varie forme, anche se la maggior parte è complessato ad inibitori delle proteasi come l'alfa1-antichimotripsina e solo una minima percentuale è presente in forma libera. Il rapporto percentuale tra PSA libero e PSA totale è definito "PSA ratio". La percentuale di PSA libero è più bassa nei soggetti con carcinoma prostatico. Per questo motivo, la percentuale di PSA libero può essere utile nel determinare quale paziente deve essere sottoposto ad una biopsia prostatica. È stato dimostrato che la percentuale di PSA libero può migliorare la specificità del PSA totale nei soggetti con valori di PSA totale compresi tra 2,5 e 10 ng/ml. III

È stato inoltre dimostrato che la sensibilità e la specificità della percentuale di PSA libero sono indipendenti dall'età dei soggetti sottoposti all'indagine. Recentemente è stato proposto, per valori di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml, un cut-off del 25% per la percentuale di PSA libero allo scopo di sfruttare al massimo la capacità di identificare i pazienti con carcinoma nell'ambito dei soggetti più giovani, pur evitando biopsie inutili nei soggetti più anziani. III

Va inoltre sottolineato come con una percentuale di PSA libero uguale o inferiore al 10%, in pazienti con valori di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml, la percentuale di carcinomi prostatici alla biopsia è del 50%. III

Non esiste comunque un valore di cut off per la percentuale di PSA libero generalmente accettato e vi è una tendenza ad aggiustarlo in base all'età dei soggetti in esame. III

Velocità del PSA e Tempo di raddoppio del PSA

Uno dei possibili metodi per rendere più efficiente il PSA totale è quello di usare misurazioni ripetute nel tempo del PSA per distinguere le forme benigne da quelle maligne in base alla diversa cinetica del marcatore nelle due situazioni. Il razionale di questo approccio è che uomini con carcinoma prostatico avranno un incremento più rapido del PSA rispetto a quelli senza carcinoma prostatico.

La "**velocità del PSA**" cosidetta (cd.) PSA velocity misura i cambiamenti del PSA nel corso di un anno, consentendo una valutazione longitudinale dei livelli sierici del PSA. Nella prima metà degli anni '90 è stato introdotto il concetto che un incremento del PSA totale superiore a 0,75 ng/ml per anno era suggestivo per un carcinoma.

Il **Tempo di raddoppio del PSA** (cd. PSA Doubling Time del PSA) misura in modo diverso la cinetica utilizzando una formula logaritmica per identificare il tempo di raddoppio dei valori del PSA. La formula è: $\log(2 \times t)$ diviso per $\log(\text{final PSA}) - \log(\text{initial PSA})$. Il "Doubling Time" è espresso in mesi.

I limiti dell'utilizzo della "velocità del PSA" e del "doubling time del PSA" sono legati alle variazioni inter e intra laboratorio nella determinazione dei valori del PSA ed alla variazione biologica del valore di PSA totale nei singoli individui non connesse alla patologia di base ma legate all'assunzione di farmaci, sostanze alimentari, esercizio fisico o attività sessuale.

Densità del PSA

Il termine "PSA density" si riferisce al valore di PSA totale sierico diviso per il volume prostatico espresso in centimetri cubici. La "PSA density" è stata sviluppata in un tentativo di valutare l'importanza del volume prostatico alla luce del fatto che un aumento del volume prostatico legato ad

un'ipertrofia prostatica benigna può portare ad un incremento del PSA totale pur in assenza di un carcinoma prostatico. Vengono calcolate la densità del PSA rispetto al volume totale della ghiandola prostatica (cd. PSA density) o rispetto al volume della sola zona centrale, di transizione, della ghiandola prostatica da cui origina l'ipertrofia prostatica (cd. Transition zone PSA).

Normalmente, per soggetti con il PSA tra 4 e 10 ng/ml, si indica come normale una "PSA density" di 0,15.

Ci sono però vari svantaggi nell'utilizzo della "PSA density" nella pratica clinica. Il valore ottenuto è infatti dipendente dalle variazioni del dosaggio del PSA e da un'accurata valutazione ecografia transrettale del volume prostatico. Vi è inoltre una considerevole sovrapposizione di pazienti che hanno una PSA density inferiore a 0,15 e presentano un'ipertrofia prostatica benigna, una prostatite o un carcinoma. III

CPSA

Attualmente è possibile dosare il PSA complessato con l'alfa-1-antichimotripsina (cPSA). Uno dei vantaggi teorici è quello di effettuare un solo dosaggio riducendo la variabilità dei due dosaggi necessari per determinare la PSA ratio (PSA totale e PSA libero). Nonostante questo vantaggio teorico, tanto gli iniziali studi retrospettivi quanto i successivi studi prospettici non hanno dimostrato una superiorità del PSA rispetto alla PSA ratio. III

Esplorazione digito-rettale (DRE)

La DRE rappresenta sovente il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica. Viene eseguita con il paziente in piedi, piegato in avanti con i gomiti sostenuti da un supporto rigido oppure in posizione genu-pettorale o in posizione supina. 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 diversa consistenza ghiandolare. Del nodulo si possono definire la sede, i margini, la superficie e la consistenza.

Viene definito "reperto rettale anormale" un aumento di consistenza della ghiandola prostatica associato o meno ad irregolarità della sua superficie o dei suoi margini

Con la DRE si riescono ad apprezzare solo tumori, di discreto volume, che originano nella zona periferica della ghiandola. Sfuggono, invece, quei tumori a partenza dalla zona di transizione o che sono di limitate dimensioni e consistenza e che pertanto non determinano anomalie alla palpazione della ghiandola prostatica.

Va segnalato che, oltre al carcinoma, altre patologie non neoplastiche, quali la calcolosi, le prostatiti, la TBC, aree d'infarto, una reazione post-biottica ed anche noduli di ipertrofia, possono esserne responsabili di aumenti di consistenza focali della ghiandola prostatica e/o modificazioni dei suoi margini.

La presenza di un reperto rettale anormale è un'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica in base al riscontro che circa il 18% dei pazienti con un carcinoma prostatico hanno avuto la diagnosi esclusivamente per la presenza di un reperto rettale anormale. D'altro canto, il reperto rettale, da solo, non ha un'adeguata accuratezza diagnostica e va associato al dosaggio del PSA. Vari studi hanno inoltre evidenziato come il riscontro rettale vada eseguito in soggetti con PSA totale pari o superiore a 1 ng/ml, dal momento che dal 14 al 30% dei soggetti con un reperto rettale dubbio e un PSA tra 1 e 4 ng/ml avrà il riscontro di un carcinoma alla biopsia.

III

III

La DRE può dunque essere ancora considerata come un'indagine diagnostica di prima linea^{9,36,37}, essendo semplice e non invasiva, ma presenta i grandi svantaggi della variabilità soggettiva e dell'impossibilità di apprezzare l'intera prostata, di conseguenza **non va mai impiegata isolatamente per formulare una diagnosi di carcinoma prostatico**^{9,38}.

Sempre più spesso infatti non vi è correlazione tra DRE e reperti biotipici dal momento che circa il 38% dei pazienti attualmente sottoposti a prostatectomia radicale risultano avere una neoplasia prostatica che non determina anomalie della consistenza della ghiandola prostatica rilevabili alla palpazione³⁸.

Ecografia prostatica transrettale (TRUS)

L'ecografia transrettale consente una valutazione più approfondita della prostata e per questo rappresenta uno strumento di notevole utilità, in grado di aumentare la sensibilità diagnostica sia in associazione col PSA che con l'esplorazione rettale.

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) alcuni tumori (< 1%) possono essere iperecogeni: l'incremento dell'ecogenicità sarebbe causato: dal grado di fi-

broisi⁴¹ indotto dalla crescita tumorale (che è maggiore nelle forme scarsamente differenziate), dalle modalità di infiltrazione nei tessuti circostanti, dalla risposta a trattamenti ormonali o radioterapici

- b) foci ipoecogeni possono essere il risultato di flogosi acuta, infarti, piccoli noduli d'iperplasia, vasi sanguigni, atrofia cistica o tessuto muscolare^{9,39,42}
- c) il 20-30% dei tumori della prostata che originano nella zona centrale o nella zona di transizione sono difficilmente identificabili con la TRUS⁴²
- d) un terzo dei tumori può risultare isoecogeno^{9,42} e simile alla zona periferica normale. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che tali neoplasie sono ben differenziate e possiedono una normale morfologia ghiandolare.

Esiste inoltre il problema dei tumori non palpabili in pazienti con PSA <4 ng/ml, ma individuati dall'ecografia; la prevalenza di tali tumori è diversa a seconda delle casistiche, ma varia dal 2,5% al 7,2%¹¹.

L'ecografia transrettale trova inoltre applicazione:

- Nello studio dell'interessamento capsulare (anche se la sensibilità è minore rispetto alla RM con bobina transrettale, mentre il valore predittivo positivo è simile)
- Nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density
- Nella guida della biopsia prostatica³⁹; uno studio la biopsia sotto guida digitale ha riscontrato la presenza di tumore nel 9,1% dei casi che è salita al 39,3% ripetendo la biopsia sotto guida ecografica⁴³
- Nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la visualizzazione di una eventuale lesione solida (recidiva) in loggia prostatica o in sede peri-anastomotica.

L'utilizzo del colore del power Doppler e dei mezzi di contrasto ultrasonografici di II generazione, può aumentare, in alcuni casi, la specificità dell'ecografia dimostrando la presenza di aree di ipervascolarizzazione di normale ecostruttura a livello della ghiandola periferica^{9,42,44-46}.

Comunque affinché l'ecografia transrettale possa rappresentare come un significativo fattore di amplificazione diagnostica^{9,40,46,47}, si raccomanda di utilizzarla sempre in sinergia con l'esplorazione rettale e con il PSA.

I mdc ecografici non sono ancora entrati nella pratica ma migliorano l'accuratezza diagnostica dell'ultrasonografia nella diagnosi di malignità di un tumore grazie all'analisi più dettagliata della vascolarizzazione^{42,44,48-50}. Sono tuttora in corso ulteriori studi che permetteranno di comprendere più a fondo il ruolo dei mdc e i principi fisici alla base del loro funzionamento e di ottimizzare le metodiche di imaging con lo sviluppo nuovi software ad essi dedicati.

Nomogrammi e Reti Neurali

Vari gruppi di studio hanno recentemente riportato l'utilità di nomogrammi e reti neurali nel predire la possibilità di una biopsia prostatica positiva per carcinoma nei soggetti considerati clinicamente a rischio. Questi strumenti si basano sull'elaborazione simultanea del potere predittivo positivo dei singoli dati clinici, mediante sistemi matematici. Per essere utilizzati i nomogrammi richiedono l'utilizzo di tabelle cartacee o sistemi di software scaricabili da internet o disponibili su CD.

Il limite attuale di queste metodiche è che sono state tutte sviluppate in centri di eccellenza e devono essere "validate" nella pratica clinica. Sono in corso ampi studi clinici multicentrici per "validare" clinicamente questi strumenti predittivi.

In conclusione, il panel raccomanda che l'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica vada attentamente considerata quando è presente una delle seguenti condizioni cliniche, purché il soggetto candidato alla biopsia abbia un'adequata attesa di vita:

- PSA totale superiore a 4,0 mg/ml;
- Incremento significativo dei valori del PSA nel tempo;
- Reperto rettale anormale.

III

A

III

A

Va sottolineato come l'indicazione ad una biopsia prostatica sia "molto forte" per valori di tPSA >10 ng/ml, mentre nei pazienti che si trovano nella "zona grigia" con tPSA tra 4 e 10 ng/ml l'applicazione del rapporto PSA libero/totale può migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia.

Il valore di PSA totale a cui proporre una biopsia può essere ridotto a 2,5 ng/ml in caso di soggetti con familiarità per carcinoma prostatico, reperto rettale patologico, PSA ratio particolarmente bassa (<10%).

**I dati sull'utilità della PSA density e del PSA complessa-
to (cPSA) sono ancora contrastanti. Il loro utilizzo può
modificare la sensibilità del PSA totale nella diagnosi
delle neoplasie prostatiche precoci.**

**La DRE non va mai impiegata isolatamente per formu-
lare una diagnosi di carcinoma prostatico^{9,38}**

Bibliografia

1. JA Antenor, M Han, K A Roehl, et al. *Relationship between initial prostate specific antigen level and subsequent prostate cancer detection in a longitudinal screening study.* J.Urol 2004; 172 (1):90-93.
2. WJ Catalona, G Bartsch, H G Rittenhouse, et al. *Serum pro-prostate specific antigen preferentially detects aggressive prostate cancers in men with 2 to 4 ng/ml prostate specific antigen.* J.Urol 2004; 171 (6 Pt 1):2239-2244.
3. P Finne, R Finne, C Bangma, et al. *Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening.* Int.J.Cancer 2004; 111 (2):310-315.
4. MJ Roobol, R Kranse, HJ de Koning, FH. Schroder. *Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM).* Urology 2004; 63 (2):309-313.
5. DJ Sung, SB Cho, YH Kim, et al. *Comparison of prostate-specific antigen adjusted for transition zone volume versus prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer by transrectal ultrasonography.* J.Ultrasound Med 2004; 23 (5):615-622.
6. IM Thompson, DK Pauler, PJ Goodman, et al. *Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level ≤ 4.0 ng. per milliliter.* N.Engl.J.Med. 2004; 350 (22): 2239-2246.
7. JA Eastham, E Riedel, PT Scardino, et al. *Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations.* JAMA 2003; 289 (20):2695-2700.
8. M Garzotto, RG Hudson, L Peters, et al. *Predictive modeling for the presence of prostate carcinoma using clinical, labora-*

- tory, and ultrasound parameters in patients with prostate specific antigen levels ≤ 10 ng/mL. *Cancer* 2003; 98 (7):1417-1422.
9. Hugosson J, Aus G, Bergdahl S, et al. *Population-based screening for prostate cancer by measuring free and total serum prostate-specific antigen in Sweden*. *BJU Int.* 2003; 92 Suppl 2; 39-43.
 10. VV Kataja. *ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer*. *Ann.Oncol.* 2003; 14 (7):1010-1011.
 11. M Lein, M Kwiatkowski, A Semjonow, et al. *A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations*. *J.Urol.* 2003; 170 (4 Pt 1):1175-1179.
 12. R Singh, D Cahill, R Popert, TS O'Brien. *Repeating the measurement of prostate-specific antigen in symptomatic men can avoid unnecessary prostatic biopsy*. *BJU.Int.* 2003; 92 (9):932-935.
 13. BR Matlaga, LA Eskew, DL McCullough. *Prostate biopsy: indications and technique*. *J.Urol.* 2003; 169 :12-19.
 14. AW Partin, MK Brawer, G Bartsch, et al. *Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial*. *J.Urol.* 2003; 170 (5):1787-1791.
 15. S Ciatto, R Bonardi, C Lombardi, et al. *Analysis of PSA velocity in 1666 healthy subjects undergoing total PSA determination at two consecutive screening rounds*. *Int.J.Biol. Markers* 2002; 17 (2):79-83.
 16. B Djavan, M Remzi, AR. Zlotta, 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 (4 Suppl 1):4-9.

17. A Haese, RT Dworschack, AW Partin. *Percent free prostate specific antigen in the total prostate specific antigen 2 to 4 ng./ml. range does not substantially increase the number of biopsies needed to detect clinically significant prostate cancer compared to the 4 to 10 ng./ml. range.* J.Urol. 2002;168 (2):504-508.
18. M Ohori, P Swindle. *Nomograms and instruments for the initial prostate evaluation: the ability to estimate the likelihood of identifying prostate cancer.* Semin.Urol. Oncol.2002; 20 (2):116-122.
19. K Okihara, CD Cheli, AW Partin, et al. *Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer.* J.Urol. 2002; 167 (5):2017-2023.
20. RJ Babaian, DA Johnston, W Naccarato, et al. *The incidence of prostate cancer in a screening population with a serum prostate specific antigen between 2.5 and 4.0 ng/ml: relation to biopsy strategy.* J.Urol. 2001; 165 (3):757-760.
21. MJ Barry. Clinical practice. *Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer.* N.Engl.J.Med. 2001; 344 (18):1373-1377.
22. SCiatto, R Bonardi, C Lombardi, et al. *Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting.* Int.J.Biol.Markers 2001; 16 (3):179-182.
23. T Makinen, TL Tammela, M Hakama et al. *Prostate cancer screening within a prostate specific antigen range of 3 to 3.9 ng./ml.: a comparison of digital rectal examination and free prostate specific antigen as supplemental screening tests.* J.Urol. 2001; 166 (4):1339-1342.
24. F Recker, MK Kwiatkowski, A Huber, et al. *Prospective detection of clinically relevant prostate cancer in the prostate specific antigen range 1 to 3 ng./ml. combined with free-to-total ratio 20% or less: the Aarau experience.* J.Urol. 2001; 166 (3):851-855.

- 25.SS Taneja, K Tran, H Lepor. *Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection.* Urology 2001; 58 (2):222-227.
- 26.S Ross, HB Carter, JD Pearson, HA Guess. *Comparative efficiency of prostate-specific antigen screening strategies for prostate cancer detection.* JAMA 2000; 284 (11):1399-1405.
- 27.FH. Schroder, I der Cruijisen-Koeter van, HJ de Koning, et al. *Prostate cancer detection at low prostate specific antigen.* J.Urol. 2000; 163 (3):806-812.
- 28.A Hoogendam, F Buntinx, H C de Vet. *The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis.* Fam.Pract. 1999; 16 (6): 621-626.
- 29.JG Borer, J Sherman, MC Solomon, et al. *Age specific prostate specific antigen reference ranges: population specific.* J.Urol. 1998; 159 (2):444-448.
- 30.D Carlson, CB Calvanese, AW Partin. *An algorithm combining age, total prostate-specific antigen (PSA), and percent free PSA to predict prostate cancer: results on 4298 cases.* Urology 1998; 52 (3):455-461.
- 31.WJ Catalona, AW Partin, KM Slawin, et al. *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial.* JAMA 1998; 279 (19):1542-1547.
- 32.Manseck, C Pilarsky, S Froschermaier, et al. *Diagnostic significance of prostate-specific antigen velocity at intermediate PSA serum levels in relation to the standard deviation of different test systems.* Urol.Int. 1998 60 (1):25-27.
- 33.TD Richardson, JE Oesterling. *Age-specific reference ranges for serum prostate - specific antigen* Urol Clin North Am. 1997; 24(2): 339-351.
- 34.DeAntoni EP, Crawford ED, Oesterling JE, et al. *Age- and race-specific reference ranges for prostate-specific antigen*

- from a large community-based study. *Urology* 1996; 48(2):234-9.
35. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH. *The value of screening tests in the detection of prostate cancer. Part I: Results of a retrospective evaluation of 1,726 men.* *Urology* 1995; 46(6):773-8.
 36. S Ciatto, R Bonardi, A Mazzotta, R Santoni. *Reliability of volume or age-adjusted prostate specific antigen to improve diagnostic accuracy.* *Int.J.Biol.Markers* 1995; 10 (4):226-228.
 37. Mettlin PJ, Littrup R.A, Kane GP, et al. *Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.* *Cancer* 1994; 74 (5):1615-1620.
 38. Philip J, Dutta Roy S, Ballal M, et al. *Is a digital rectal examination necessary in the diagnosis and clinical staging of early prostate cancer?* *BJU Int.* 2005 May;95(7):969-71.
 39. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL, Hall MC. *Transrectal ultrasound and biopsy in the early diagnosis of prostate cancer.* *Cancer Control. Review.* 2001 Mar-Apr; 8(2):141-50.
 40. Ulriche, M Hamper, *Elevated Prostate-Specific Antigen or Abnormal Prostate Physical Examination* *RSNA Special Course in Ultrasound* 1996; 155-164
 41. Rifkin MD, McGlynn ET, Choi H. *Echogenicity of prostate cancer correlated with histologic grade and stromal fibrosis: endorectal US studies.* *Radiology.* 1989 Feb;170(2):549-52.
 42. Clements R, *Ultrasound of prostate cancer In: ULTRASOUND; Categorical Course Syllabus ECR 2002:Vienna.* Springer Verlag, 2002, 262-268.
 - 43) Rifkin MD, Alexander AA, Pisarchick J, Matteucci T. *Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-*

guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. Radiology. 1991 Apr;179(1):41-2.

- 44) Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG. *Prostate cancer: contrast-enhanced us for detection.* Radiology. 2001 Apr;219(1):219-25.
- 45) Halpern EJ, Strup SE. *Using gray-scale and color and power Doppler sonography to detect prostatic cancer.* AJR Am J Roentgenol. 2000 Mar;174(3):623-7.
- 46) Ewa Kuligowska, Matthew A Barish, Helen M, Fenlon, et al. *Predictors of Prostate Carcinoma: Accuracy of Gray-Scale and Color Doppler US and Serum Markers.* Radiology. 2001;220:757-764.
- 47)Song JM, Kim CB, Chung HC, Kane RL. *Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic korean men.* Yonsei Med J. 2005 Jun 30;46(3):414-24.
- 48) Goossen T, Wijkstra H. *Transrectal ultrasound imaging and prostate cancer.* Arch Ital Urol Androl. Review.2003 Mar; 75(1):68-74.
- 49) Halpern EJ, Ramey JR, Strup SE, et al. *Detection of prostate carcinoma with contrast-enhanced sonography using intermittent harmonic imaging.* Cancer. 2005 Dec 1; 104(11): 2373-83.
- 50) Frauscher F, Klauser A, Halpern EJ. *Advances in ultrasound for the detection of prostate cancer.* Ultrasound Q. 2002 Jun;18; (2):135-42.

3. Biopsia prostatica

QUESITI:

Occorre ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore. A questo riguardo, due sono i quesiti principali:

- Quando ripetere la biopsia?
- Quante volte ripetere la biopsia?

Quando ripetere la biopsia

Gli articoli presi in esame per il quesito "quando ripetere la biopsia" suggeriscono che essa vada ripetuta in tutti i casi di "Atipia" e/o "Sospetto ma non diagnostico per carcinoma", come ad esempio la presenza nel primo set biotico di HGPIN, ASAP, AAHP ecc. La maggior parte di questi articoli (livelli prova 6 IV, 7 V, 1 VI) suggerisce di biopsiare la zona sospetta, ma di non trascurare un mappaggio di tutta la prostata. Pochi lavori contraddicono la necessità di un'immediata rebiopsia per il HGPIN; Lefkowitz et al.¹⁴, Meng et al.¹¹ e San Francisco et al.⁹ la ritengono superflua, ma solo se sono stati effettuati alla prima serie 12 o più prelievi (in questo caso Lefkowitz et al. hanno una positività per cancro solo del 2,3% alla rebiopsia immediata) e se il PSA resta poi invariato, così come la DRE; Fowler et al.¹⁹ attribuiscono più importanza alla PSA ratio come fattore prognostico per la positività che alla presenza di HGPIN. Lefkowitz et al. nel 2002 evolvono i loro concetti suggerendo che tutti i HGPIN scoperti in pazienti sottoposti ad almeno 12 prelie-

V

VI

IV

V

V

B

V

II

vi, andrebbero monitorizzati e sottoposti a rebiopsia dopo 3 anni anche qualora non si siano verificate modificazioni del PSA o della clinica, per la alta percentuale di rilievo di tumore in questa popolazione. L'associazione tra le 2 condizioni (HGPIN ed ASAP) porta la positività alla rebiopsia dal 51% al 75% (Alsikafi et al.¹⁸ e Park et al.¹⁷). Gli ultimi lavori del 2004 sostanzialmente non dicono nulla di nuovo; solo confermano quanto già valutato. L'unica osservazione interessante che è importante sottolineare è del lavoro di Postma et al.³ i quali affermano che il HGPIN nelle rebiopsie, quindi in uno scenario differente dal HGPIN trovato alla prima biopsia, non è una lesione predittiva per CaP (lo studio in oggetto analizza però una popolazione sottoposta a screening).

V

Una considerazione innovativa viene riportata da Abdel-Khalek et al.¹, i quali osservano che dopo biopsie estese il HGPIN non è motivo di ripetizione della biopsia nell'immediato; si tratta dei nuovi concetti derivati dal mapping esteso alla prima serie bioptica; in ogni caso i pazienti sono da seguire nel follow-up.

V

A

V

B

In conclusione, il panel esprime le seguenti raccomandazioni:

- **La biopsia dovrebbe essere ripetuta se la prima biopsia è da considerarsi sotto un livello di qualità standard (sotto i 6 prelievi, con frammenti piccoli o non leggibili).**
- **La rebiopsia prostatica è fortemente raccomandata alla presenza di ASAP alla prima biopsia**
- **La rebiopsia prostatica è raccomandata in caso di riscontro di PIN di alto grado (HGPIN) alla prima biopsia.**
- **É fortemente raccomandato che i pazienti con alterazioni anatomo-patologiche sospette siano sistematicamente rebiopsiati entro 3-6 mesi in caso di ASAP ed entro 6 - 12 mesi in caso di HGPIN, perché potrebbero avere un carcinoma non diagnosticato.**

- Questi pazienti se ulteriormente negativi e senza altri fattori di rischio dovrebbero essere attentamente seguiti e sottoposti forse a rebiopsie cadenzate. V
B
- Il PIN di basso grado (non dovrebbe essere riportato nella diagnosi istologica) sembra avere lo stesso comportamento dell'ipertrofia prostatica benigna. Infatti, l'incidenza di carcinoma è estremamente bassa se il PSA < 4ng/ml ed è alta quando il PSA > 10ng/ml. In caso di PIN di basso grado la biopsia andrebbe ripetuta solo alla presenza di PSA > 10ng/ml e quando la PSA velocity è superiore ad 0,75 -1 ng/ml. III
A
- La biopsia dovrebbe essere ripetuta per valori di PSA maggiori di 10 ng/ml e dovrebbe essere presa in considerazione la ripetizione anche per reperti biop- V
tici negativi e reperto rettale sospetto. B
- Per valori di PSA tra 4 e 10 ng/ml ci sono deboli evi- III
denze sia per la ripetizione immediata sia per il fol- A
low-up.
- La decisione per la ripetizione in questo contesto (PSA 4-10) può essere rafforzata per valori sospetti del rapporto PSA L/T, sotto il valore soglia del laboratorio del centro dove si lavora (fattore di rischio un rapporto inferiore al "10-30%" secondo i vari Autori).
- Nel caso di prostate di volume superiore a 40-50 cc una biopsia con un numero di limitato di prelievi (es. 6 prelievi) può campionare in modo non adeguato la ghiandola prostatica. In pazienti con prostate di 50cc o più un forte sospetto clinico di carcinoma prostatico e una prima biopsia prostatica con 6 pre- V
lievi "negativa" può essere consigliata una re-biop- B
sia con un numero maggiore di campioni.
- L'utilizzo della PSA D e della PSADtz per la decisio- V
ne di rebiopsiare è consigliabile solo nei centri dove A
sia maturata una esperienza sull'utilizzo di tali pa-
rametri.

- Il numero dei prelievi nel caso di rebiopsia dovrebbe essere aumentato rispetto alla prima serie e verosimilmente comprendere anche la zona di transizione, non ci sono evidenze sul numero dei prelievi da eseguire o sullo schema biotico più adeguato, anche se 6 prelievi paiono insufficienti.
- In caso di sorveglianza clinica i parametri più importanti per decidere una rebiopsia (quindi a distanza) sono la PSA velocity ($>0,75$ anno) e modificazioni del reperto obiettivo.

Quante volte ripetere la Biopsia

Keetch et al.²⁴ prendono in esame la necessità di ripetere la biopsia in pazienti con una prima biopsia negativa. 427 pazienti su 1.136 negativi alla 1° biopsia (391 pazienti positivi per carcinoma 34%) venivano sottoposti a rebiopsia per PSA > 4 ng/ml, anomalie all'esplorazione rettale o al quadro ecografico: 82 (19%) avevano un cancro alla seconda biopsia. Dei 203 pazienti con persistenti alterazioni 16 (8%) erano positivi alla terza biopsia e 6 di 91 (7%) alla quarta o più biopsia. Pertanto il 96% dei tumori era determinato con la biopsia 1 e 2. Gli uomini con PSA persistentemente elevato dopo una prima biopsia hanno almeno il 17% di probabilità di avere un carcinoma alla seconda biopsia pertanto i pazienti con PSA persistentemente elevato dovrebbero essere sottoposti ad almeno 2 set di biopsie prostatiche per escludere un carcinoma. La terza biopsia andrebbe considerata in pazienti con esplorazione rettale sospetta o PSA > 10 ng/ml.

Roehrborn et al.²⁵ prendono in considerazione una terza biopsia in uomini con sospetto di carcinoma per valori di PSA elevati o alterazione all'esplorazione rettale; la positività alla seconda biopsia è stata di circa il 23% mentre la positività alla terza biopsia è risultata essere di circa il 9%; La positività alla seconda biopsia era 19 % se il PSA era ≤ 4 ng/ml, 15% con PSA fra 4 e 10 ng/ml e 37% se il PSA era > 10 ng/ml. la numerosità del campione è peraltro piuttosto scarsa.

Morgan et al.²³ in questo studio prospettico vengono presi in considerazione 77 pazienti con 2 precedenti sets di biopsie negative e persistente sospetto; gli Autori dimostrano come, in questi pazienti, F/T PSA con un cut-off $\leq 10\%$ abbia una sensibilità del 91% ed una specificità del 86% nell'identificare i pazienti con cancro. Terza biopsia quindi sulla base del PSA libero. V
IV
A

Perachino et al.²² riporta 60 carcinomi (40,5%) prostatici su 148 pazienti sottoposti a 2 o più biopsie ad intervallo variabile da 1 a 38 mesi dalla procedura iniziale, per sospetto carcinoma prostatico 115 pazienti furono sottoposti a 2 biopsie (77,7%), 24 pazienti a 3 biopsie (16,2%), 5 pazienti a 4 biopsie (3,4%) e 4 pazienti a 5 biopsie (2,7%) senza alcuna complicazione. La casistica comprende 19 su 41 (46,4%) con PIN e 45 su 107 (42,1%) con tessuto prostatico normale o atrofia prostatica epiteliale alla biopsia iniziale. Il 20% dei pazienti con PIN di basso grado e il 71,1% dei pazienti con PIN di alto grado presentavano cancro alla rebiopsia. IV
A
V

Il PIN di alto grado si associa ad alta incidenza di carcinoma (71,4%). In presenza di PIN III alla prima biopsia il tumore determinato con biopsie successive e a prostatectomie radicale è ipsilaterale nel 62,5% e controlaterale nel 37,5% dei casi. II
III

Durkan et al.²⁰ prendono in considerazione una terza biopsia; la positività alla seconda biopsia è stata di circa il 21% mentre la positività alla terza biopsia è risultata essere di circa il 10%; la numerosità del campione è peraltro piuttosto scarsa. In questo studio, per la verità numericamente poco consistente, 15 pazienti (31%) avevano un cancro dopo una prima biopsia negativa; di questi 15 pazienti 11 (73%) sono risultati positivi alla seconda biopsia, mentre 4 (27%) dopo la terza biopsia. V

III

Djavan et al.⁸ la positività per cancro è stata del 22%, 10%, 5% e 4% alla biopsia 1, 2, 3 e 4 rispettivamente. Non vi è differenza statisticamente significativa nei cancri diagnosticati con la biopsia 1 e 2, rispetto allo stadio, Gleason score, percentuale di Gleason 4 e 5, PSA ed età. Al contrario i cancri diagnosticati con le biopsie 3 e 4 mostrano una somma di Gleason più bassa, una minore percentuale di Gleason 4 e 5, un volume ed uno stadio più basso. Le complicanze sono state simili per la biopsia 1 e 2, un poco maggiori per le biopsie 3 e 4; gli Autori concludono che le biopsie 3 e 4 dovrebbero essere riservate a casi selezionati.

Secondo loro la 4° serie può dare risultati a neoplasie insignificanti dal punto di vista clinico.

VI

Boccon-Gibod¹⁵ nella sua review sullo scenario di un PSA in incremento afferma che dopo la 2° biopsia negativa la percentuale ulteriore di positività scende al 2%.

V

Sulle serie di rebiopsie Steiner et al.⁶ in uno studio retrospettivo su 653 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, questi hanno suddiviso i pazienti a seconda che la diagnosi fosse stata effettuata al primo set biptico o sui successivi. Gli autori rilevano come i tumori diagnosticati alla prima serie biptica fossero più significativi (Gleason score, stadio e volume tumorale) di quelli diagnosticati successivamente, ma che questa differenza scompaia comparando la seconda serie con le successive fino alla quinta (la numerosità però diminuisce).

V

Sul ruolo della TURP come mezzo diagnostico di eteroplasia prostatica dopo biopsia negativa Rovner et al.²¹ afferma che la Turp non abbia un ruolo diagnostico nel carcinoma prostatico dopo una o più serie di biopsie ecoguidate negative.

Il numero di prelievi condiziona l'affidabilità della re-biopsia. Una re-biopsia negativa con 10 prelievi non ha lo stesso significato di quella con 24 prelievi (saturation biopsy). Il dato è attualmente accettato in letteratura e ben sostenuto dal lavoro (Bill-Axelsson, et al. 2003).

Le re-biopsie ulteriori dopo la 1 vanno limitate a soggetti ad alto rischio: Familiarità, PSA ratio estremamente bassa o tPSA velocità elevata (B Djavan et Al, 2002). Il 3° e 4° set di re-biopsie sono da eseguire solo in casi selezionati" IV
A

L'argomento è controverso ed in evoluzione, i lavori non sono comparabili perché utilizzano schemi biotici diversi, tempi e concetti di ripetizione diversi e popolazioni di pazienti differenti (valori di PSA non comparabili, popolazione sottoposte a screening o già sospette). IV
A

In conclusione, il panel esprime le seguenti raccomandazioni:

- **La ripetizione della biopsia dopo la seconda biopsia, se questa è stata effettuata con un numero di prelievi adeguato, può essere riservata nell'immediato a una stretta cerchia di pazienti (ASAP, PSA persistentemente elevato > 10 ng/ml o familiarità per carcinoma prostatico).**
 - **Il Panel considera adeguate la re-biopsia con almeno 12 prelievi o la "saturation re-biopsy con 20 o più prelievi.**
 - **La TURP, campionando quasi esclusivamente la porzione centrale della ghiandola prostatica ove è meno frequente la presenza di carcinomi prostatici, non pare avere un ruolo nei pazienti che non presentano un' ostruzione cervico uretrale.**
 - **La presenza di HGPIN alla re-biopsia può essere motivo di ripetizione ulteriore di biopsia, così come l'incremento del PSA (PSA velocity) e modificazioni del reperto obiettivo prostatico o l'apparire di una familiarità per carcinoma prostatico.**
- V
A

III
A

V
A

Bibliografia

1. M Abdel-Khalek, M El Baz, el Ibrahiem. *Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model*. BJU.Int. 2004 94 (4):528-533.
2. Y Naya, A G Ayala, P Tamboli, R J Babaian. *Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy?* Urology 63 2004 (3):503-508.
3. R Postma, M Roobol, FH Schroder, T H van der Kwast. *Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings*. Prostate 2004 61 (3):260-266.
4. M Roscigno, V Scattoni, M Freschi, et al. *Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy*. Urology 2004 63 (6):1105-1110.
5. H Singh, E I Canto, S F Shariat, et al. *Predictors of prostate cancer after initial negative systematic 12 core biopsy*. J.Urol 2004 171 (5):1850-1854.
6. H Steiner, P Moser, M Hager, et al. *Clinical and pathologic features of prostate cancer detected after repeat false-negative biopsy in a screening population*. Prostate 2004 58 (3):277-282.
7. E Lopez-Corona, M Ohori, PT Scardino, et al. *A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session*. J.Urol. 2003 170 (4 Pt 1):1184-1188.
8. B Djavan, M Remzi, M Marberger. *When to biopsy and when to stop biopsying*. Urol.Clin.North Am. 2003 30 (2):253-62, viii.

9. F San Francisco, A F Olumi, J Kao, et al. *Clinical management of prostatic intraepithelial neoplasia as diagnosed by extended needle biopsies*. BJU.Int. 2003 91 (4):350-354.
10. M Remzi, B Djavan, R Wammack, et al. *Can total and transition zone volume of the prostate determine whether to perform a repeat biopsy?* Urology 2003 61 (1):161-166.
11. M V Meng, K Shinohara, G D Grossfeld. *Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy*. Urol.Oncol. 2003 21 (2):145-151.
12. G K Lefkowitz, S S Taneja, J Brown, et al. *Followup interval prostate biopsy 3 years after diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is associated with high likelihood of prostate cancer, independent of change in prostate specific antigen levels*. J.Urol. 2002 168 (4 Pt 1):1415-1418.
13. B Djavan, M Remzi, C C Schulman, et al. *Repeat prostate biopsy: who, how and when?. a review*. Eur.Urol. 2002 42 (2):93-103.
14. G K Lefkowitz, G S Sidhu, P Torre, et al. *Is repeat prostate biopsy for high-grade prostatic intraepithelial neoplasia necessary after routine 12-core sampling?* Urology 2001 58 (6):999-1003.
15. L Boccon-Gibod. *Rising PSA with a negative biopsy*. Eur.Urol. 2001 40 Suppl 2:3-8.
16. B Djavan, M Waldert, A Zlotta, et al. *Safety and morbidity of first and repeat transrectal ultrasound guided prostate needle biopsies: results of a prospective European prostate cancer detection study*. J.Urol. 2001 166 (3):856-860.
17. S Park, K Shinohara, G D Grossfeld, P R Carroll. *Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy*. J.Urol. 2001 165 (5):1409-1414.
18. N F Alsikafi, C B Brendler, G S Gerber, X J Yang. *High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is*

associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. Urology 2001 57 (2):296-300.

19. J E Fowler, Jr, S A Bigler, D Miles, D A Yalkut. *Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer.* J.Urol. 2000 163 (3):813-818.
20. G C Durkan, D R Greene. *Elevated serum prostate specific antigen levels in conjunction with an initial prostatic biopsy negative for carcinoma: who should undergo a repeat biopsy?* BJU.Int. 1999 83 (1):34-38.
21. E S Rovner, F J Schanne, S B Malkowicz, A J Wein. *Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or increasing prostate specific antigen following multiple negative transrectal biopsies.* J.Urol. 1997 158 (1):138-141.
22. M Perachino, L di Ciolo, V Barbetti, et al. *Results of rebiopsy for suspected prostate cancer in symptomatic men with elevated PSA levels.* Eur.Urol. 1997 32 (2):155-159.
23. T O Morgan, D G McLeod, E S Leifer, et al. *Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated total prostate-specific antigen.* Urology 1996 48 (6A Suppl):76-80.
24. D W Keetch, J M McMurtry, D S Smith, et al. *Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies.* J.Urol. 1996 156 (2 Pt 1):428-431.
25. G Roehrborn, G J Pickens, J S Sanders *Diagnostic yield of repeated transrectal ultrasound-guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnoses and prostate specific antigen levels.* Urology 1996 47 (3):347-352.

4. Quali informazioni fornisce l'anatomopatologo?

Istotipo¹

- Adenocarcinoma tipo acinare
- Carcinoma duttale (endometriode)
- Carcinoma mucinoso (colloide)
- Carcinoma a cellule con castone
- Carcinoma squamoso ed adenosquamoso
- Carcinoma basaloide ed adenoide cistico
- Carcinoma a cellule transizionali*
- Carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma)
- Carcinoma neuroendocrino
- Carcinoma indifferenziato non a piccole cellule

** la stadiazione TNM del tumore della prostata non deve essere applicata a questo istotipo.*

Grading (G)²

Il Grading esprime il grado di differenziazione delle cellule tumorali che riflette l'aggressività biologica delle neoplasie. In Oncologia viene generalmente utilizzato un Grading comune a tutte le neoplasie.

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)

Il grading istopatologico della classificazione TNM non è quasi mai utilizzato. Ad esso infatti viene preferito il grading secondo Gleason³.

Il sistema di Gleason è considerato il sistema di riferimento internazionale per la valutazione del grading dei tumori della prostata perché considera l'eterogeneità intrinseca di questa neoplasia e fornisce importanti informazioni sulla prognosi⁴

Si basa sulla valutazione delle caratteristiche architetture della neoplasia e in particolare sulla sua capacità di formare ghiandole e sulla sua maggiore o minore propensione a infiltrare il parenchima circostante. 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.

Viene dapprima assegnato un punteggio (primary pattern) da 1 (per le aree meglio differenziate) a 5 (per le aree meno differenziate) alle diverse aree della neoplasia in esame, e in un secondo tempo si sommano i punteggi delle due aree più estese nel campione in esame. Si ottiene così il punteggio (score o sum) finale. 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^{4,5}:

- É 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 $4+3$. É 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-ormonoterapia⁶.

LA STADIAZIONE DEL TUMORE DELLA PROSTATA

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. Il mezzo di stadiazione ideale dovrebbe possedere un elevato grado di accuratezza sia per la valutazione dell'estensione locale sia per la valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza della neoplasia.

Va comunque sottolineato come, a tutt'oggi, la stadiazione clinica risulti meno accurata rispetto alla stadiazione post-chirurgica¹.

La prognosi dei Pazienti con tumore alla prostata dipende fondamentalmente da fattori morfologici del tumore che riflettono le dimensioni e l'estensione della neoplasia (stadiazione), dall'aggressività biologica delle cellule tumorali (classificazione istologica e grading) e da fattori di laboratorio (come ad esempio il livello sierico di PSA)².

Una corretta stadiazione rappresenta un presupposto imprescindibile per stabilire un'adeguata strategia terapeutica, per omogeneizzare i criteri clinico-patologici ottenendo così casistiche comparabili e per stabilire una prognosi.

QUALI SONO I SISTEMI DI CLASSIFICAZIONE DEL TUMORE PROSTATICO?

La stadiazione può essere patologica, quando le dimensioni del tumore e la sua eventuale estensione agli organi adiacenti sia valutata dall'anatomo-patologo sul pezzo operatorio dopo chirurgia o biopsia, oppure clinica, effettuata cioè con esami radiologici e con l'esame obiettivo.

A. CLASSIFICAZIONE DI WHITMORE-JEWETT

Il primo sistema di classificazione fu ideato da Whitmore nel 1956 e modificato da Jewett nel 1975⁷. Tale sistema, qui di seguito riportato, per identificare i diversi stadi, utilizza le lettere dalla A alla D:

STADIO A: Tumore microscopico, non palpabile, clinicamente silente:

A1 ben differenziato e con interessamento unifocale

A2 moderatamente o scarsamente differenziato o con focolai multipli

STADIO B: Tumore macroscopico, palpabile, ma sempre confinato alla ghiandola prostatica:

B1 tumore presente in un solo lobo e di dimensioni $\leq 1,5$ cm

B2 con diametro $> 1,5$ cm o noduli multipli in entrambi i lobi

STADIO C: Tumore che supera la capsula prostatica ma è ancora clinicamente localizzato:

C1 esteso alle vescichette seminali ma non alla pelvi

C2 esteso alla pelvi e può provocare ritenzione di urina o ostruzione ureterale

STADIO D: Presenza di metastasi

D1 metastasi limitate a tre stazioni linfonodali pelviche

D2 metastasi linfonodali più estese e metastasi extrapelviche, per esempio alle ossa

B. CLASSIFICAZIONE TNM (UICC 2002)

Nella classificazione TNM, la cui più recente revisione è stata pubblicata nel 2002^{1,8,9}, si prendono in considerazione l'estensione locale (T), la situazione linfonodale (N) e la presenza o meno di metastasi a distanza (M).

Tumore primitivo (T)

Stadiazione clinica (cT)

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

N.B. non esiste classificazione patologica pT1

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

Linfonodi regionali (N)

Stadiazione clinica

NX I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0 Non metastasi nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Stadiazione 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 (3)

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

Bibliografia

1. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. *Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens*. Scand J Urol Nephrol 2005;216:34-63.
2. Srigley JR, Amin MB, Boccon-Gibod L, et al. *Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives*. Scand J Urol Nephrol 2005;216:8-19.
3. Gleason DF. *Classification of prostatic carcinomas*. Cancer Chemother Rep 1966;50:125-128.
4. Epstein JI, Allsbrook WCJ, Amin MB, Egevad LL, and The ISUP Grading Committee *The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason grading of prostatic carcinoma*. Am J Surg Pathol 2005;29:1228-1242
5. Montironi R, Vela-Navarrete R, Lopez-Beltran A, et al. *2005 Update on pathology of prostate biopsies with cancer*. Eur Urol 2006;49:241-47.
6. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, et al. *Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999*. Arch Pathol Lab Med 2000;124: 995-1000.
7. Jewett HJ. *The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer*. Urol Clin North Am 2 (1): 105-24, 1975
8. Sobin LH, Wittekind C, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours: International Union Against Cancer. 6th ed.*, 2002, Wiley-Liss, New York.
9. Montironi R, Mazzucchelli R, van der Kwast T. *Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance*. Virchows Arch 2003;442:211-217.

5. Come si stadia il tumore della prostata?

La stadiazione clinica

Il mezzo di stadiazione clinica ideale dovrebbe possedere un elevato grado di accuratezza sia per la valutazione dell'estensione locale sia per la valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza della neoplasia. La diffusione locale extraprostatica del tumore avviene lungo le strutture vascolari, linfatiche, gli spazi capsulari perineurali e la guaina fibromuscolare dei dotti eiaculatori. 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 esame istologico. Negli stadi iniziali infatti il sovvertimento della struttura ghiandolare è minimo e 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. A tutt'oggi, la stadiazione clinica risulta pertanto poco accurata, con una sottostadiazione, rispetto alla stadiazione postchirurgica, che va dal 50% al 68% secondo i vari Autori. L'estensione locale ed a distanza della neoplasia prostatica (cd. "stadiazione") viene usualmente valutata secondo la classificazione TNM dell'Union International Contre le Cancer (U.I.C.C.) in cui vengono presi in considerazione l'estensione locale (T), la situazione linfonodale (N) e la presenza o meno di metastasi a distanza (M). Il suffisso "c" indica la stadiazione clinica mentre il suffisso "p" indica la stadiazione patologica^{1,2}.

Estensione locale di malattia - Stadio "T" sec U.I.C.C.

Il primo passo nella valutazione clinica dell'estensione locale del tumore è rappresentato dalla distinzione tra stadio intracapsulare (cT1-2) ed extra capsulare (cT3-4)

La più antica e meno costosa metodica è rappresentata dall'esplorazione rettale (RR), che permette la valutazione di volume, consistenza, simmetria e regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica³⁻⁵. Il reperto rettale (RR) tende a sottostimare l'estensione del tumore con una percentuale di sottostadiazione dell'estensione extracapsulare che può raggiungere il 50%. V'è comunque evidenziato che una stadiazione più accurata va riservata a quelle situazioni in cui una stadiazione più precisa influisce direttamente sulle scelte terapeutiche.

I livelli sierici del PSA aumentano con l'avanzare dello stadio. In ogni caso quando si misura il livello del PSA nel singolo paziente questo sembra avere una limitata capacità di predire accuratamente lo stadio patologico⁶⁻¹². Il PSA è infatti prodotto tanto dal tessuto benigno quanto dal tessuto neoplastico prostatico e non esiste quindi nessuna correlazione diretta tra concentrazione sierica del PSA e stadio clinico e patologico. La capacità delle isoforme del PSA (i cosiddetti derivati del PSA) di predire con accuratezza lo stadio patologico sono ancora controversa¹³⁻³².

Il metodo più utilizzato per visualizzare la ghiandola prostatica è l'ecografia transattale (TRUS). In ogni caso soltanto il 60% dei tumori sono visualizzabili alla TRUS dal momento che i rimanenti tumori non hanno una differente ecogenicità. La TRUS può rilevare estensioni extra capsulari del tumore non sospettate ma non dispone di una sufficiente accuratezza per essere utilizzata routinariamente nella stadiazione. I criteri per sospettare un'estensione extracapsulare dei tumori comprendono irregolarità, discontinuità o mozzatura del profilo ghiandolare o la presenza di un ispessi-

mento o modificazione della forma delle vescichette seminali³³⁻⁴⁰. Circa il 60% dei tumori extracapsulari non vengono identificati dalla TRUS. 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.

La biopsia prostatica può fornire indicazioni utili per cercare di valutare l'entità della neoplasia prostatica ma non consente, di per sé, di studiarla. In casi selezionati la biopsia delle vescichette seminali può essere effettuata, a discrezione del clinico, per migliorare l'accuratezza della stadiazione pre-operatoria. Non esiste al momento un'evidenza scientifica che ne raccomandi l'uso come esame di prima linea nella stadiazione del paziente ma può essere riservata a pazienti con significativo rischio di coinvolgimento di vescichette seminali (PSA > 10 ng/ml, cTa,) e in cui una biopsia delle vescicole seminali positiva modificherebbe le scelte terapeutiche. Va sottolineato come una biopsia delle vescichette seminali negative non esclude la presenza di un coinvolgimento delle stesse all'esame istologico^{41,42}.

L'insieme delle informazioni ottenibile dalla biopsia possono fornire dei dati utili alla previsione dello stadio finale patologico. I principali parametri biopatici valutabili sono il numero delle biopsie positive, il grado e l'estensione dei focolai di carcinoma, e la presenza di un coinvolgimento capsulare. Va sottolineato che esiste una correlazione tra Gleason score biopatico e stadio patologico dal momento che circa il 70% dei pazienti con Gleason score biopatico ≥ 6 hanno una malattia organo confinata. La TC e la RMN hanno raggiunto un elevato livello di evoluzione tecnica ma nessuna delle due modalità garantisce una tale accuratezza e precisione da renderle necessarie nella stadiazione della neoplasia prostatica.

La Tomografia Computerizzata (TC) non ha un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale di malattia ma consente di identificare, benché con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale, l'interessamento linfonodale loco-regionale⁴³⁻⁵¹. La TC può avere un ruolo importante nei pazienti in valutazione per un eventuale trattamento radiante con intento curativo dal momento che ha un ruolo propedeutico alla pianificazione del trattamento radiante curativo del carcinoma della prostata.

La Risonanza Magnetica (RM) è il metodo più accurato, non invasivo, per identificare una progressione locale di malattia⁵¹. La RM eseguita con bobina endorettale o con bobina phased array, turbo spin echo e planimetria multipla consente di valutare l'infiltrazione capsulare, l'interessamento delle vescichette seminali, dei peduncoli vascolari e dell'apice prostatico^{52,53}. La RM con bobina endorettale rappresenta la metodica migliore oggi disponibile per definire la estrinsecazione di malattia anche a livello delle vescicole seminali (soprattutto se esaminate alla spettroscopia con colina). Secondo alcuni Autori i Pazienti con PSA sierico di almeno 20 ng/ml o con punteggio di Gleason > 7 alla biopsia che presentano un rischio più elevato di metastasi linfonodali possono essere candidabili all'esecuzione di una RM.

Stadiazione del coinvolgimento linfonodale - Stadio "N" sec U.I.C.C.

La stadiazione da coinvolgimento linfonodale va fatta qualora questa influenzi direttamente la scelta terapeutica. La presenza di valori di PSA elevati (> 20 ng/ml) stadio clinico Ct2b-cT3, Gleason score elevato ed invasione perineurale sono stati associati ad un rischio maggiore di presenza di coinvolgimento linfonodale⁵⁴⁻⁵⁸. Per considerare in maniera globale questi parametri sono stati creati degli strumenti informatici che consentano di valutare insieme le diverse informazioni cliniche per fornire la più accurata possibile

previsione dello stadio patologico⁵⁹⁻⁶⁰. L'esame più accurato per identificare la presenza di un reale coinvolgimento linfonodale è la linfadenectomia chirurgica a cielo aperto o in corso di laparoscopia. L'estensione della linfadenectomia è ancora controversa anche se la maggioranza degli Autori suggeriscono almeno una linfadenectomia iliaco-otturatoria. Un livello di PSA ≤ 10 ng/ml, un punteggio di Gleason score biptico non superiore a 6 e lo stadio intracapsulare della malattia (cT2), permettono di individuare un gruppo di Pazienti con un ridotto rischio di metastasi linfonodali (3%). Tanto la TC quanto la RMN hanno un ruolo limitato nella valutazione del coinvolgimento linfonodale a causa della loro bassa sensibilità. La TC può essere combinata con il prelievo biptico sotto controllo radiologico dei linfonodi di volume aumentato. In pazienti asintomatici con carcinoma prostatico di prima diagnosi ed un PSA < 20 ng/ml la probabilità di riscontrare una CT con reperti patologici linfonodali è circa dell'1% e pertanto la CT può essere limitata ai soli pazienti ad alto rischio. Va inoltre sottolineato come un aumento volumetrico dei linfonodi non equivale necessariamente alla presenza di un coinvolgimento metastatico linfonodale.

Recentemente sono stati proposti la radio-immuno-scintigrafia, la PET, e la TC-PET per migliorare l'accuratezza diagnostica del coinvolgimento metastatico linfonodale. La Tomografia ad emissione di positroni (PET), soprattutto la PET-colina, sembrerebbe più sensibile e specifica della PET- FDG. La PET è una tecnica squisitamente funzionale, con elevata sensibilità e buona risoluzione spaziale, basata principalmente sull'attività metabolica piuttosto che sulla dimostrazione della morfologia⁶¹. Le 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) e di fonderle in immagini uniche che contengono le informazioni di entrambi gli strumenti e dan-

no la possibilità di migliorare l'interpretazione e la localizzazione spaziale delle lesioni⁶²⁻⁶⁴. 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 PET con ¹¹C-colina mostra una buona accuratezza anche per le regioni pelviche, dove può essere utile nella stadiazione dei linfonodi locoregionali⁶⁵. Queste metodiche sono promettenti ma rivestono a tutt'oggi un aspetto sperimentale.

Stadiazione del coinvolgimento metastatico - Stadio "M" sec U.I.C.C.

Un coinvolgimento scheletrico metastatico è presente nella maggioranza dei pazienti che muoiono per un carcinoma della prostata e si correla alla prognosi dei singoli pazienti. La presenza di metastasi ossea può essere evidenziata da riscontro di un'elevata fosfatasi alcalina scheletrica. La fosfatasi alcalina scheletrica, a differenza del PSA si correla in maniera statisticamente significativa all'entità de coinvolgimento osseo.

La scintigrafia ossea consente di identificare le metastasi ossee come aree di ipercaptazione scheletrica del radiofarmaco e rappresenta il metodo di scelta per identifica e quantificare il coinvolgimento metastatico osseo. La quantificazione delle aree scintigrafiche ipercaptanti consenta di fare valutazioni che possono predire l'evoluzione clinica del paziente. I dati disponibili in letteratura sembrano suggerire che, in soggetti asintomatici con neoplasia bene o moderatamente differenziata, una scintigrafia ossea può essere non necessaria se la concentrazione sierica del PSA è ≥ 20 ng/ml⁶⁶⁻⁷¹. Il carcinoma della prostata metastatizza con minor frequenza anche al fegato, polmone, cervello, pelle e

pene. La valutazione di questi distretti corporei si può avvalere della radiografia diretta del torace, dell'ecografia, della CT e dell'RMN. Queste indagini appaiono motivate soltanto se la sintomatologia clinica suggerisce la presenza di coinvolgimento metastatico dei tessuti molli. Una combinazione dei livelli sierici del PSA, Gleason score biptico e stadio clinico hanno, in ogni caso, dimostrato di essere i migliori metodi predire lo stadio patologico finale e la probabilità di una diffusione extra prostatica del tumore^{72,73}. Dal momento che la valutazione combinata di tali parametri può essere difficile sono stati sviluppati modelli di previsione (Tabelle di Partin, Nomogrammi o Reti neurali) che possono essere utili nel valutare in modo complessivo questi parametri per predire lo stadio patologico e/o la probabilità di una diffusione della neoplasia a distanza⁷⁴⁻⁸⁵. Nonostante i notevoli progressi delle tecnologie di imaging, l'obiettivo della stadiazione clinica ottimale non è ancora stato raggiunto. La stadiazione clinica risulta attualmente poco accurata, con una sottostadiazione, rispetto alla stadiazione postchirurgica, che va dal 50% al 68% dei casi.

In conclusione, il panel esprime le seguenti raccomandazioni:

Il reperto rettale (RR) distingue i pazienti con significativa estensione extra ghiandolare della neoplasia da quelli con malattia organo confinata (cT2 vs cT3b-cT4) ma nei pazienti con malattia clinicamente localizzata (cT2), il RR sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore.

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.

Ad oggi, l'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (TRUS) nella stadiazione del carcinoma prostatico ri-

mane ancora di scarsa efficacia, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione di mezzi di contrasto ecografici.

La Tomografia Computerizzata (TC) non ha un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale di malattia ma La TC ha comunque un ruolo nella pianificazione del trattamento radiante con intento curativo del carcinoma della prostata.

La risonanza magnetica (RM) con bobina endorettale rappresenta la metodica migliore oggi disponibile per cercare di identificare l'estrinsecazione di malattia anche a livello delle vescicole seminali.

La linfadenectomia consente di valutare istologicamente l'eventuale coinvolgimento linfonodale da parte del carcinoma. Al momento attuale non esiste un consenso unanime sull'estensione della linfadenectomia anche se la maggior parte degli Autori suggeriscono almeno una linfadenectomia iliaco otturatoria bilaterale. Un livello di PSA <10 ng/ml, un punteggio di Gleason ≤ 6 nelle biopsie prostatiche e lo stadio intracapsulare della malattia (cT2) permettono di individuare Pazienti nei quali il rischio di metastasi linfonodali appare ridotto (3%).

La scintigrafia ossea è il miglior metodo per valutare la presenza di metastasi ossee. La scintigrafia ossea può non essere indicata in pazienti asintomatici con neoplasia prostatica $\leq$ Gleason score 6 e PSA sierico ≤ 20 ng/ml.

I nomogrammi possono consentire di valutare in maniera combinata PSA, reperto rettale e parametri biopatici per predire lo stadio patologico della malattia.

La Stadiazione patologica

La stadiazione PATOLOGICA viene effettuata dall'anatomo - patologo sul pezzo operatorio o sulla biopsia, valutando i seguenti paramenti:

- **estensione locale del tumore**, che 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 (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 extraprostatica 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^{71,72}.
- **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'inchiostrato 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 dell'estensione extra-prostatica.
- **infiltrazione nelle vescicole seminali**, La presenza della neoplasia in corrispondenza dell'avventizia delle vescicole seminali non identifica una vera infiltrazione neoplastica.
- **invasione vascolare e perineurale**.

Bibliografia

1. Sobin LH and Wittekind Ch (eds). *TNM classification of malignant tumours. 6th Ed.* Wiley-Liss. New York, 2002
2. Prostate. In: American Joint Committee on Cancer.: *AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed.* New York, NY: SpringerVerlag, 2002; pp 309-316.
3. Spigelman SS, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA, *Rectal examination in volume determination of carcinoma of the prostate: clinical and anatomical correlations.* J Urol 1986;136:1228-1230.
4. Roscigno M, Scattoni V, Bertini R, et al. *Diagnosis of prostate cancer. State of the art.* Minerva Urol Nefrol. 2004 Jun;56(2):123-45. Review.
5. Brown G, Davies S, Williams GT, et al. *Effectiveness of preoperative staging in rectal cancer: digital rectal examination, endoluminal ultrasound or magnetic resonance imaging?* Br J Cancer. 2004 Jul 5;91(1):23-9.
6. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ. *Clinical use of prostate - specific antigen in patients with prostate cancer.* J Urol 1989;142:1011-1017.
7. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R. *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy.* J Urol 1989; 141:873-879.
8. Partin AW, Carter HB, Chan DW, et al. *Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia.* J Urol 1990; 143:747-753.
9. Bozeman CB, Carver BS, Caldito G, et al. *Prostate cancer in patients with an abnormal digital rectal examination and serum prostate-specific antigen less than 4.0 ng/mL.* Urology. 2005 Oct;66(4):803-7.

10. Mistry K, Cable G. *Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma.* J Am Board Fam Pract. 2003 Mar-Apr;16 (2):95-101
11. Montironi R, Mazzucchelli R, Algaba F, et al. *Prostate-specific antigen as a marker of prostate disease.* Virchows Arch. 2000 Apr;436(4):297-304. Review.
12. Brawer MK. *Prostate-specific antigen: current status.* CA Cancer J Clin. 1999 Sep-Oct;49(5):264-81
13. Seaman E, Whang M, Olsson CA, et al. *PSA density (PSAD). Role in patient evaluation and management.* Urol. Clin North Am. 1993 Nov;20(4):653-63.
14. Kane RA, Littrup PJ, Babaian R, et al. *Prostate-specific antigen levels in 1695 men without evidence of prostate cancer. Findings of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.* Cancer. 1992 Mar 1;69(5):1201-7.
15. Yuan JJ, Coplen DE, Petros JA, et al. *Effects of rectal examination, prostatic massage, ultrasonography and needle biopsy on serum prostate specific antigen levels.* J Urol. 1992 Mar;147(3 Pt 2):810-4.
16. Walz PH, Schoppmann T, Buscher C, et al. *Influence of prostatic disease and prostatic manipulations on the concentration of prostate-specific antigen.* Eur Urol. 1992;22(1):20-6.
17. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. *Prostate-specific antigen: critical issues for the practicing physician.* Mayo Clin Proc. 1994 Jan;69(1):59-68.
18. Oesterling JE, Martin SK, Bergstralh EJ, Lowe FC. *The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer.* JAMA. 1993 Jan 6;269(1):57-60.
19. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. *Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy.* Mayo Clin Proc. 1994 Jan;69(1):69-79.

20. Caplan A, Kratz A. *Prostate-specific antigen and the early diagnosis of prostate cancer*. Am J Clin Pathol. 2002 Jun;117 Suppl:S104-8. Review.
21. Stamey TA, Caldwell M, McNeal JE, et al. *The prostate specific antigen era in the United States is over for prostate cancer: what happened in the last 20 years?* J Urol. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1297-301.
22. Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. *Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations*. JAMA. 2003 May 28;289(20):2695-700.
23. Oesterling JE, Jacobsen SJ, Chute CG, et al. *Serum prostate-specific antigen in a community-based population of healthy men. Establishment of age-specific reference ranges*. JAMA. 1993 Aug 18;270(7):860-4.
24. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, et al. *Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation*. Urol Clin North Am. 1993 Nov;20(4):671-80.
25. Richardson TD, Oesterling JE. *Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men*. N Engl J Med. 1996 Aug 1;335(5):304-10.
26. Canto EI, Slawin KM. *Early management of prostate cancer: how to respond to an elevated PSA?* Annu Rev Med. 2002;53:355-68. Review.
27. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, et al. *Evaluation of percentage of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening*. JAMA. 1995 Oct 18;274(15):1214-20.
28. Catalona WJ, Partin AW, Slawin KM, et al. *Use of the percentage of free prostate-specific antigen to enhance differentiation of prostate cancer from benign prostatic disease: a prospective multicenter clinical trial*. JAMA. 1998 May 20;279(19):1542-7.

29. Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, et al. *The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels.* BJU Int. 2005 Nov;96(7):995-8.
30. Aslan G, Irer B, Kefi A, et al. *The Value of PSA, Free-to-total PSA Ratio and PSA Density in the Prediction of Pathologic Stage for Clinically Localized Prostate Cancer.* Int Urol Nephrol. 2005;37(3):511-4.
31. Stephan C, Stroebe G, Heinau M, et al. *The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL.* Cancer. 2005 Sep. 1;104(5):993-1003.
32. Veneziano S, Pavlica P, Compagnone G, Martorana G. *Usefulness of the (F/T)/PSA density ratio to detect prostate cancer.* Urol Int. 2005;74(1):13-8.
33. Matthews GJ, Motta J, Fracehia JA. *The accuracy of transrectal ultrasound prostate volume estimation: clinical correlations.* J Clin Ultrasound. 1996 Nov-Dec;24(9):501-5.
34. Al-Ghazo MA, Ghalayini IF, Matalka II. *Ultrasound-guided transrectal extended prostate biopsy: a prospective study.* Asian J Androl. 2005 Jun;7(2):165-9.
35. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. *Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate.* J Urol. 1989 Jul;142(1):71-75.
36. Loch T, Eppelmann U, Lehmann J, et al. *Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate: random sextant versus biopsies of sono-morphologically suspicious lesions.* World J. Urol. 2004 Nov;22(5):357-60.
37. Kimura G, Nishimura T, Kimata R, et al. *Random systematic sextant biopsy versus power doppler ultrasound-guided target biopsy in the diagnosis of prostate cancer: positive rate and clinicopathological features.* J Nippon Med Sch. 2005 Oct;72(5):262-9.

38. Men S, Cakar B, Conkbayir I, Hekimoglu B. *Detection of prostatic carcinoma: the role of TRUS, TRUS guided biopsy, digital rectal examination, PSA and PSA density.* J Exp Clin. Cancer Res. 2001 Dec;20(4):473-80.
39. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. *Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy.* Br J Urol. 1994 Jan;73(1):65-9.
40. Liebross RH, Pollack A, Lankford SP, et al. *Transrectal ultrasound for staging prostate carcinoma prior to radiation therapy: an evaluation based on disease outcome.* Cancer. 1999 Apr 1;85(7):1577-85
41. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, et al. *Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinically localized prostate cancer.* Prostate. 2003 Jun 15;56(1):23-9.
42. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, et al. *The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy.* J Urol. 2000 Jan;163(1):174-8.
43. Rorvik J, Halvorsen OJ, Espeland A, Haukaas S. *Inability of refined CT to assess local extent of prostatic cancer.* Acta Radiol. 1993 Jan;34(1):39-42.
44. Berman CG, Brodsky NJ. *Prostate Cancer Imaging.* Cancer Control. 1998 Nov;5(6):541-554.
45. Marla R. Hersh, Edson L. Knapp, Junsung Choi. *Newer imaging modalities to assess tumor in the prostate.* Cancer Control 2004 Nov-Dec; 11(6):353-357
46. Ito H, Kamoi K, Yokoyama K, et al. *Visualization of prostate cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison with transrectal power Doppler ultrasound.* Br J Radiol. 2003 Sep;76(909):617-24.

- 47.Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, et al. *Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a metaanalysis.* Eur Radiol. 2002 Sep;12(9):2294-302. Epub 2002 Apr 19.
- 48.Hricak H, Dooks GC, Jeffrey RB, et al. *Prostatic carcinoma: staging by clinical assessment, CT, and MR imaging.* Radiology. 1987 Feb;162(2):331-6.
- 49.Lee N, Newhouse JH, Olsson CA, et al. *Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a computed tomography scan of the abdomen and pelvis? An analysis based on 588 patients.* Urology. 1999 Sep;54(3):490-4.
- 50.Moritani T, Kademian JC, Ohgiya Y, et al. *Magnetic resonance imaging of prostate carcinoma using phased-array coils: therapeutic effect and recurrence.* Clin Imaging. 2005 Nov-Dec;29(6):412-22.
- 51.Brassell SA, Rosner IL, McLeod DG. *Update on magnetic resonance imaging, ProstaScint, and novel imaging in prostate cancer.* Curr Opin Urol. 2005 May;15(3):163-6.
- 52.Torricelli P, Lo Russo S, Pecchi A, et al. *Endorectal coil MRI in local staging of rectal cancer.* Radiol Med (Torino). 2002 Jan-Feb;103(1-2):74-83
- 53.88) Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. *Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer.* J Urol. 2005 Dec;174(6):2158-63.
- 54.Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, et al. *Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis.* Urology 1999; 53:367-371.
- 55.Link RE, Morton RA. *Indications for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer.* Urol Clin North Am. 2001 Aug;28(3):491-8. Review.

- 56.El-Galley RE, Keane TE, Petros JA, et al. *Evaluation of staging lymphadenectomy in prostate cancer*. Urology. 1998. Oct;52(4):663-7.
- 57.Borley N, Fabrin K, Sriprasad S, et al. *Laparoscopic pelvic lymph node dissection allows significantly more accurate staging in "high-risk" prostate cancer compared to MRI or CT*. Scand J Urol Nephrol. 2003;37(5):382-6.
- 58.Malmstrom PU. *Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited*. Acta Oncol. 2005;44(6):593-8.
- 59.Partin AW, Yoo J, Carter HB, et al. *The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer*. J Urol. 1993 Jul;150(1):110-4.
- 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 May 14;277(18):1445-51.
- 61.Hricak H. *MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer*. Br J Radiol. 2005 Oct;78 Spec no 2:S103-11.
- 62.Yoshida S, Nakagomi K, Goto S, et al. *C-choline positron emission tomography in prostate cancer: primary staging and recurrent site staging*. Urol Int. 2005;74(3):214-20.
- 63.Sanz G, Rioja J, Zudaire JJ, et al. *PET and prostate cancer*. World J Urol. 2004 ov;22(5):351-2. Epub 2004 Oct 16.
- 64.Schmid DT, John H, Zweifel R, Cservenyak T, et al. *Fluorocholine PET/CT in Patients with Prostate Cancer: Initial Experience*. Radiology. 2005 May;235(2):623-8.
- 65.Prando A, Kurhanewicz J, Borges AP, et al. *Prostatic biopsy directed with endorectal MR spectroscopic imaging findings in patients with elevated prostate specific antigen levels and prior negative biopsy findings: early experience*. Radiology. 2005 Sep;236(3):903-10.

66. Lorente JA, Valenzuela H, Morote J, Gelabert A. *Serum bone alkaline phosphatase levels enhance the clinical utility of prostate specific antigen in the staging of newly diagnosed prostate cancer patients.* Eur J Nucl Med. 1999; 26:625-632
67. Wolff JM, Zimmy M, Borchers H, et al. *Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate?* Eur Urol 1998;33:376-381.
68. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. *Influence of local tumor stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate.* Eur Urol 1999;35:223-227.
69. Scutellari PN, Antinolfi G, Galeotti R, Giganti M. *Metastatic bone disease. Strategies for imaging.* Minerva Med. 2003 Apr;94(2):77-90. Review.
70. Kemp PM, Maguire GA, Bird NJ. *Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan?* Br J Urol. 1997 Apr;79(4):611-4.
71. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. *Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated?* BJU Int. 2004 Aug;94(3):299-302.
72. Narayan P, Fournier G, Gajendran V, et al. *Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer.* Urology. 1994 Oct;44(4):519-24.
73. Kurita Y, Suzuki A, Masuda H, et al. *Transition zone volume-adjusted prostate-specific antigen value predicts extra capsular carcinoma of the prostate in patients with intermediate prostate-specific antigen levels.* Eur Urol. 1998;33(1):32-8.
74. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium.* Urology. 2001 Dec;58(6):843-8.

75. Kattan MW, Stapleton AM, Wheeler TM, Scardino PT. *Evaluation of a nomogram used to predict the pathologic stage of clinically localized prostate carcinoma*. Cancer. 1997 Feb 1;79(3):528-37.
76. Ross PL, Scardino PT, Kattan MW. *A catalog of prostate cancer nomograms*. J Urol. 2001 May;165(5):1562-8.
77. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, et al. *Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors*. J Urol. 2003 Nov;170(5):1792-7
78. Ross PL, Gerigk C, Gonen M, et al. *Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer*. Semin Urol Oncol. 2002 May;20(2):82-8.
79. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. *A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer*. J Urol. 2003 Nov;170(5):1798-803
80. Kattan MW *Nomograms are superior to staging and risk grouping systems for identifying high-risk patients: preoperative application in prostate cancer*. Curr Opin Urol. 2003 Mar;13(2):111-6
81. Greene KL, Meng MV, Elkin EP, et al. *Validation of the Kattan preoperative nomogram for prostate cancer recurrence using a community based cohort: results from cancer of the prostate strategic urological research endeavor (capsure)*. J Urol. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2255-9.
82. Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, et al. *How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor*. J Urol. 2002 Apr;167(4):1653-7; discussion 1657-8
83. Blute ML, Bergstralh EJ, Partin AW, et al. *Validation of Partin tables for predicting pathological stage of clinically localized prostate cancer*. J Urol. 2000 Nov;164(5):1591-5

84. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, et al. *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium*. Urology. 2001 Dec;58(6):843-8
85. Augustin H, Eggert T, Wenske S, et al. *Comparison of accuracy between the Partin tables of 1997 and 2001 to predict final pathological stage in clinically localized prostate cancer*. Urol. 2004 Jan;171(1):177-81

6. Chirurgia

Le opzioni terapeutiche, talora embricate, per il paziente con neoplasia prostatica sono:

- **chirurgia**
- **ormonoterapia**
- **radioterapia**
- **chemioterapia**
- **vigile attesa**

La prostatectomia radicale (PR) rappresenta attualmente uno degli interventi di chirurgia urologica "maggiore" più eseguiti, sia perché il carcinoma prostatico (CaP) clinicamente localizzato viene diagnosticato più frequentemente rispetto al passato, sia perché tale intervento è entrato nel bagaglio chirurgico della maggior parte degli urologi.

Al fine di garantire la migliore qualità dell'atto chirurgico è importante tenere presente che la PR è un intervento tecnicamente complesso il cui il risultato dipende e dal numero di interventi eseguiti dall'operatore e dalla tecnica chirurgica impiegata¹.

Quali sono le indicazioni alla prostatectomia radicale?

Il candidato ideale da sottoporre a PR è quello con malattia clinicamente confinata alla ghiandola prostatica, N0 - M0, con una aspettativa di vita superiore a 10 anni, in assenza di co-morbilità tali da controindicare l'intervento chirurgico². Rappresenta una possibile opzione terapeutica nei pazienti più giovani pur in stadio clinico di malattia T1a³

L'età rappresenta ancora un fattore importante nella scelta terapeutica, anche se attualmente non esiste un limite assoluto di età al di sopra del quale non sia indicata l'esecuzione della PR, in presenza di pazienti motivati, con malattia clinicamente localizzata e in assenza di co-morbilità significativa⁴. Considerare l'età cronologica e non l'aspettativa di vita di un soggetto ultrasettantenne con malattia organo-confinata come unico fattore decisionale potrebbe comunque, esporre al potenziale rischio di non offrire al paziente la cura più idonea per la sua malattia⁵.

La scelta del trattamento chirurgico in pazienti con CaP localmente avanzato è tuttora oggetto di un acceso dibattito: in questo gruppo di pazienti, considerati ad alto rischio di progressione di malattia, una terapia adiuvante potrebbe avere un ruolo al fine di ridurre significativamente il rischio di recidive locali e/o di metastasi a distanza dopo terapia con intento curativo (chirurgica e/o radiante). L'impiego della radioterapia esterna (RTE) in adiuvante alla PR sembrerebbe vantaggiosa in termini di sopravvivenza libera da progressione sia biochimica che clinica di malattia in pazienti in stadio pT3 e margini chirurgici positivi⁶.

Come si esegue la prostatectomia radicale?

La PR prevede l'asportazione completa della ghiandola prostatica e delle vescicole seminali con la successiva anastomosi vescico-uretrale.

Anche se la PR viene di routine eseguita sia con approccio perineale che retropubico⁷. Quest'ultimo è attualmente il più diffuso e può essere considerato il "gold standard" con cui si devono confrontare tutte gli altri accessi^{8,9}. É stata anche descritta la via transcoccigea, peraltro raramente eseguita⁷. Più di recente è stata proposta tecnica laparoscopica soprattutto in centri dedicati^{10,11}. La tecnica laparoscopica robot-assistita è attualmente limitata solo ad alcuni centri pilota¹².

I passaggi salienti dell'intervento di PR retropubica, ben codificati da Walsh¹³, sono rappresentati dalla incisione bilaterale della fascia endopelvica, dalla sezione dei legamenti pubo-prostatici e del complesso venoso dorsale.

L'uretra viene incisa a livello dell'apice prostatico: la scelta del punto d'incisione sull'uretra e le modalità con cui questa viene sezionata devono essere modulate a seconda del volume e della conformazione della ghiandola¹⁴. Sezionato il muscolo retto-uretrale, si procede allo scollamento retrogrado della prostata, rivestita dalla fascia di Denonvilliers, dal piano rettale. Si arriva alle vescicole seminali che vengono liberate, dopo avere sezionato i deferenti bilateralmente. Si passa a questo punto sul versante anteriore della giunzione vescico-prostatica, la si incide dapprima sulla linea mediana, quindi circolarmente sui due lati ed infine sul versante posteriore, così da completare la dissezione già eseguita. Prostata e vescicole seminali vengono rimosse "en bloc".

Da ultimo, si ricostruisce il collo vescicale e si confeziona la anastomosi tra questo ed il moncone uretrale. Non è tuttora chiaro se la conservazione dei legamenti puboprostatici sia vantaggiosa o meno per il mantenimento della continenza urinaria postoperatoria¹⁵. La lunghezza del moncone uretrale residuo rappresenterebbe, invece, un elemento determinante per il raggiungimento della continenza¹⁵. La conservazione del collo vescicale (tecnica "double sphincter"), non sarebbe fondamentale nel raggiungimento definitivo della continenza urinaria ma, favorirebbe la riduzione del tempo di recupero della continenza¹⁶.

L'approccio retropubico appare vantaggioso, rispetto alla via transperineale, per la possibilità di eseguire contestualmente una linfo-adenectomia (LAD) pelvica e si assocerebbe ad una minor incidenza di margini chirurgici positivi¹⁷. Questi ultimi dati, tuttavia, non sono stati confermati¹⁸. La PR perineale risulterebbe limitativa in presenza di una vo-

luminosa ghiandola prostatica. Inoltre, la posizione litotomica spinta che il soggetto deve mantenere per tutta la durata dell'intervento, potrebbe creare problemi ventilatori soprattutto nei pazienti obesi e sarebbe di svantaggio nei soggetti con problemi ortopedici. Sono stati altresì descritti possibili danni allo sfintere anale predisponenti allo sviluppo di una incontinenza fecale⁹. Non sono tuttora disponibili i dati di confronto tra PR eseguita per via retropubica con contestuale LAD pelvica e PR perineale e LAD pelvica laparoscopica.

Per quanto concerne l'approccio laparoscopico, negli ultimi anni diversi centri hanno raggiunto una considerevole esperienza in tale ambito. Le vie d'accesso comunemente impiegate sono la via transperitoneale e quella totalmente extraperitoneale. Non vi sono dati che supportino l'una rispetto all'altra e molti operatori sono tuttora alla ricerca della via migliore e "definitiva"^{10,11,19}.

Mancano i dati a lungo termine sia sulla radicalità oncologica che sulle complicanze postoperatorie dell'approccio laparoscopico. Alcune risposte indirette sulla sua efficacia oncologica potrebbero derivare dalla percentuale di margini chirurgici positivi osservati. Tale evenienza risulterebbe superiore a quella riscontrata con l'approccio retropubico "aperto"^{10,11,19,20}, soprattutto quando l'esperienza laparoscopica è iniziale. Pertanto, tale dato dovrebbe essere riletto alla luce della lunga curva di apprendimento necessaria per acquisire padronanza della tecnica²⁰.

L'approccio laparoscopico robot-assistito potrebbe in futuro offrire dei vantaggi in termini di una migliore dissezione a livello dell'apice prostatico e di un più adeguato e semplice confezionamento della anastomosi vescico-uretrale¹². Tali vantaggi teorici dovrebbero comunque essere considerati in rapporto ai maggiori costi economici della procedura.

Qual'è il ruolo della linfadenectomia pelvica?

Lo scopo della LAD pelvica in corso di PR è di ottenere una stadiazione loco-regionale quanto più corretta²¹. Al presente non esiste consenso né sulla sua indicazione (necessità o meno si eseguirla in tutti i casi indistintamente) né sulla sua estensione e sul numero di linfonodi da asportare²².

L'utilizzo del PSA nella pratica clinica ha ridotto drasticamente il numero di casi con interessamento metastatico linfonodale al momento della diagnosi di tumore primitivo: tale frequenza è passata dal 20-40% degli anni '70 e '80²³ a meno del 6%, nelle casistiche più recenti²⁴. Circa il numero dei linfonodi da asportare in corso di LAD, si deve sottolineare che nella LAD estesa vengono asportati mediamente 21-28 linfonodi; in quella limitata, il numero si riduce a 10-11²⁵. Ne potrebbe derivare una minore incidenza di positività linfonodale (dal 26,2 al 12%) con una teorica diminuzione dell'efficacia stadiante della procedura²⁶.

Venti linfonodi pelvici potrebbero essere considerati un numero rappresentativo per una idonea stadiazione loco-regionale del CaP²⁷.

V
C

La presenza di malattia linfonodale occulta potrebbe essere responsabile della ripresa sistemica di malattia che si registra in circa il 6% dei pazienti in stadio pT1-2 sottoposti a PR²⁸. Questo dato apre la questione sull'eventuale efficacia terapeutica della LAD pelvica; non esistono attualmente dati definitivi sul ruolo terapeutico assoluto della LAD. Studi comparativi tra LAD standard e LAD estesa dimostrerebbero migliori risultati in termini di sopravvivenza libera da progressione del PSA (8 contro 23%) con la LAD estesa, indicando indirettamente un potenziale beneficio terapeutico della LAD pelvica^{22,25}.

Al momento attuale, in ragione della bassa incidenza di positività linfonodale (2-3,7%) nei pazienti con CaP a basso

rischio^{26,29,30}, la LAD pelvica non è consigliata nei pazienti in stadio cT1c con "Gleason score" ≤ 6 e PSA < 10 ng/ml²⁴. Tale atteggiamento consente di evitare le complicanze legate alla LAD stessa. Di contro non è stata riscontrata una significativa differenza in termini di ripresa biochimica di malattia tra pazienti, selezionati con i suddetti criteri e sottoposti a PR, nei quali sia stata o meno eseguita la LAD pelvica³¹⁻³³.

In caso di interessamento linfonodale è opportuno distinguere tra singola localizzazione linfonodale e interessamento multiplo: in pazienti sottoposti a terapia adiuvante (castrazione, LH-RH analogo e blocco androgenico totale) entro 90 giorni dalla PR e LAD pelvica, non sarebbe stata documentata alcuna differenza in termini di mortalità cancro specifica tra il gruppo di controllo pN0 e i soggetti pN+ con un singolo linfonodo coinvolto³⁴.

Quando è indicata la prostatectomia radicale "nerve sparing"?

La tecnica "nerve-sparing" consiste nella asportazione della ghiandola prostatica per tumore organo-confinato, risparmiando i fasci neurovascolari responsabili della funzione erettile^{13,35}.

La selezione dei pazienti candidati a PR "nerve-sparing" (PRNS), mono o bilaterale, si fonda su: valore del PSA totale iniziale (<10 ng/ml), grado di Gleason (non più di un frustolo biotico con pattern di Gleason 4/5), numero di biopsie positive e numero di biopsie positive con un grado di Gleason 4/5³⁶.

Vi è il rischio che il risparmio dei fasci neurovascolari si correli con una più frequente positività dei margini chirurgici, quando confrontato all'intervento tradizionale: ciò potrebbe potenzialmente compromettere la radicalità oncologica³⁶.

Esistono altre tecniche di risparmio dei fasci neurovascolari?

Il trapianto di nervo, che nella maggior parte dei casi è il nervo surale, è stato proposto per ripristinare la continuità del nervo cavernoso danneggiato durante l'intervento di PR^{37,38}. Allo stato attuale delle cose non è assolutamente possibile stabilire il significato di tale tecnica né i benefici ad essa collegati.

IV
B

Quali sono le complicanze della prostatectomia radicale?

Le complicanze della PR possono essere distinte in peri e post-operatorie; queste ultime possono a loro volta essere precoci (entro 30 giorni dall'intervento) e tardive (dopo 30 giorni dall'intervento).

VI
C

La frequenza con cui si verificano le complicanze chirurgiche è in parte associata all'esperienza dell'operatore³⁹ e in parte alla situazione generale del paziente.

a) Complicanze peri-operatorie

La mortalità peri-operatoria associata alla PR è attualmente inferiore allo 0,4%⁴⁰. Tra le complicanze peri-operatorie maggiori, meritano di essere menzionate la trombosi venosa profonda (TVP) e l'embolia polmonare, che possono presentarsi rispettivamente nello 0-8% e nell'1-7% dei casi⁴⁰. I pazienti che vengono sottoposti a PR sono a rischio di sviluppare complicanze tromboemboliche in quanto sono pazienti neoplastici e per la complessità dell'intervento a livello pelvico.

Si è dimostrato che la profilassi delle complicanze tromboemboliche, attuata con la somministrazione di eparina a basso peso molecolare, è in grado di ridurre sensibilmente l'incidenza di TVP nel post-operatorio⁴¹. La profilassi degli eventi trombotici viene solitamente eseguita nella prima settimana dopo l'intervento. Prolungarla per 4-5 settimane

nel periodo postoperatorio, può ridurre il rischio tromboembolico in modo significativo⁴². La dose consigliata di eparina a basso peso molecolare, da somministrarsi quotidianamente sottocute, è di 5000 UI⁴³.

Per quanto riguarda la sola via laparoscopica, vanno ricordate le complicanze associate all'utilizzo dell'anidride carbonica, quali l'ipercapnia e la comparsa di enfisema sottocutaneo. La PR laparoscopica, consentendo una visione magnificata in profondità nella pelvi, garantirebbe dettagli anatomici più precisi e minori perdite ematiche intraoperatorie¹⁹.

b) Complicanze post-operatorie precoci

Le complicanze precoci includono: le lesioni intraoperatorie rettali, uretrali e del nervo otturatorio (quest'ultima nel caso in cui venga eseguita la LAD pelvica) che raggiungono complessivamente lo 0,5% dei casi; le emorragie (2-11%); le fistole urinose (1-2%); il linfocele in caso di LAD pelvica (1-3%). La stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata con una percentuale variabile tra lo 0,6 e il 30% dei casi⁴⁴.

c) Complicanze post-operatorie tardive

Le complicanze post-operatorie tardive comprendono la disfunzione erettile (DE) e l'incontinenza urinaria (IU): questa ultima presenta una incidenza variabile dall'1 al 70% in relazione al tipo di intervento eseguito e alla definizione di IU adottata⁴⁴⁻⁴⁶.

Quali sono i risultati funzionali della prostatectomia radicale?

1. Continenza urinaria

In relazione al tipo di approccio chirurgico impiegato, il recupero della continenza urinaria varia dal 32 al 95% nel caso della via retropubica; dal 65 al 96% quando viene utilizzata la via perineale; dal 73 al 97% quando si considera la via laparoscopica⁹. L'età del paziente, lo stadio di malattia,

la tecnica chirurgica, lo stato di continenza pre-operatorio, la lunghezza dell'uretra membranosa e una pregressa chirurgia prostatica costituiscono potenziali fattori di rischio per l'insorgenza dell'incontinenza urinaria dopo PR: il 14% degli uomini tra 75-79 anni presenterebbe IU a distanza di 18 mesi dall'intervento, contro l'1-4% dei pazienti più giovani⁴⁷. Le analisi relative ai fattori di rischio non ha condotto ad univoche conclusioni e, attualmente, nessuno è stato identificato quale indice predittivo del recupero dello stato di continenza.

2.Disfunzione erettile

Condizione essenziale per il recupero della potenza sessuale dopo PR è la esistenza di attività sessuale prima dell'intervento stesso⁹: il recupero, dopo PR eseguita per via retropubica, perineale o laparoscopica, si verifica con frequenze molto variabili, oscillando rispettivamente tra il 44 e l'85% dei casi, tra il 22 e il 77%, tra il 5 e il 59%⁹. Il risultato dipende dalla età del paziente, dalla assenza di patologie cardiovascolari associate, dalla esperienza del chirurgo, dalla esecuzione di una procedura "nerve-sparing" o meno. È stato osservato che il 39% degli uomini di età inferiore a 60 anni è in grado di mantenere la loro potenza a 18 mesi dall'intervento, contro il 15-22% degli uomini di età superiore⁴⁷. È stato suggerito che una precoce riabilitazione sessuale può garantire una migliore ripresa della funzione erettile: sono così state impiegate delle terapie farmacologiche di supporto nel periodo postoperatorio con diversi protocolli che includono la somministrazione per via orale di inibitori della 5-fosfodiesterasi e iniezioni di prostaglandine intracavernose allo scopo di recuperare delle valide erezioni e di ridurre al minimo il rischio di ipo-ossigenazione dei corpi cavernosi con conseguente reazione fibrotica⁴⁸.

Si è visto che a 3 anni dall'inizio della terapia riabilitativa il 71% dei pazienti sottoposti a PRNS continuava a rispondere alla terapia orale⁴⁸.

3. Qualità di vita

La PR offre eccellenti risultati a lungo termine, sia in termini funzionali che di radicalità oncologica^{8,9,49,50}. Attualmente i sistemi di valutazione della qualità di vita (QV) sono piuttosto imprecisi ed aspecifici. Per ottenere risposte indirette si può ricorrere alla valutazione dell'impatto sulla QV dei pazienti sottoposti a PR delle complicanze quali, ad esempio, la IU e la DE⁹. L'assenza di complicanze precoci e tardive, queste ultime riferite al mantenimento/recupero di continenza urinaria, una buona dinamica minzionale e una adeguata funzione sessuale, sono capitali nella valutazione della QV e del grado di accettazione dell'intervento⁴⁷. Solo una minima parte dei pazienti sottoposti a PR riferisce problemi fisici correlati all'intervento chirurgico tali da sentirsi limitati nelle attività di ogni giorno⁴⁷. La percentuale di coloro che si risottoporrebbero a PR varia tra il 47 ed il 72%^{51,47}: la IU gioca un ruolo fondamentale nel limitare le attività quotidiane di chi non ritornerebbe a scegliere la chirurgia⁵¹.

Qual'è l'impatto terapeutico della prostatectomia radicale ?

L'esito di una procedura chirurgica in ambito oncologico si basa primariamente sulla valutazione dei risultati in termini di sopravvivenza.

La "dosabilità" del marcatore in corso di follow-up, dopo l'iniziale azzeramento, viene definita con il termine di "ripresa biochimica di malattia". Il valore più comunemente utilizzato per definire la "ripresa biochimica di malattia" è > 0.2 ng/ml⁵². Anche altri valori, compresi tra 0,1 e 0,4 ng/ml, sono stati proposti ed utilizzati⁵³⁻⁵⁶.

Realisticamente, il 27- 53% dei pazienti sottoposti a PR presenta un innalzamento del PSA sierico entro 10 anni dall'intervento chirurgico⁵⁷. In passato Lange aveva riscontrato che il 40% dei pazienti sottoposti ad intervento, nei

quali il PSA inizialmente non era dosabile nell'immediato postoperatorio, presentava comunque una progressione biochimica di malattia⁵⁸.

I soggetti che presentano progressione biochimica hanno più probabilità di andare incontro ad una progressione clinica, anche se i due eventi non sono inevitabilmente correlati^{57,59,60}. L'aumento del PSA può precedere anche di molti anni una eventuale progressione clinica della malattia⁶¹. Pur in presenza di un innalzamento del PSA, molti pazienti rimangono liberi da malattia clinicamente evidente per lunghi periodi, senza ricorrere ad alcuna terapia. Di contro, è stato osservato che il 34% dei pazienti con progressione biochimica di malattia, se non trattati, svilupperebbe metastasi a distanza dopo un intervallo mediano di 8 anni dal momento della risalita del PSA⁵⁷.

Una malattia confinata alla prostata si associa ad una più lunga sopravvivenza libera da progressione biochimica, ma non dà alcuna garanzia di non-progressione: tale evenienza si verifica in circa il 10% dei casi durante il follow-up⁶²⁻⁶⁴. Il riscontro di neoplasia estesa oltre la capsula e/o la presenza di margini chirurgici positivi, si associa più frequentemente a una ripresa biochimica e conseguentemente a una successiva progressione clinica^{52,63}. È stato dimostrato che il rischio di ripresa biochimica a 5 anni è del 68% nel caso in cui sia stata riscontrata una invasione delle vescicole seminali; del 26% nel caso in cui vi siano margini chirurgici positivi o una estensione microscopica extracapsulare del tumore; solo del 9% quando la neoplasia è patologicamente organo-confinata. Considerando quale fattore prognostico il "Gleason score" sul pezzo operatorio, non vi sarebbe ripresa biochimica nel 55% dei pazienti con "Gleason score" ≥ 7 e nel 92% con "Gleason score" < 7 ⁶².

La sopravvivenza libera da malattia a lungo termine dopo PR per neoplasia prostatica localmente confinata è riportata nella Tabella 2.

Tabella 2. Sopravvivenza libera da malattia dopo PR per neoplasia clinicamente localizzata

Come attuare il follow-up dopo la prostatectomia radicale ?

In caso di asportazione completa del tumore, il PSA, dosa-

Autore, Anno [Rif. biblio.]	n. casi	F-up a 5 anni	F-up a 10 anni	F-up a 15 anni
Han, 2003 ⁶⁵	2,091	84%	72%	61%
Hull, 2002 ⁶⁶	1,000	78%	75%	-
Catalona, 1998 ⁶⁷	1,778	78%	65%	-
Pound, 1997 ⁶⁸	1,623	80%	68%	-
Zincke, 1994 ⁶⁹	3,170	70%	52%	-

to con metodica convenzionale tipo Hybritech, dovrebbe teoricamente scendere a livelli di indosabilità ($< 0,1$ ng/ml) entro un mese dall'intervento^{70,71}.

Utilizzando metodiche ultrasensibili, il cut off andrebbe invece fissato a $0,01$ ng/ml⁷⁰.

Il primo dosaggio del PSA dovrebbe quindi essere programmato dopo almeno 3 mesi dall'intervento⁷². Questo dato risulta particolarmente importante in caso di neoplasia in stadio localmente avanzato, con eventuale positività dei margini chirurgici, per decidere il possibile impiego di una terapia adiuvante. Successivamente il PSA va dosato ogni 6 mesi per i primi 5 anni e quindi ogni anno. La esplorazione rettale va eseguita annualmente⁷³. Ulteriori esami vanno decisi sulla base della situazione clinica emergente e di eventuali modificazioni del piano terapeutico.

Accanto alla efficacia oncologica, nel follow-up dei pazienti sottoposti a PR vanno considerati anche la dinamica minzionale e lo stato delle vie urinarie che vanno valutati facendo riferimento ai consueti parametri di laboratorio e strumentali, generalmente dopo alcuni mesi dall'intervento e, successivamente, solo in caso di nuovi eventi.



Bibliografia

1. Joudi FN, Konety BR. *The impact of provider volume on outcomes from urological cancer therapy.* J Urol 2005; 174: 432-8.
2. Mason M. *How should we treat patients with locally advanced prostate cancer?* Eur Urol 2003; Suppl. 2: 14-22.
3. Van Poppel H, Ameye F, Oyen R, et al. *Radical prostatectomy for localized prostate cancer.* Eur J Surg Oncol 1992; 18: 456-62.
4. Post PN, Kil PJM, Hendrikx AJM, et al. *Comorbidity in patients with prostate cancer and its relevance to treatment choice.* BJU Int 1999; 84: 652-6.
5. Schwartz KL, Alibhai SM, Tomlinson G, et al. *Continued undertreatment of older men with localized prostate cancer.* Urology. 2003; 62(5): 860-5.
6. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. *European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911).* Lancet 2005; 366: 572-8.
7. Carlin BI, Resnick MI. *Anatomic approach to radical perineal prostatectomy.* Urol Clin North Am 1995; 22(2): 461-73.
8. Gillitzer R, Thuroff JW. *Technical advances in radical retro-pubic prostatectomy technique for avoiding complications.* BJU Int 2003; 92: 178-84.
9. Meraney AM, Haese A, Palisaar J, et al. *Surgical management of prostate cancer: advances based on a rational approach to the data.* Eur J Cancer 2005; 41: 888-907.
10. Guillonneau B, Vallancien G. *Laparoscopic RP: Initial experience and preliminary assessment after 65 operations.* Prostate 1999; 39: 71-5.

11. Bollens R, Vanden Bossche M, Roumeguere T, et al. *Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy. Results after 50 cases.* Eur Urol 2001; 40: 65-9.
12. Aherling TE, Eichel L, Edwards AR, et al. *Robotic radical prostatectomy: a technique to reduce pT2 positive margins.* Urology 2004; 64: 1224-8.
13. Walsh PG, *Anatomic radical prostatectomy: evolution of the surgical technique.* J. Urol 1998; 160: 2418-24.
14. Myers RP. *Detrusor apron, associated vascular plexus, and avascular plane: relevance to radical retropubic prostatectomy-anatomic and surgical commentary.* Urology 2002; 59: 472-9.
15. Kaye KW, Creed KE, Wilson GJ, et al. *Urinary continence after radical retropubic prostatectomy. Analysis and synthesis of contributing factors: a unified concept.* Br J Urol 1997; 80: 444-501.
16. Srougi M, Nesrallah LJ, Kauffmann JR, et al. *Urinary continence and pathological outcome after bladder neck preservation during radical retropubic prostatectomy: a randomized prospective trial.* J Urol 2001; 165: 815-8.
17. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, et al. *Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increase the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions.* J Urol 1998; 160: 1383-5.
18. 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: 1565-9.
19. Rabah DM, Schellhammer PF, Diaz JI, et al. *Laparoscopic radical prostatectomy: is intact organ removal attainable? Study of margin status.* J Endourol 2004; 18: 731-4.
20. Touijer K, Kuroiwa K, Saranchuk J, et al. *Quality improvement in laparoscopic radical prostatectomy for pT2 prostate*

cancer: impact of video documentation review on positive surgical margin. J Urol 2005; 173: 765-8.

21. Parker C, Husband J, Dearnaley DP. *Lymph node staging in clinically localized prostatic cancer.* Prostate Cancer Prostatic Dis 1999; 2: 191-99.
22. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, et al. *Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure?* J Urol 2003; 169: 849-54.
23. Fowler JE, Withmore WF Jr. *The incidence and extent of pelvic lymph node metastasis in apparently localized prostatic cancer.* Cancer 1981; 47: 2941-5.
24. 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: 1445--51.
25. Heidenreich A, Olhmann CH, Polyakov S. *Anatomical extent of pelvic lymphadenectomy in bladder and prostate cancer.* Eur Urol. 2005; Suppl. 4: 15-24.
26. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. *Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing RP: high incidence of lymph node metastasis.* J Urol 2002; 167: 1681-6.
27. Waingartner K, Ramawamy A, Bittinger A et al. *Anatomical basis for pelvic lymphadenectomy in prostate cancer: results of an autopsy study and the implication for the clinic.* J Urol 1996; 156: 1969-71.
28. Amling CL, Blute M, Bergstralh EJ, et al. *Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years.* J Urol 2000; 164: 101-5.
29. Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, et al. *A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer.* J Urol 2003; 170: 1798-803.

30. Partin AV, Mangol LA, Lamm DM, et al. *Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium*. Urology 2001; 58: 843-8.
31. Fergany A, Kupelian PA, Levin HS, et al. *No difference in biochemical failure rates with and without pelvic lymph node dissection during radical prostatectomy in low-risk patients*. Urology 2000; 56: 92-5.
32. Meng MV, Carrol PR, *When is pelvic lymph node dissection necessary before radical prostatectomy? A decision analysis*. J Urol 2000; 164: 1235-40.
33. El-Galley RES, Keane TE, Petros JA, et al. *Evaluation of staging lymphadenectomy in prostate cancer*. Urology 2001; 52: 663-7.
34. Cheng L, Zincke H, Blute ML, et al. *Risk of prostate cancer death in patient with lymph node metastasis*. Cancer 2001; 91: 66-71.
35. Walsh PC, Donker PJ. *Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention*. J Urol 1982; 128: 492-7.
36. Palisaar RJ, Noldus J, Graefen M, et al. *Influence of nerve sparing during radical prostatectomy on margin status and biochemical failure*. Eur Urol 2005; 47: 176-84.
37. Scardino PT, Kim ED, *Rationale for and results of nerve grafting during radical prostatectomy*. Urology, 2001; 57: 1016-9.
38. Walsh PC. *Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy*. Urology 2001; 57: 1020-4.
39. Bianco FJ Jr, Riedel ER, Begg CB, et al. *Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters*. J Urol 2005; 173: 2099-103.

40. Davidson PJ, van den Ouden D, Schroeder FH, *Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity*. Eur Urol 1996; 29: 168-73.
41. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. *Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery*. Cochrane Database Syst Rev. 2003; (4):CD001217.
42. Hull R, Pineo GF, Francis C, et al. *Low-molecular-weight heparin prophylaxis using deltaparin extended out-of-hospital vs. in-hospital warfarin/ out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients*. Arch Intern Med 2000; 160: 2208-15.
43. Rasmussen MS. *Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis*. Can Tret Rev 2002; 28: 141-4.
44. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, et al. *Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA < 10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach*. Prostate Cancer 2002; 5: 285-90.
45. Moinzadeh A, Shunaigat AN, Libertino JA, *Urinary incontinence after radical retropubic prostatectomy: the outcome of a surgical technique*. BJU Int 2003; 92(4): 355-9.
46. Bates TS, Wright MP, Gillatt DA, *Prevalence and impact of incontinence and impotence following total prostatectomy assessed anonymously by the ICS-male questionnaire*. Eur Urol 1998; 33(2):165-9.
47. Stanford LJ, Feng Z, Hamilton SA, et al. *Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer*. JAMA 2000; 283: 354-60.
48. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, et al. *Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up*. Urology 2003; 62: 110-5.
49. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. *For the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical*

prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352: 1977-84.

50. Routh JC, Leibovich BC. *Adenocarcinoma of the prostate: epidemiological trends, screening, diagnosis, and surgical management of localized disease.* Mayo Clin Proc 2005; 80: 899-907.
51. Herr HW. *Quality of life of incontinent men after radical perineal prostatectomy.* J Urol 1999; 151: 652-4.
52. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, et al. *Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years.* Urol Clin North Am 1993; 20: 713-25.
53. Frazier J, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. *Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy.* Urol 1993; 149: 516-8.
54. Dilliogluligil O, Leibman BD, Kattan MW, et al. *Hazard rates for progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.* Urology 1997; 50: 93-9.
55. Feneley MR, Gillatt DA, Hehir M, et al. *A review of radical prostatectomy from three centres in the UK: clinical presentation and outcome.* Br J Urol 1996; 78: 911-20.
56. Scardino PT. *Clinical and pathological significance of the level and extent of capsular invasion in clinical stage T1-2 prostate cancer.* Hum Pathol 1998; 29: 856-862.
57. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy.* JAMA 1999; 281: 1591-7.
58. Lange J, Ercole CJ, Lightner DJ, et al. *The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy.* J Urol 1989; 141: 873-9.
59. Graefen M, Noldus J, Pichlmeier U, et al. *Early prostate-specific antigen relapse after radical retropubic prostatectomy: prediction on the basis of preoperative and postoperative tumor characteristics.* Eur Urol 1999; 36: 21-30.

60. Prott FJ, Spitz J, Michaelis M, et al. *Biochemical relapse of prostate cancer. Evidence after radical surgery.* Anticancer Res 2003; 23 (2A): 979-81.
61. Shen S, Lepor H, Yaffee R, et al. *Ultrasensitive serum prostate specific antigen nadir accurately predicts the risk of early relapse after radical prostatectomy.* J Urol 2005; 173: 777-80.
62. Catalona WJ, Smith DS. *5-year tumour recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer.* J Urol 1994; 152: 1837-42.
63. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. *The combination of pre-operative prostate-specific antigen outcome in clinically localised prostate cancer.* J Urol 1998; 160: 2096-101.
64. Palisaar RJ, Graefen M, Karakiewicz PI, et al. *Assessment of clinical and pathologic characteristics predisposing to disease recurrence following radical prostatectomy in men with pathologically organ-confined prostate cancer.* Eur Urol 2002; 41: 155-61.
65. Han M, Partin AW, Zahurak M, et al. *Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer.* J Urol 2003; 169: 517-23.
66. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al. *Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients.* J Urol 2002; 167: 528-34.
67. Catalona WJ, Smith DS. *Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results.* J Urol 1998; 160: 2428-34.
68. Pound CR, Partin AW, Epstein JI, et al. *Prostate specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control.* Urol Clin North Am 1997; 24: 395-406.

69. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, et al. *Long-term (15 years) results after prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer*. J Urol 1994; 152: 1850-7.
70. Stamey TA. *Lower limits of detection, biological detection limits, functional sensitivity, or residual cancer detection limit? Sensitivity reports on prostate-specific antigen assays mislead clinicians*. Clin Chem 1996; 42: 849-52.
71. Seitz C, Remzi M, Djavan B, *Immediate treatment after PSA progression*. Eur Urol Suppl 2005; 4: 28-42.
72. Villers A. *PSA in a follow-up after radical prostatectomy: a review*. In: Murphy G, Griffiths K, Denis L et al. Editors. *Proceedings from the first International Consultation on Prostate Cancer*. Cockett; 1997 (AT:112)
73. Yao SL, Di Paola RS. *An evidence-based approach to prostate cancer*. Semin Oncol 2003; 30: 390-400.

7. Radioterapia

QUALI SONO LE TECNICHE DI TRATTAMENTO RADIOTERAPICO?

Radioterapia con fasci esterni

a. Radioterapia "convenzionale"

Si intende per radioterapia "convenzionale" la tecnica di irradiazione a fasci esterni erogata con pianificazione bidimensionale (2-D) e dose totale non superiore a 65-70 Gy. Questo approccio ha mostrato in passato notevoli limiti in ambito clinico con l'impossibilità di controllare adeguatamente la malattia, anche se localizzata, come evidenziato dal fallimento biochimico a 5 anni registrato in oltre la metà dei pazienti. La scarsa componente tecnologica della radioterapia convenzionale rende di fatto impossibile l'incremento della dose totale a livelli tali da garantire la radicalità, se non a prezzo di gravi ed inaccettabili effetti collaterali^{8,9}.

b. Radioterapia conformazionale 3-D

Questa tecnica è stata resa possibile dalla disponibilità di sistemi computerizzati basati sulla TC, sia per la pianificazione terapeutica, sia per la ricostruzione tridimensionale (3-D) del volume bersaglio e degli organi critici. Essa permette quindi la somministrazione di dosi assai elevate di radiazioni, con accurata conformazione della stessa intorno al bersaglio tumorale, e riduzione significativa dell'esposizione dei tessuti sani circostanti.

Le esperienze cliniche che hanno utilizzato questa metodica per erogare dosi superiori a quelle "convenzionali" (sino a 78-80 Gy) stanno evidenziando la possibilità di ottenere un incremento del controllo biochimico di malattia di circa il 30% a 5 anni¹⁰⁻¹².

II

C

Pur non esistendo ancora evidenze (anche a causa di un periodo di osservazione relativamente breve) della superiorità della radioterapia conformazionale 3-D nei confronti di quella convenzionale per quanto attiene la guarigione, emerge tuttavia che la tollerabilità del trattamento a parità di dosi erogate, espressa in termini di tasso di complicazioni, è nettamente migliore¹³⁻¹⁵. Per tale motivo, la radioterapia conformazionale 3-D può essere considerata per il trattamento del cancro prostatico localizzato e localmente avanzato (T1-T3).

II

B

Pur non essendoci per ora prove di efficacia di superiorità rispetto alla radioterapia tradizionale, in base a osservazioni provenienti da un RCT di inferiorità di incidenza di effetti collaterali specialmente gastrointestinali, il panel raccomanda che la radioterapia conformazionale 3D sia una tecnica da prendere in considerazione in tutti i casi in cui sia necessario erogare dosi non altrimenti somministrabili con la tecnica convenzionale

c. Radioterapia con intensità modulata

La radioterapia con intensità modulata (IMRT) fornisce una ulteriore possibilità di incrementare la dose totale di irradiazione sul volume bersaglio, riducendo la tossicità locale, in particolar modo a livello del retto. L'esperienza del Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York su oltre 700 pazienti con tumore della prostata in stadio T1-T3 trattati con dosi scalari da 81 a 86,4 Gy ha evidenziato una sopravvivenza libera da malattia (controllo biochimico del PSA) a 3 anni del 96, 86 e 81%, rispettivamente nei pazienti a prognosi favorevole, intermedia e sfavorevole, con una percentuale di tossicità gastrointestinale $\geq$ grado 2 di solo il 4%¹⁶.

La combinazione tra la tecnica IMRT, una miglior accuratezza nell'identificazione del bersaglio grazie alle moderne metodiche di immagine, e un maggior precisione del posizionamento del paziente e delle procedure di verifica grazie all'impiego di sistemi "on-line" basati sugli ultrasuoni, o su tecniche radioscopiche, permette un guadagno logistico rappresentato dalla riduzione del tempo totale della terapia. L'elevata precisione consente infatti una riduzione dei margini geometrici intorno al bersaglio, quindi una minore esposizione degli organi al rischio. Si può pertanto effettuare una terapia ipofrazionata, superando una delle maggiori limitazioni della radioterapia esterna nei confronti delle altre possibilità terapeutiche¹⁷.

V
C

Brachiterapia

L'impiego della brachiterapia mediante impianto permanente di semi radioattivi per il trattamento radicale del carcinoma prostatico in stadio iniziale si è consolidato nel corso degli anni Novanta grazie all'avvento della guida ecografica transrettale e di specifici software per la pianificazione del trattamento. Il maggiore vantaggio di questa tecnica è rappresentato dall'elevatissimo grado di conformazione, spesso superiore anche alla radioterapia esterna 3D-conformazionale. La possibilità di somministrare una dose molto elevata senza aumentare nello stesso tempo i volumi irradiati consente di ottenere un buon indice terapeutico. Un ulteriore ed importante vantaggio è la brevità del trattamento, possibile anche in regime di day-surgery, o al massimo in 2-3 giorni di ricovero. Gli svantaggi derivano dalla invasività, comunque minore della prostatectomia radicale, e dalle necessarie misure di radioprotezione.

Gli isotopi inseriti sono lo Iodio-125 o il Palladio-103, sigillati in capsule di titanio. I semi possono essere liberi o legati tra di loro da un materiale riassorbibile, consentendo una maggiore flessibilità nella composizione dei treni di sorgenti o una loro maggiore stabilità, secondo le necessità geometriche della distribuzione di dose.

Un'altra tecnica di brachiterapia è quella con sorgenti ad alto rateo di dose (HDR), che consentono la realizzazione di un impianto temporaneo. La brachiterapia HDR ha un indubbio vantaggio economico potendo utilizzare una sola sorgente di Iridio 192, non a perdere, invece di una grande quantità di semi monouso. Permette anche una eccellente ottimizzazione volumetrica della distribuzione della dose e una migliore protezione del personale, poichè l'impianto avviene in una fase non radioattiva (tecnica "after-loading").

Indipendentemente della modalità di erogazione della dose (permanente o con HDR), la brachiterapia può rappresentare un'alternativa alla radioterapia esterna nei casi a prognosi favorevole con le seguenti caratteristiche: cT1b-T2a, N0, M0, Gleason $\leq 3+4$, PSA iniziale ≤ 10 ng/ml. Esistono alcuni limiti all'indicazione, tra i quali i più importanti sono il volume prostatico superiore a 50-55 cm³ e la sindrome ostruttiva (da valutare con l'uroflussometria - Q max corretto ≥ 15). Nel caso dei pazienti a maggior rischio prognostico la brachiterapia può essere utilizzata come sovradosaggio dopo la radioterapia a fasci esterni¹⁸⁻²¹.

II

B

QUALI SONO LE INDICAZIONI ALLA RADIOTERAPIA RADICALE?

Il trattamento radioterapico radicale può essere utilizzato in tutti i pazienti affetti da tumore prostatico in stadio da T1 a T3. La radioterapia esterna consente di ottenere tassi di controllo locale compresi tra l'85 e il 96% nei pazienti in stadio T1b-T2, e tra il 58 e il 65% in stadio T3. Per i pazienti con malattia classificata clinicamente come intraprostatica e con fattori prognostici favorevoli o intermedi (Tabella 1), e pertanto candidati a terapie locoregionali con finalità radicale, la scelta tra le diverse opzioni terapeutiche (prostatectomia radicale, radioterapia con fasci esterni, brachiterapia) dovrà quindi basarsi non tanto sul risultato atteso, ma piuttosto sull'età del paziente, sulle preferenze (anche in considerazione delle diverse tipi di sequele tra i trattamenti), sulla ca-

pacità professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento, e sulle disponibilità di tipo tecnologico (questa valutazione è indispensabile nel caso della radioterapia con fasci esterni o della brachiterapia). Si ritiene quindi sia doveroso sottoporre al paziente un consenso informato che contenga tutte le informazioni sulle terapie proposte.

I pazienti con prognosi sfavorevole non possono aspirare, se non in una proporzione più limitata, alla guarigione⁵⁻⁷. Anche in questi pazienti è tuttavia necessario perseguire l'obiettivo del controllo adeguato della malattia a livello locale (di solito ottenibile in sufficiente quantità con la radioterapia esterna, eventualmente associata all'ormonoterapia).

In tutti i casi è opportuno che la scelta terapeutica sia sempre più il frutto della collaborazione e del confronto tra i diversi specialisti chiamati ad occuparsi di questi pazienti, indipendentemente dalla potenzialità delle singole misure terapeutiche.

QUALI SONO I RISULTATI DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO?

Sebbene ad oggi non esistano studi prospettici randomizzati che abbiano confrontato la chirurgia con la radioterapia, quasi tutti gli studi retrospettivi o di coorte suggeriscono che entrambe offrono le stesse elevate percentuali di sopravvivenze globale e libera da malattia, con una qualità di vita almeno equivalente¹⁻⁴.

Favorevoli	< T2b, Gleason $\leq$ 6, PSA $\leq$ 10
Intermedi	Presenza di una sola delle caratteristiche elencate sopra
Sfavorevoli	Presenza di almeno due delle caratteristiche elencate sopra

Tabella 1. Classificazione dei livelli di rischio

QUAL'É L'IMPATTO DELLA DOSE?

Due studi di fase III hanno evidenziato il vantaggio di alte dosi di radioterapia nella cura del tumore prostatico localizzato, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti^{22-22a}. Il dosaggio totale consigliato è comunque non inferiore a 70 Gy²³⁻²⁵.

I LINFONODI PELVICI DEVONO ESSERE TRATTATI?

Per quanto riguarda il volume irradiato, convenzionalmente il trattamento viene concentrato sulla sola prostata e, nei casi più a rischio, anche sulle vescicole seminali. Tuttavia uno studio recente condotto dal gruppo americano RTOG sembrerebbe fornire dati in favore dell'irradiazione anche dei linfonodi pelvici clinicamente o patologicamente negativi, in particolare nel sottogruppo di pazienti definiti ad alto rischio, in associazione alla somministrazione della terapia androgeno-deprivativa per due mesi prima e concomitante alla radioterapia²⁶. Tale lavoro ha evidenziato però solo un prolungamento della sopravvivenza libera da malattia e non della sopravvivenza globale. Inoltre, la dose totale sulla prostata era limitata a 70 Gy. Altri lavori retrospettivi hanno dimostrato che la dose totale sulla prostata era la sola variabile significativa per la bNED^{27,27a}.

QUALI SONO I RISULTATI TERAPEUTICI DELLA BRACHITERAPIA?

Al momento vengono riportati in letteratura solo i risultati di studi in singole istituzioni; mediamente i risultati in termini di controllo biochimico del PSA a 5 anni variano fra il 63 e l'88% in pazienti trattati con la brachiterapia esclusiva²⁸⁻³⁰.

La brachiterapia può anche essere utilizzata come sovradosaggio dopo la radioterapia esterna; in questi casi vengono riportate percentuali di controllo del PSA tra il 72 e l'88% a 5 anni. Tali risultati sono simili a quelli ottenibili dal trattamento radiante esterno, con una iniziale minor frequenza di impotenza (8-14%), ma che a 5 anni diventa sovrapponibi-

le con quella ottenuta con fasci esterni, almeno secondo alcuni studi recenti^{31, 32}.

QUAL'É IL RUOLO DELLA RADIOTERAPIA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE?

Non esiste ad oggi una sicura evidenza che la radioterapia adiuvante migliori la sopravvivenza nei pazienti ad alto rischio di recidiva dopo prostatectomia radicale. Molti dati concordano invece sull'efficacia della terapia combinata nell'aumentare il controllo locale e biochimico in pazienti selezionati con alta probabilità di persistenza locale (interessamento della capsula, margini di resezione positivi, PSA pre intervento e Gleason Score elevati). Sono in corso tre studi randomizzati, Studio tedesco, SWOG e EORTC, che confrontano la radioterapia postoperatoria immediata versus l'osservazione dopo prostatectomia radicale, dei quali l'ultimo, recentemente pubblicato, ha evidenziato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni (74 % versus 52,6%) dopo radioterapia postoperatoria immediata anche se non è emersa alcuna differenza, tra i due gruppi, nella sopravvivenza assoluta (92,3% vs. 93,1%), forse a cusa di un follow-up ancora breve^{33,34}. Una strategia terapeutica ragionevole sembrerebbe quindi quella di proporre la radioterapia postoperatoria dopo prostatectomia radicale a pazienti in stadio pN0 ad alto rischio di recidiva per rottura della capsula o invasione delle vescichette seminali pT3a-b), o invasione dei margini di resezione.

In questo caso il volume da irradiare è rappresentato dalla loggia prostatica e la dose totale consigliata di circa 66-70 Gy^{35,36}.

QUALI SONO LE COMPLICANZE DELLA RADIOTERAPIA?

La tossicità tardiva del trattamento radiante consiste essenzialmente negli effetti sui distretti gastrointestinale e genito-urinario, e cioè in proctiti, diarre croniche, ostruzioni intestinali, e cistiti, ematurie, stenosi ureterali e uretrali, in-

continenza urinaria. Per quanto riguarda la frequenza di tali complicazioni dopo una radioterapia convenzionale, ci si può riferire allo studio randomizzato 22.863 dell'EORTC che riporta una incidenza totale di complicazioni di grado uguale o superiore a 2 nel 23% dei casi. In particolare sono state osservate una tossicità genitourinaria G2 del 12,4% G3 del 2,3% e G4 dell'1%, ed una tossicità gastroenterica G2 del 9% G3 e dello 0,2%³⁷. Tali sequele, come abbiamo già visto, sono meno frequenti con la radioterapia conformazionale 3-D, a parità di dose erogata¹⁴.

La radioterapia può inoltre influenzare la funzione erettile, anche se in misura minore della chirurgia³⁸. Una recente metanalisi ha mostrato che la probabilità di mantenere una normale potenza sessuale dopo un anno dalla sola brachiterapia è del 76%, dalla brachiterapia combinata a radioterapia a fasci esterni è del 60%, e dalla radioterapia a fasci esterni esclusiva è del 55%. Questi dati ben si confrontano con quelli della chirurgia, con la quale tale probabilità scende al 34% quando si utilizzino tecniche "nerve-sparing" ed al 25% dopo prostatectomia radicale standard. Tali differenze sembrano inoltre aumentare con l'allungamento del periodo di osservazione³⁹.

LA RADIOTERAPIA PUÒ SVOLGERE UN RUOLO PALLIATIVO?

La radioterapia può svolgere un ruolo palliativo importante soprattutto nel dolore da metastasi ossee, uno dei problemi maggiori del paziente con malattia avanzata. La radioterapia a fasci esterni si è dimostrata molto utile in questi casi, ma anche l'uso di radioisotopi per la radioterapia metabolica ha dimostrato una notevole efficacia, soprattutto in pazienti con metastasi osteoblastiche.

Lo Stronzio-89 è un isotopo beta emettitore analogo al Calcio e si concentra nelle regioni ossee con un ricambio minerale aumentato. Perciò la ritenzione nei pazienti con

metastasi ossee è molto più elevata rispetto a quelli sani. Quando somministrato da solo, questo isotopo ha diminuito il dolore osseo nell'80% dei pazienti, dopo 2-3 o al massimo 6 settimane, per un periodo di 4-15 mesi. Quando impiegato come aggiunta alla radioterapia esterna si è evidenziata una progressione di malattia più lenta. Nei primi 2-3 giorni alcuni pazienti segnalano un aumento del dolore.

Più recentemente è stato anche utilizzato il Samario-153. Alcuni vantaggi di questo radioisotopo nei confronti dello Stronzio sembrano dovuti alla presenza di una componente gamma che consente la misurazione della biodistribuzione e ad una emivita molto minore, parametro utile ai fini della radioprotezione. Entrambi determinano tossicità ematologica. La radioterapia metabolica viene di solito preferita nei pazienti con metastasi multiple^{40,41}.

La radioterapia a fasci esterni rimane tuttora la meno invasiva, la meno gravata da complicazioni ed effetti secondari, la più economica ed accessibile nel caso di un numero limitato di secondarismi ossei. Numerosi studi hanno cercato di definire una dose e un frazionamento che garantisca la migliore risposta, ma i diversi schemi utilizzati, da 8 Gy in frazione singola ai 30 Gy in 10 frazioni hanno avuto risultati analoghi per quanto attiene il controllo del dolore, con il 50-80% dei pazienti in remissione parziale ed il 20-50% in assenza di sintomo. Quindi la frazione unica di 8 Gy potrebbe essere considerata come uno standard accettabile, con un'evidente guadagno per il paziente, ma anche per il carico di lavoro del reparto e le liste di attesa⁴²⁻⁴⁵. Per il ridurre il rischio di frattura patologica la dose totale e il frazionamento sono ancora argomento di discussione.

L'utilizzo dei bisfosfonati, sostanze che inibiscono gli osteoclasti, rappresenta un'altra modalità di controllo della sintomatologia algica. Nello studio di Saad e collaboratori condotto su 643 pazienti, l'acido zoledronico, l'ultimo rap-

presentante della classe, ha dimostrato una riduzione degli eventi scheletrici rispetto al placebo (44% versus 33%), con una incidenza di fratture patologiche inferiori (13,1% versus 22,1%). Per quanto riguarda il controllo del dolore il 70-80 % dei pazienti ha avuto un netto miglioramento⁴⁶. La limitazione dell'impiego può derivare da uno dei pochi effetti collaterali di queste molecole: la necrosi mandibolare che sembra più frequente di quanto prevista, anche se manca ancora una sistematica descrizione di questo evento.

LA RADIOTERAPIA HA UN RUOLO NELLA PROGRESSIONE DOPO IL TRATTAMENTO PRIMARIO?

La scelta dell'ulteriore trattamento quando interviene la progressione di malattia dipende da svariati fattori: il tipo di trattamento precedentemente adottato, la sede della ricaduta, la presenza di patologie concomitanti e, non ultimo, il personale punto di vista del paziente. I pazienti che mostrino esclusivamente una ricaduta a livello locale dopo chirurgia radicale possono beneficiare di un trattamento radioterapico sulla loggia prostatica. Anche i pazienti con recidiva biochimica esclusiva dopo chirurgia con neoplasie primitive ben differenziate (Gleason Score < 7), livelli iniziali di PSA ≤ 10 ng/ml e soprattutto con un aumento molto lento dei livelli di PSA (tempo di raddoppiamento > 6 o, meglio, >12 mesi), possono essere avviati a radioterapia della loggia prostatica quando il PSA eccede il valore di 0,5 ng/ml³⁶; il valore di 1 ng/ml sembra essere il limite soglia al di sopra del quale la probabilità di controllo risulta decisamente ridotta⁵⁵.

Anche se i risultati sono ancora limitati, è possibile che pazienti selezionati, che mostrano una ricaduta locale dopo radioterapia, possano essere avviati a prostatectomia o brachiterapia di salvataggio ovvero ad altre metodiche come la crioterapia o il trattamento con HI-FU, che sono comunque ancora in fase di studio^{50,53,56-57}.

FOLLOW-UP DOPO RADIOTERAPIA

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia per neoplasia prostatica è l'indicatore più sensibile per valutare l'efficacia terapeutica e la ricaduta della malattia. Esiste una sostanziale evidenza che l'azzeramento del PSA dopo prostatectomia testimonia della radicalità dell'intervento e che la eventuale comparsa di PSA dosabile dopo qualche tempo dalla chirurgia, è indicativo per la ripresa di malattia¹.

È invece molto più controversa la valutazione dell'andamento del PSA come indicatore dello stato di malattia dopo radioterapia radicale. In primo luogo la diminuzione del valore di PSA nei confronti del valore iniziale ha una temporalità non costante. Normalmente si assiste ad una lenta e progressiva riduzione dello stesso, sino al raggiungimento di un valore minimo stabile (il cosiddetto nadir). Il tempo richiesto è variabile dai 17 ai 32 mesi. Il valore del nadir è il punto di riferimento fondamentale per valutare l'eventuale fallimento della radioterapia in termini di ripresa biochimica.

La definizione di ricaduta biochimica attualmente in uso è quella proposta dall'American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) nel 1996 e pubblicata l'anno successivo nell'ASTRO Consensus Guidelines for PSA Following Radiation Therapy³. Tale definizione definisce la ricaduta biochimica dopo radioterapia radicale con tre rialzi consecutivi del PSA, a distanza di tre mesi, dopo il raggiungimento del valore di nadir, e quindi indipendente da qualsiasi valore soglia. Il momento della ricaduta viene posto a metà tra il tempo del nadir e quello del primo rialzo. La sensibilità e la specificità di tale metodo nel predire l'effettiva ricaduta clinica, locale o a distanza è rispettivamente del 60 e del 72%.

Le linee guida proposte dall'ASTRO comprendono anche i seguenti punti:

1. la ricaduta biochimica non giustifica di per sé ad iniziare un trattamento, in quanto non è equivalente a una ricaduta clinica,

2. rappresenta comunque un end-point adeguato per la valutazione dei risultati degli studi clinici,
3. nessuna definizione di ricaduta biochimica è dimostrato essere un valido surrogato per la sopravvivenza o per la ricaduta clinica,
4. il nadir rappresenta un fattore prognostico fortemente predittivo, ma non esiste un cutoff che distingue un successo terapeutico da un insuccesso.

BIBLIOGRAFIA

1. *Consensus statement: the Management of Clinically Localized Prostate Cancer. National Institutes of Health Consensus Development Panel [no authors listed].* NCI Monogr 1988;7:3-6.
2. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al: *Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas.* J Clin Oncol 1996; 14:2258-2265.
3. Stokes SH, *Comparison of biochemical disease free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound guided radioactive seed implantation or definitive external beam irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 129- 136.
4. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, et al. *Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate - specific antigen era.* J. Clin Oncol 2003; 21: 2163- 2172.
5. 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;227:1445-1451.
6. Roach M, Marquez C, Yuo H, et al. *Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1993;28:33-37.
7. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA, et al. *Pretreatment nomogram that predicts 5-year probability of metastasis following three- dimensional conformal radiation therapy for localized prostate cancer.* J Clin Oncol. 2003; Dec 15; 21 (24): 4568-71.

8. Hancock S, Cox R, Bagshaw. *Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a re-evaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University.* J Urol 154: 1412-1417.
9. Zietman A, Coen J, Dallow K, Shipley W. *The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 32: 287-292.
10. Leibel SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, et al. *The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate.* Sem Oncol 1994; 21:580-597.
11. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, et al. *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41: 491-500.
12. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, et al. *Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer.* J Clin Oncol 2000;18:3904-11.
13. Huang EH, Pollack A, Levy L, et al. *Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 1;54(5):1314-21
14. Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. *Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005 1;62(1):3-19.
15. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. *Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 1;62(3):706-13.
16. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. *High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity*

- and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116.
17. Kupelian MD, Reddy MS, Carlson MD, et al. *Preliminary observations on biochemical relapse free survival rates after short-course intensity modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy/fraction) for localized prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:793-796.
 18. Holm HH, Juul N, Pedersen JF, et al. *Transperineal seed implantation in prostatic cancer guided by transrectal ultrasonography. J Urol* 1983;130:283-286.
 19. Ash D, Flynn A, Batterman J, et al. *ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. Radiother Oncol* 2000;57:315-321.
 20. Crook J, Lukka H, Klotz L, et al. *Genitourinary Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario practice Guidelines Initiative: Systematic overview of the evidence for brachytherapy in clinically localized prostate cancer. Canadian Medical Association Journal* 2001 Apr 3; 164(7): 976-81.
 21. Norderhaug I, et al. *Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur Urol* 2003 Jul;44(1):40-6.
 22. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. *Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson Phase III randomized Trial. Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002, Vol. 53, No. 5: 1097-1105.
 - 22a. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. *Comparison of Conventional-Dose vs High Dose Conformal Radiation Therapy in Clinically Localized Adenocarcinoma of the Prostate. JAMA* 2005;294:1233-1239.

23. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et al. *Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimization, and future directions*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:501-10.
24. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, et al. *A randomized trial comparing conventional dose (70.2 GyE) and high-dose (79.2 GyE) conformal radiation in early stage adenocarcinoma of the prostate: results of an interim analysis of PROG 95-09*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;60:S131 (abstract 4).
25. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. *High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer*. J Urol 2001; 166 (6): 2321-2.
26. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, et al. *Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413*. J Clin Oncol. 2003 15;21(10):1904-11.
27. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, et al. *Role of prostate dose escalation in patients with greater than 15% risk of pelvic lymph node involvement*. Int. J. Radiat Oncol Biol. Phys. 2005, 61, No. 3:695-701.
- 27a. Zapatero A, Valcarcel F, Calvo FA, et al. *Risk-adapted Androgen Deprivation and escalated three-dimensional Conformal Radiotherapy for prostate cancer. Does radiation dose influence outcome of patients treated with adjuvant Androgen Deprivation? A GICOR study*. J Clin Oncol 2005;23:6561-6568.
28. Potters L, Klein EA, Kattan MW, et al. *Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation*, Radiother Oncol 2005; 75(1): 121.
29. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam*

- radiotherapy 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
30. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. (103)Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: A 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy* 2005, 4, 1: 34-44.
 31. Potters L, Torre T, Feran PA, et al. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 1;50(5):1235-42.
 32. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, et al. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 1;62(2):437-47.
 33. Bolla M, van Poppel H, van Cangh P, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy improves progression-free survival in pT3 N0 prostate cancer (EORTC 22911). *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2004;60 (Suppl 21):S186.
 34. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366 (9485): 524-5.
 35. Valicenti RK, Gomella RG, Perez CA. Radiation therapy after radical prostatectomy: a review of the issues and options. *Semin Radiat Oncol.* 2003;13(2):130-40.
 36. 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.
 37. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, et al. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004;40:1674-1681.

- 38.Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G, et al. *Outcome of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and end results areas.* J Clin Oncol 1996; 14:2258-2265.
- 39.Robinson JW, Moritz S, Fung T. *Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54:1063-1068.
40. American College of Radiology (ACR), *Expert Panel of Radiation Oncology- Bone Metastasis Work Group. Bone Metastases.* Reston (Va): American College of Radiology (ACR); 2003;28p (ACR appropriateness criteria).
- 41.Roqué M, Martinez MJ, Alonso- Coello P, et al. *Radioisotopes for metastatic bone pain.* The Cochrane Database of Sistematic Reviews 2003, Issue 4, Art No CD 003347. DOI: 10.1002/14651858. CD 003347.
- 42.Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. *Palliation of Metastatic Bone Pain: Single Fraction versus Multifraction Radiotherapy.* The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 1. Art. No.: CD 004721. - DOI: 10.1002/14651858. CD004721.
- 43.McQuay HJ, Carroll D, Moore RA. *Radiotherapy for painful bone metastases: a systematic review.* Clinical Oncology. 1997; 9: 150-4.
- 44.Hartsell WF, Scott CB, Bruner DW, et al. *Randomized Trial of Short- Versus Long-Course Radiotherapy for Palliation of Painful Bone Metastases.* J Natl Cancer Inst 2005; 97:798fi804.
- 45.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.
- 46.Kachnic L, Berk L. *Palliative Single-Fraction Radiation Therapy: How Much More Evidence Is Needed?* J Natl Cancer Inst 2005; 97:786-8.

47. Kupelian PA, Katcher J, Levin HS, Klein E: *Stage T1-2 prostate cancer: a multivariate analysis of factors affecting biochemical and clinical failures after radical prostatectomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:1043, 1997.
48. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh P, et al. *Does postoperative radiotherapy after radical prostatectomy improve progression free-survival in pT3N0 prostate cancer?* Proceedings of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2004;23:382. Abstract 4504.
49. Bolla M, Van Poppel H, Van Cangh, et al. *Acute and late toxicity of post-operative external irradiation in pT3N0 prostate cancer patients treated within EORTC trial 22921*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2002, 54 (Suppl. 2): S62, abs 103.
50. Hagan M, Zlotecki R, Medina C, et al. *Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for postprostatectomy radiotherapy*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2004, 59 (2): 329-40.
51. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, et al. *The efficacy of early adjuvant radiation therapy for pT3N0 prostate cancer: a matched-pair analysis*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999, 45: 53-58.
52. Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E, Sullivan LD. *Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control*. J Urol. 1996;155(6):1983-6.
53. Schild S, Buskirk S, Robinow J, et al. *The Results of Radiotherapy for Isolated Elevation of Serum PSA Levels Following Radical Prostatectomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992, 23: 141-145.
54. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz R: *Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1995 30;33(1):37-43.
55. Wilder RB, Hsiang JY, Ji M, et al. *Preliminary results of three-dimensional conformal radiotherapy as salvage treatment for*

a rising prostate-specific antigen level postprostatectomy.
Am J Clin Oncol 2000;23:176-180.

56. Han KR, Belldegrun AS. *Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer.* BJU Int 2004; 93:14-18.
57. Thüroff S, Chaussy C, Vallancien G, et al. *High-intensity focused ultrasound and localized prostate cancer: efficacy from the European multicentric study.* J Endourol 2003;17:673-677.

8. Ormonoterapia

Cos'è la deprivazione androgenica?

La maggior parte delle neoplasie prostatiche è androgeno - dipendente e fino dal 1942¹ è noto che la riduzione dei livelli circolanti di testosterone (deprivazione androgenica), ottenibile mediante diversi metodi, rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica, e dei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale con intento curativo. La deprivazione androgenica può essere ottenuta con:

La castrazione chirurgica (orchiectomia 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 di castrazione anche mediante l'impiego di diversi farmaci in grado di determinare, con differenti meccanismi d'azione, **una castrazione medica**: gli estrogeni (dietilstilbestrolo, DES) e gli analoghi agonisti dell'LHRH (LHRH-A: busere-
lin, goserelin, leuprolide e triptorelina). Anche gli antagonisti dell'LHRH si sono dimostrati ugualmente efficaci a questo riguardo. La castrazione ottenibile con tali farmaci è reversibile, consente di evitare un trauma chirurgico ed è psicologicamente meglio accettata al paziente; ha tuttavia lo svantaggio di avere costi superiori e, con l'impiego degli LHRH-A, 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.

II

A

In numerosi studi controllati l'orchiectomia, gli estrogeni e i vari analoghi dell'LH-RH hanno dimostrato un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale²⁻⁹. Tuttavia l'impiego del dietilstilbestrolo specie se a dosi elevate (5 mg/dì), è gravato da importanti effetti collaterali di tipo cardiovascolare e tromboembolico: ciò ne ha limitato l'uso, specie dopo la comparsa di farmaci più maneggevoli quali gli LH-RH-A, e si può affermare che allo stato attuale non vi è spazio per l'impiego degli estrogeni come ormonoterapia di prima linea delle neoplasie prostatiche avanzate.

Quali sono gli effetti collaterali della deprivazione androgenica?

La castrazione, comunque ottenuta, è un trattamento ben tollerato, privo di effetti rilevanti sull'apparato cardiovascolare, ma accompagnato da effetti collaterali quali, sudorazione notturna, perdita della potenza e della libido, riduzione della massa muscolare, astenia, osteoporosi, anemia, che possono ripercuotersi non solo sullo stato di salute generale del paziente ma anche sulla sua qualità di vita. La castrazione medica con gli agonisti dell'LH-RH 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 precipitare 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, nelle prime 3-4 settimane, di antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale neutralizzando in tal modo gli effetti proliferativi del testosterone sul tessuto prostatico neoplastico. Il fenomeno del flare-up non si verifica con gli antagonisti dell'LHRH che bloccano immediatamente i recettori dell'LHRH stesso sulle cellule gonadotrope dell'ipofisi e che riducono quindi i livelli di testosterone più rapidamente degli LHRH-A^{10,11}.

L'uso degli antagonisti dell'LHRH nel carcinoma prostatico è recente e non vi sono dati sulla loro efficacia in termini di sopravvivenza.

Quali sono i farmaci impiegati in ormonoterapia?

a. Monoterapia con antiandrogeni

Gli antiandrogeni sono stati impiegati in numerosi studi anche come singola terapia in pazienti con neoplasia prostatica avanzata. A differenza degli antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato), che bloccano anche la secrezione gonadotropinica, gli antiandrogeni non steroidei (flutamide, bicalutamide e nilutamide, quest'ultimo non disponibile in Italia) consentono di preservare la funzione gonadica e di determinare una migliore qualità di vita, benchè si associno allo sviluppo di ginecomastia nel 50% circa dei casi e a comparsa di mastalgia nel 10-40% dei casi.

Nel carcinoma prostatico metastatico una recente metaanalisi¹², che ha preso in esame i risultati di diversi studi di comparazione fra gli effetti della castrazione comunque determinata e gli effetti dei differenti antiandrogeni steroidei e non steroidei in monoterapia, conclude che l'impiego di questi ultimi in monoterapia è inferiore rispetto alla castrazione in quanto si associa a una sopravvivenza globale inferiore.

Nel carcinoma prostatico localmente avanzato ma senza metastasi a distanza alcuni recenti studi randomizzati¹³⁻¹⁶ mostrano che la bicalutamide, alla dose di 150 mg/die, produce risultati comparabili a quelli della castrazione chirurgica o dell'impiego di LH-RH analoghi in combinazione con antiandrogeni in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia, 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 metastatica¹⁷, 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 in pazienti non candidabili a trattamento loco-regionale definitivo per l'età o la presenza di comorbidità o, infine, in pazienti che desiderino evitare gli effetti della deprivazione androgenica.

b. Blocco androgenico totale (castrazione + antiandrogeni) vs. castrazione

Poiché la castrazione medica o chirurgica non sopprime la secrezione di androgeni surrenalici è stato proposto e viene largamente usato il cosiddetto **blocco androgenico totale** (BAT) - o maximal androgen blockade (MAB) degli autori anglosassoni - cioè l'uso combinato della castrazione medica o chirurgica con gli antiandrogeni per ottenere effetti superiori rispetto all'impiego della sola castrazione.

Una recente metanalisi di 27 trial randomizzati e controllati che includevano 8.275 soggetti ha dimostrato che non vi erano differenze significative in termini di mortalità a 5 anni fra castrazione e BAT¹⁸. Se però si escludevano 7 trials in cui l'antiandrogeno utilizzato era il ciproterone acetato la mortalità si riduceva significativamente anche se solo del 2,9% nei soggetti trattati con BAT. Una riduzione simile della mortalità a 5 anni è stata riportata da un'altra metanalisi recente di 21 trials randomizzati e controllati che includevano 6.871 pazienti. Peraltro la frequenza di effetti collaterali avversi è risultata superiore nel BAT rispetto alla castrazione¹⁹.

I dati disponibili in sintesi suggeriscono che:

- 1) il BAT con ciproterone acetato come antiandrogeno non dà vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla sola castrazione,
- 2) il BAT con gli antiandrogeni non steroidei dà un vantaggio modesto di sopravvivenza a 5 anni ma si associa a una maggiore incidenza di effetti collaterali avversi.

L'impiego degli antiandrogeni è comunque indicato per alcune settimane nelle fasi iniziali del trattamento con gli LHRH-A per evitare il fenomeno del flare-up.

Deprivazione androgenica continuativa od intermittente?

L'impiego di un trattamento ormonale intermittente anziché continuativo, divenuto possibile dopo l'introduzione della castrazione medica, potrebbe consentire:

- 1) una riduzione degli effetti collaterali legati alla deprivazione androgenica,
- 2) una riduzione dei costi,
- 3) un ritardo nell'emergenza di cloni cellulari ormonoresistenti, come dimostrato dai risultati di studi sperimentali condotti in modelli murini²⁰.

Alcuni trials randomizzati e controllati^{20,21} condotti sull'ormonoterapia intermittente (con 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 durata sufficiente e su un numero adeguato di pazienti che supportino una eventuale superiorità della soppressione androgenica intermittente rispetto a quella continua in termini di sopravvivenza e di qualità di vita. La deprivazione androgenica intermittente deve quindi per ora essere considerata una terapia sperimentale.

Deprivazione androgenica immediata o differita?

Poiché il trattamento ormonale comporta effetti avversi che peggiorano la qualità di vita, oltre ad essere molto costoso, è ragionevole chiedersi se il trattamento debba essere instaurato precocemente, al momento della diagnosi di malattia metastatica o localmente avanzata, oppure se possa essere dilazionato fino al momento della comparsa di sintomi.

Gli studi condotti dal Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG III) 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 + orchiectomia, sola orchiectomia 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 successivo²³, 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).

In una recente revisione sistematica di 4 trials randomizzati per un totale di 2.167 soggetti con cancro localmente avanzato o metastasi asintomatiche valutati a 1, 2, 5 e 10 anni, è stato riportato che il trattamento immediato porta a un aumento della sopravvivenza soltanto a 10 anni²⁴. La sopravvivenza libera da malattia era significativamente migliore in tutti gli studi nel gruppo della terapia immediata, ma la sopravvivenza specifica per la malattia non era diversa a nessun punto dello studio. In uno dei 4 trials randomizzati che includeva 938 soggetti condotto dal il Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group²⁵ è stato peraltro dimostrato che il rischio di complicazioni maggiori (compressione spinale, ostruzione ureterale, metastasi extrascheletriche e fratture patologiche) era ridotto del 50% circa nel trattamento immediato.

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 an-

ziano con malattia non metastatica il trattamento differito possa rimanere una valida opzione.

Qual'è il ruolo della ormonoterapia in combinazione con la radioterapia?

Diversi studi randomizzati effettuati su pazienti con neoplasia localmente avanzata hanno dimostrato che pazienti sottoposti a terapia ormonale adiuvante effettuata con LHRH-A in aggiunta alla radioterapia esterna hanno un miglioramento significativo della sopravvivenza globale e della sopravvivenza specifica per la malattia²⁶⁻²⁸. Nello studio di Bolla dopo un follow-up di 45 mesi dei 401 pazienti valutabili, quelli trattati con LHRH-A per 3 anni a partire dall'inizio del trattamento radioterapico hanno mostrato una sopravvivenza globale e libera da malattia significativamente superiore rispetto a quella dei pazienti sottoposti al solo trattamento radioterapico. Uno studio condotto dal Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Protocol 85-31) su 977 pazienti con un follow-up mediano di 7,6 anni e di 11 anni per i pazienti viventi ha di recente dimostrato che in pazienti con malattia localmente avanzata trattati con radioterapia l'impiego, a partire dall'ultima settimana di trattamento, di un LHRH-A a tempo indeterminato o fino ai segni di progressione migliora significativamente a 10 anni la sopravvivenza globale (49% vs 39%; $p = 0.002$), la mortalità specifica per malattia (24% vs. 39%; $p < 0.001$) e la incidenza di recidive locali (23% vs 38%; $p < 0.001$) e di metastasi a distanza (16% vs 22%; $p = 0.0052$) rispetto alla sola radioterapia²⁹.

Anche una deprivazione androgenica breve (< 6 mesi) somministrata prima e durante la radioterapia sembra determinare un miglioramento significativo del controllo locale, una riduzione della progressione di malattia e la sopravvivenza globale in pazienti con Gleason 2-6 ma non nei pazienti con Gleason 7-10²⁸, dimostrando che nelle forme avanzate una terapia ormonale breve non è sufficiente, men-

tre nelle forme differenziate avanzate aiuta la radioterapia somministrata con dosi convenzionali. La recente analisi del sottogruppo di pazienti trattati con radioterapia nell'ambito dello studio randomizzato condotto dall'early Prostate Cancer Trialist Group ha mostrato che anche la terapia con antiandrogeno (bicalutamide) in aggiunta alla radioterapia riduce in modo significativo il rischio di progressione obiettiva di malattia, rispetto alla sola radioterapia, nei pazienti con malattia localmente avanzata (HR= 0.58 CL=0.41, 0.84) ma non nei pazienti con malattia localizzata (HR = 0.80, CL= 0.62, 1.03) (Tyrrell CJ et al, Radiotherapy and Oncology 76, 4-10, 2005). È comunque da sottolineare che tutti i suddetti trials sono stati condotti con dosi totali di radioterapia non superiori a 70 Gy. I recenti sviluppi tecnologici come la radioterapia conformazionale e la IMRT consentono l'impiego di dosi più elevate che si sono mostrate in grado di ottenere sopravvivenze in assenza di progressione biochimica significativamente maggiori rispetto ai dosaggi impiegati negli studi suddetti (Trial Houston: Zietman AL, IJROBP 60, suppl. 1: S131, abstr. 4, 2004)CL.

Qual'è il ruolo della ormonoterapia in combinazione con la chirurgia?

a.Terapia adiuvante

Lo studio di Granfors³⁰ condotto in pazienti sottoposti prostatectomia radicale e a linfadenectomia 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. Lo studio randomizzato di Messing³¹ condotto in 98 soggetti con un follow-up di 7 anni ha dimostrato che, dopo prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica, il trattamento ormonale immediato con castrazione medica con un LHRH-A o chirurgica è 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 condotto in 8.113 soggetti con un follow up mediano di 5,4 anni ha dimostrato che la terapia ormonale effettuata soltanto con un antiandrogeno (bicalutamide) in aggiunta al trattamento standard (chirurgia, radioterapia) o in alternativa alla vigile attesa aumenta la sopravvivenza e riduce significativamente il rischio di progressione obiettiva di malattia nei pazienti con malattia localmente avanzata mentre non dà vantaggi significativi nei pazienti con malattia localizzata³².

II
A

Alla luce dei risultati di questi studi, la terapia ormonale adiuvante appare ampiamente giustificata nei pazienti con linfonodi positivi sottoposti a trattamento chirurgico.

Vi sono ancora incertezze circa il tipo (LH-RH analogo, antiandrogeno, BAT) e la durata ottimale del trattamento adiuvante: in considerazione degli effetti collaterali legati all'impiego della terapia endocrina sembra ragionevole non protrarre il trattamento per oltre 2 anni e comunque sospenderlo alla ripresa della malattia.

b.Terapia neoadiuvante

Quanto all'impiego della terapia ormonale in fase neoadiuvante prima della prostatectomia radicale, uno studio randomizzato condotto su 303 pazienti con tumore localizzato ha dimostrato che tre mesi di BAT prima dell'intervento determinano una riduzione significativa dell'incidenza di margini positivi, ma nessuna differenza in termini di recidive dopo 5 anni di follow-up rispetto alla semplice prostatectomia radicale³³. Altri due studi randomizzati su casistiche di minore rilievo e con follow up rispettivamente di 6 anni e 82 mesi hanno dato risultati sovrapponibili^{34,35}. Non sono disponibili dati di confronto sulla sopravvivenza globale. Allo stato attuale quindi la terapia ormonale neoadiuvante prima dell'intervento di prostatectomia radicale non ha indicazione.

Quale follow-up dopo trattamento ormonale *(in pazienti non sottoposti a trattamenti con intento curativo)*?

I

E

Oltre all'esame clinico (valutazione dei sintomi, esplorazione rettale), il follow-up della terapia ormonale si basa sui livelli di PSA che è un ottimo indicatore di risposta alla terapia o di progressione. Pur non essendo disponibili algoritmi d'interpretazione standardizzati, vi sono le seguenti evidenze:

II

B

II

B

II

B

II

B

- la rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole.
- se il PSA rientra nell'intervallo di normalità (< 4 ng/ml) la durata della risposta è maggiore.
- la progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia.
- nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali sono superflui (essendo molto poco probabile, anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo anche del PSA).

Pertanto in pazienti con malattia in fase avanzata sottoposti a terapia ormonale è indicato effettuare:

- Visita clinica e PSA periodicamente, fino a progressione di malattia.

Altri esami ematochimici (emoglobina, creatinina, fosfatasi alcalina) e strumentali possono essere effettuati nel singolo caso "a domanda" in base al comportamento del PSA e all'evoluzione clinica della malattia (dolore osseo, disturbi urinari, ecc.).

SINTESI

Deprivazione androgenica

La deprivazione androgenica rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica e dei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale con intento curativo. La deprivazione androgenica può essere ottenuta in modo irreversibile con la orchiectomia bilaterale o in modo reversibile con la castrazione medica (estrogeni, analoghi agonisti del GnRH). L'orchiectomia, gli estrogeni e i vari agonisti dell'LH-RH hanno dimostrato un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale. Peraltro gli estrogeni a alte dosi hanno un rischio elevato di effetti collaterali di tipo tromboembolico per cui non vengono in pratica utilizzati. Nelle prime 4 settimane di trattamento con gli analoghi l'aggiunta di un antiandrogeno è indicata per evitare gli effetti dell'iniziale e transitorio aumento del testosterone (flare-up).

Gli effetti collaterali della deprivazione androgenica sono rappresentati da riduzione della potenza sessuale e della libido, astenia, anemia, riduzione delle masse muscolari, osteoporosi.

Non vi sono dati sufficienti rispetto alla efficacia in termini di sopravvivenza degli antagonisti dell'LHRH.

Monoterapia con antiandrogeni

A differenza degli antiandrogeni steroidei (ciproterone acetato), che bloccano anche la secrezione gonadotropinica, gli antiandrogeni non steroidei (flutamide, bicalutamide e nilutamide, quest'ultimo non disponibile in Italia) consentono di preservare la funzione gonadica e una migliore qualità della vita di vita, benché si associno allo sviluppo di ginecomastia nel 50% circa dei casi.

L'impiego degli antiandrogeni in monoterapia può essere proposto per alcuni sottogruppi di pazienti, quali i pazienti con malattia limitata o poco aggressiva, o in pazienti non candidabili a trattamento loco-regionale definitivo per l'età o la presenza di comorbidità o, infine, in pazienti che desiderino evitare gli effetti della deprivazione androgenica.

Blocco androgenico totale (BAT= castrazione + antiandrogeni) vs. castrazione

Il BAT con ciproterone acetato come antiandrogeno non dà vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla sola castrazione.

Il BAT con gli antiandrogeni non steroidei dà un vantaggio modesto di sopravvivenza a 5 anni ma si associa a una maggiore incidenza di effetti collaterali avversi.

L'impiego degli antiandrogeni è comunque indicato per alcune settimane nelle fasi iniziali del trattamento con gli agonisti del GnRH per evitare il fenomeno del flare-up.

Deprivazione androgenica intermittente o continuativa?

Al momento attuale non sono ancora disponibili risultati di studi randomizzati di durata sufficiente e su un numero adeguato di pazienti che supportino una eventuale superiorità della soppressione androgenica intermittente rispetto a quella continua in termini di sopravvivenza e di qualità di vita. La deprivazione androgenica intermittente deve quindi per ora essere considerata una terapia sperimentale.

Deprivazione androgenica immediata o differita?

I dati disponibili suggeriscono che il trattamento immediato determina un aumento significativo della sopravvivenza soltanto a 10 anni ma una sopravvivenza libera da malattia più prolungata. Il trattamento immediato

riduce inoltre del 50% il rischio di complicazioni maggiori (compressione spinale, ostruzione ureterale, metastasi extrascheletriche e fratture patologiche).

I
A

Deprivazione androgenica in combinazione con la radioterapia

La deprivazione androgenica a lungo termine combinata con la radioterapia rispetto alla sola radioterapia migliora la sopravvivenza globale, riduce la mortalità specifica per malattia e la incidenza di recidive locali e di metastasi a distanza.

Una deprivazione androgenica breve (< 6 mesi) combinata con la radioterapia è più efficace della sola radioterapia soltanto nei pazienti con forme differenziate di tumore (Gleason 2-6). Ancora da dimostrare è comunque l'effetto sulla sopravvivenza globale.

Deprivazione androgenica in combinazione con la terapia chirurgica

Terapia adiuvante. La terapia ormonale adiuvante appare ampiamente giustificata nei pazienti con linfonodi positivi sottoposti a trattamento chirurgico in quanto migliora significativamente sia la sopravvivenza libera da malattia che la sopravvivenza globale in pazienti con metastasi linfonodali. Vi sono ancora incertezze circa il tipo (LH-RH analogo, antiandrogeno, BAT) e la durata ottimale del trattamento adiuvante: in considerazione degli effetti collaterali legati all'impiego della terapia endocrina sembra ragionevole non protrarre il trattamento per oltre 2 anni e comunque sospenderlo alla ripresa della malattia.

II
A

I
E

Terapia neoadiuvante. Allo stato attuale la terapia ormonale neoadiuvante prima dell'intervento di prostatectomia radicale non ha indicazione.

Bibliografia

1. Huggins G, Hodges CV. *Studies on prostate cancer I. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum acid phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate.* Cancer Res. 1941 1: 293-97.
2. Patterson SG, Balducci L, Pow-Sang JM. *Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer.* Cancer Control 2002 9: 315-25.
3. Byar DP. *The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate.* Cancer 1973 32: 1126-30.
4. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al. *Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer.* Br J Urol. 1987 59: 248-54.
5. Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, et al. *Phase III randomized study of Zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer.* Br J Urol 1992 69: 614-20.
6. *The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer.* N Engl J. Med. 1984 311: 1281-6.
7. Peeling WB, *Phase III studies to compare Goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma.* Urology 1989 33: 45-52.
8. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, et al. *Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer.: final results of a randomized trial.* Urology 1995 46: 220-6.
9. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, et al. *Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma.* Br J Urol 1991. 67: 502-8.
10. McLeod D, Zinner N, Tomera K, et al. *A phase III, multicenter, open-label, randomized study of Abarelix versus leupro-*

lide acetate in men with prostate cancer. Urology 2001 58: 756-61.

11. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, et al. *A phase III, multicenter, open-label, randomized study of Abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer.* J Urol. 2002 167: 1670-4.
12. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. *Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a sistematic review and meta-analysis.* Ann Intern Med. 2000 132: 566-77.
13. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. *A randomized 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.
14. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. *Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non metastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years.* Urology 1998 51: 389-96.
15. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. *Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up.* J Urol. 2000 164: 1579-82.
16. 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.
17. 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. 2002 42: 481-90.
18. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group: *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials:* The Lancet 2000 355: 1491-98.

19. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, et al. *Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma*. Cancer 2002 95:361-76.
20. Sandford NL, Searle JW; Kerr JF. *Successive waves of apoptosis in the rat prostate withdrawal of testosterone stimulation*. Pathology 1984 16: 406-10.
21. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. *Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial*. Clin Prostate Cancer. 2002 Dec;1(3):163-71.
22. Bouchot O, Lenormand L, Karam G, et al. *Intermittent androgen suppression in the treatment of metastatic prostate cancer*. Eur Urol. 2000 Nov;38(5):543-9.
23. Byar DP, Corle DK. *Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies*. NCI Monogr. 1988:165-70.
24. Nair B, Wild T, MacDonald R, et al. *Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer*. In: The Cochrane Library, Issue 3, 2002. Oxford: Update software. Search data 2001.
25. *The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial*. Br J Urol 1997 79: 235-46.
26. 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.
27. Lawton CA, Winter K, Murray K, et al. *Updated results of the phase III Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trial 85-31 evaluating the potential benefit of androgen suppression following standard radiation therapy for unfavorable*

- prognosis carcinoma of the prostate*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001 Mar 15;49(4):937-46.
28. Pilepich MV, Winter K, John MJ, 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 Aug 1;50(5):1243-52.
 29. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. *Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
 30. Granfors T, Modig H, Damber JE et al. *Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for non metastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study*. J Urol 1998;159: 2030-34.
 31. 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*. N Engl J Med 1999 341: 1781-88.
 32. Wirth MP, See WA, McLeod DG, et al. *Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years*. J Urol. 2004 Nov;172(5 Pt 1):1865-70.
 33. Soloway MS, Pareek K, Sharifi R, et al. *Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. Neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy in cT2bNxMo prostate cancer: 5-year results*. J Urol. 2002 Jan;167(1):112-6.
 34. Aus G, Abrahamsson PA, Ahlgren G, et al. *Three-month neoadjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy: a 7-year follow-up of a randomized controlled trial*. BJU Int. 2002 Oct;90(6):561-6.

- 35.Klotz LH, Goldenberg SL, Jewett MA, et al. *Canadian Uro-Oncology Group. Long-term followup of a randomized trial of 0 versus 3 months of neoadjuvant androgen ablation before radical prostatectomy.* J Urol. 2003 Sep;170(3):791-4.
- 36.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.*
- 37.Petros JA, Andriole GL. *Serum PSA after antiandrogen therapy.* Urol Clin North AM 1993; 20: 749-56.
- 38.Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. *Can serum prostate- specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer?* Br J Radiol 1992; 65:861-64.
- 39.Miller PD, Eardley I, Kirby RS. *Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer.* J Urol 1991; 145: 907-20.
- 40.Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. *Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer.* J Urol 1990; 144: 1415-18.

9. Studi comparativi nel paziente non metastatico

Al momento attuale esiste un solo studio clinico prospettico randomizzato recentemente apparso in letteratura che ha documentato, ad un follow-up di 10 anni, vantaggi significativi della PR sull'atteggiamento di vigile attesa, in termini di riduzione della mortalità cancro-specifica (44%), della mortalità globale (26%), del rischio di metastasi a distanza (40%) e del rischio di progressione locale di malattia (67%)¹.

II
A

Il solo studio clinico randomizzato comparativo fra PR e radioterapia esterna (RTE) risale al 1982 ed era stato disegnato per valutare i tempi di progressione di malattia in relazione ai due tipi di trattamento proposti². Dai risultati era emersa una differenza statisticamente significativa a favore della PR. Tale studio presenta numerosi difetti che rendono i risultati ottenuti inaccettabili: sbilanciamento dei gruppi di studio, per il rifiuto da parte di alcuni pazienti di entrare nel braccio di trattamento assegnato; follow-up breve; assenza di stadiazione patologica dei pazienti sottoposti a RTE; studio condotto in era pre-PSA; metodo di randomizzazione non idoneo. Nonostante la carenza di studi clinici controllati dovuta essenzialmente alla scarsa numerosità di pazienti reclutati^{3,4}, numerosi lavori sono stati condotti nel tentativo

di trovare fattori che consentissero una discriminazione fra le differenti opzioni terapeutiche nel trattamento del CaP organo-confinato.

Da uno studio multicentrico retrospettivo di coorte, condotto su 2.635 pazienti trattati con PR (2.254 pazienti) o RTE (381 pazienti)⁵, è emerso che, ad un follow-up di 8 anni, i pazienti a rischio intermedio-basso di progressione con un volume tumorale biotico piccolo presentavano una sopravvivenza libera da progressione di malattia significativamente migliore quando trattati con PR. Di contro nei pazienti a rischio intermedio-alto con un volume tumorale biotico elevato non è stata riscontrata alcuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi di trattamento.

Da un altro studio retrospettivo condotto su 328 pazienti, 157 sottoposti a PR e 225 a RTE, è stato riscontrato che pazienti affetti da CaP a basso rischio di progressione, con simili livelli di PSA e "Gleason score" pre-trattamento, raggiungevano ad un follow-up di 7 anni, un tasso di controllo biochimico di malattia e di sopravvivenza causa-specifica simile, a prescindere dal tipo di trattamento eseguito e dall'età del paziente alla diagnosi⁶. Tali risultati suggerirebbero che per pazienti con livelli di PSA pre-trattamento ≤ 10 ng/ml e "Gleason score" ≤ 6 , la PR e la RTE a dosi convenzionali offrirebbero risultati comparabili.

Da uno studio comparativo fra PR, RTE e brachiterapia nel trattamento di pazienti a rischio basso e intermedio di progressione (stadio clinico T1c, T2a-b; PSA pre-operatorio inferiore o uguale a 20 ng/ml; "Gleason score" biotico inferiore o uguale a 6), è stato documentato che il 70% era libero da recidiva biochimica a 5 anni, indipendentemente dal tipo di trattamento intrapreso. Di contro, per i pazienti ad alto rischio (stadio clinico T2c-T3; PSA pre-operatorio uguale o maggiore di 20 ng/ml; "Gleason score" biotico uguale o maggiore di 7), la sopravvivenza li-

bera da recidiva biochimica a 5 anni era maggiore nei pazienti sottoposti a PR⁷.

Per quanto concerne le complicanze dopo PR versus RTE, da una recente revisione della letteratura, è emerso che il grado di continenza urinaria si manterrebbe costante dal secondo al quinto anno di follow-up dopo chirurgia, mentre dopo RTE si assisterebbe alla comparsa tardiva di disturbi minzionali sia della fase di riempimento che di svuotamento (flusso urinario rallentato, difficoltà alla minzione, ed urgenza minzionale)⁸. Per quanto riguarda i disturbi dell'apparato gastroenterico, i pazienti sottoposti a trattamento radiante continuavano a lamentare tali disturbi anche a 5 anni dal trattamento contrariamente ai pazienti sottoposti a PR; queste differenze però tenderebbero a ridursi con il passare del tempo⁹.

Per quanto riguarda la sfera sessuale si è evidenziato un progressivo declino della funzione sessuale nei soggetti sottoposti a RTE rispetto a quelli sottoposti a PR, i quali presenterebbero, piuttosto, un danno a breve termine¹⁰. Occorre tener presente, però, che i pazienti che vengono sottoposti a RTE solitamente hanno una età più avanzata rispetto a quelli sottoposti a chirurgia radicale e, di conseguenza, presentano condizioni di potenza sessuale fisiologicamente ridotte al momento del trattamento.

Valutando gli effetti della PR e della brachiterapia ad alte dosi sulla QV di pazienti affetti da CaP localizzato, è stato osservato che i due approcci terapeutici non differiscono sostanzialmente l'uno dall'altro, sebbene la brachiterapia sembra essere più vantaggiosa in termini di funzione sessuale ed urinaria¹⁰.

Da uno studio prospettico, longitudinale, disegnato per confrontare gli effetti della PR a cielo aperto, della PR laparoscopica e della brachiterapia al palladio sulla QV di pazien-

ti con CaP organo-confinato, è emerso che i tre trattamenti sembrano mostrare tutti uno scarso impatto sulla QV generale ma un significativo effetto sui domini malattia-specifici¹¹. La PR sia "aperta" che laparoscopica sembrerebbe avere un maggior impatto negativo iniziale sulla funzione sessuale ed urinaria rispetto alla brachiterapia¹². È importante sottolineare che mentre la chirurgia sembrerebbe essere associata con risultati in termini di continenza iniziale peggiori rispetto alla brachiterapia, quest'ultima sarebbe legata più di frequente a disturbi minzionali della fase di riempimento vescicale¹².

Mancano evidenze provenienti da studi randomizzati che mettano a confronto PR, radioterapia esterna e brachiterapia nel trattamento del CaP localizzato. Data tale carenza di dati, rimangono valide le raccomandazioni poste nel 1988 dal "National Institute of Health"¹³, secondo cui radioterapia esterna e chirurgia offrirebbero i medesimi risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine e di QV¹⁴.

Bibliografia

1. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. *Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med 2005; 352: 1977-84.
2. Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, Stephani S and the Uro-Oncology Research Group. *Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate*. J Urol 1982; 128: 502-4.
3. Mulley AG Jr, Barry MJ. *Controversy in managing patients with prostate cancer*. BMJ 1998 316: 1919-20.
4. O'Reilly P, Martin L, Collins G, *Few patients with prostate cancer are willing to be randomised to treatment*. BMJ 1999 318: 1556.
5. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. *Biochemical outcome after radical prostatectomy or external beam radiation therapy for patients with clinically localized prostate carcinoma in the prostate specific antigen era*. Cancer. 2002 Jul 15;95(2):281-6.
6. Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, et al. *A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution*. Cancer. 2000 Jan 15;88(2):425-32.
7. Stokes SH. *Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000; 47: 129-36.

8. Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. *Five year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The Prostate cancer Outcomes Study*. J Nat Can Inst. 2004. 96: 1358-67.
9. Fransson P, Widmark A. *Self-assessed sexual function after pelvic irradiation for prostate carcinoma. Comparison with an age-matched control group*. Cancer 1996. 78: 1066-78.
10. Jo Y, Junichi H, Tomohiro F, et al. *Radical prostatectomy versus high-dose rate brachytherapy for prostate cancer: effects on health-related quality of life*. BJU Int 2005; 96(1):43-47.
11. Soderdahl DW, Davis JW, Schellhammer PF, et al. *Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients undergoing invasive treatments for localized prostate cancer*. J Endourol 2005; 19(3): 318-26.
12. Wei JT, Dunn RY, Sandler HM, et al. *Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer*. J Clin Oncol. 2002; 20: 557-66.
13. *Consensus Statement: The Management of Clinically Localized Prostate Cancer* National Institute of Health Consensus Development Panel. NCI Monogr 1988; 7: 3-6.
14. Fowler FJ, Barry MY, Lu-Yao G, et al. *Outcomes of external beam radiation therapy for prostate cancer: a study of Medicare beneficiaries in three surveillance epidemiology and results areas*. JCO 1996; 14: 2258-65.

10.Trattamento del carcinoma prostatico avanzato ormonorefrattario e chemioterapia

Il trattamento del carcinoma prostatico avanzato ormonorefrattario

Scopo di questo capitolo è il definire se nei soggetti affetti da carcinoma prostatico ormonorefrattario esistano spazi residui di trattamento, e in che cosa consistano.

É comunque opportuno definire i criteri con cui un paziente viene definito ormonorefrattario data la disomogeneità delle definizioni utilizzate e della eterogeneità dei criteri di inclusione negli studi clinici presi in esame.

Cosa si intende per ormono-resistenza?

Si ritiene che il carcinoma prostatico possa essere definito come ormono-resistente quando vengano soddisfatte le seguenti condizioni:

1. livelli di testosteronemia da castrazione;
2. tre aumenti consecutivi del PSA del 50% rispetto al nadir;
3. progressione delle lesioni ossee o dei tessuti molli;
4. sospensione dell'antiandrogeno per almeno 4-6 settimane^{1,2}.

I pazienti che si trovano in questa fase della malattia rappresentano una popolazione molto eterogenea, anche perché

con l'utilizzo sempre più precoce dei trattamenti ormonali adiuvanti successivi alla terapia loco regionale, lo sviluppo della ormono-refrattarietà avviene in una fase più precoce nella storia naturale della malattia.

Secondo il PSA Working Group³ i soggetti affetti da carcinoma prostatico ormono-resistente sono riconducibili a quattro categorie principali, anche ai fini di una più adeguata valutazione degli studi clinici di fase II:

1. pazienti con malattia misurabile (tessuti molli, recidiva pelvica, malattia viscerale) in progressione;
2. pazienti con metastasi ossee in progressione;
3. pazienti con malattia metastatica apparentemente stabile ma con progressione del PSA;
4. pazienti con progressione del PSA senza apparente progressione clinica.

Questi pazienti sono comunque molto eterogenei anche per caratteristiche cliniche, quali la presenza o assenza di sintomi, l'età, le condizioni generali e la presenza di comorbidità.

Che ruolo hanno l'ormonoterapia di seconda linea e la sindrome da sospensione dell'antiandrogeno?

Secondo taluni Autori, nei soggetti che dopo la terapia di prima linea mostrino solo una progressione del PSA (progressione di malattia biochimica), senza segni clinici o strumentali di progressione, si può ancora tentare di intraprendere un trattamento ormonale di seconda linea poichè la progressione biochimica può precedere anche di molti mesi la comparsa di recidiva o di metastasi¹. Il panel ritiene che, prima di una chemioterapia, possa esserci uno spazio per successive manipolazioni ormonali anche in pazienti con malattia clinica evidente purchè asintomatica o paucisintomatica, considerando alcuni fattori prognostici intrinseci alla malattia e al paziente.

V

C

Infatti, le probabilità di risposta ad una manipolazione ormonale aumentano nel caso siano presenti alcuni fattori predittivi^{2,4,5} quali:

1. risposta e durata al trattamento ormonale di prima linea;
2. sede della progressione di malattia;
3. età del paziente;
4. livello del nadir del PSA;
5. assenza di uropatia ostruttiva;
6. bassi livelli di fosfatasi alcalina,
7. score di Gleason iniziale
8. tempo di raddoppiamento del PSA e tempo di progressione al PSA soprattutto per i soggetti con ripresa solo biochimica

La terapia ormonale di seconda linea ha in genere un impatto sul controllo della malattia meno efficace della prima linea: le risposte cliniche sono infatti del 10-20% circa e la durata media della risposta è di 2 -6 mesi⁶.

Le opzioni terapeutiche che possono essere considerate una volta accertata la progressione sono varie, ma è difficile stabilire se esista una terapia ormonale superiore alle altre e quale possa essere la loro sequenza ottimale, poiché nella maggior parte degli studi clinici riportati mancano informazioni sulle terapie ormonali eseguite in precedenza e su quale sia stato il loro esito terapeutico⁷.

Nei pazienti già in trattamento con blocco androgenico totale, la prima opzione terapeutica che può essere considerata è la sospensione dell'antiandrogeno periferico., la cui efficacia consiste nella cosiddetta "withdrawal syndrome". Essa, descritta per la prima volta nel 1993, consiste nella possibilità di risposta clinica o biochimica in soggetti in terapia con blocco androgenico totale con LH-RH analogo e Flutamide quando venga sospeso questo antiandrogeno; circa il 20-30 % dei pazienti può manifestare una risposta, in genere biochimica e per lo più di breve durata^{8,9}. É sta-

ta descritta anche dopo sospensione del trattamento con l'antiandrogeno Bicalutamide o di Medrossiprogesterone acetato^{10,11}.

Pertanto, nei pazienti in trattamento con blocco androgenico totale, in assenza di progressione clinica sintomatica e rapida, potrebbe essere indicato attuare innanzitutto questa manovra terapeutica.

Nei pazienti non responsivi, o in progressione, alla sospensione dell'antiandrogeno, ma nei quali non si voglia intraprendere ancora un trattamento chemioterapico o per assenza di sintomi, o per età o per la presenza di comorbidità, si considera esservi uno spazio per le terapie ormonali di seconda linea, anche se è difficile prevedere quali pazienti possano rispondere^{7,12}.

Le varie opzioni terapeutiche⁶ sono costituite da:

1. Bicalutamide ad alte dosi (150 mg/die) in monoterapia, con una probabilità di risposta al PSA del 20-25%^{13,14}.
2. Megestrol acetato, con risposte del PSA nel 10-15% dei casi, ma poche risposte cliniche¹⁵.
3. Estrogeni (per es dietil-stilbestrolo 1-3 mg/die¹⁶, o il derivato botanico PC SPES^{17,18}, dotato di potente effetto estrogenico. Con tali terapie è stato riportato un discreto numero di risposte biochimiche (40-60%) ma una aumentata incidenza di accidenti cardiovascolari; peraltro alcuni studi hanno evidenziato una diminuzione del rischio e tromboembolico quando il trattamento con estrogeni venga associato a terapia anticoagulante con warfarin^{19,20}.
4. Inibitori della produzione surrenalica di androgeni come il Ketoconazolo ad alte dosi (200-400mg 3 volte al giorno) associato a corticosteroidi a basse dosi, con risposte cliniche del 15% circa e biochimiche del 40%²¹.
5. Corticosteroidi a basse dosi (Prednisone 10 mg due volte al giorno), con risposte sul PSA intorno al 20%²².
6. Estramustina. 280 mg x3 /die.

Questi approcci terapeutici inducono generalmente una risposta nel 25-30% dei casi, di durata limitata (2-6 mesi). Il loro impiego può essere preso in considerazione e la selezione del trattamento deve avvenire tenendo conto dei differenti effetti collaterali, della situazione clinica del paziente e dello stato di malattia.

Quale è il ruolo attuale della chemioterapia? Esiste uno standard chemioterapeutico?

La chemioterapia è stata finora considerata di scarso ausilio terapeutico per varie considerazioni che si possono così riassumere:

1. mancanza di studi di fase III randomizzati che abbiano valutato gli effetti a lungo termine, soprattutto l'eventuale impatto sulla sopravvivenza globale;
2. assenza di strumenti atti a valutare un eventuale impatto positivo sulla qualità di vita, considerando che il trattamento di questa neoplasia ha, in questa fase, un ruolo palliativo;
3. difficoltà di utilizzare criteri uniformi di risposta;
4. tossicità di alcuni trattamenti chemioterapici, in relazione alla tipologia dei pazienti trattati, spesso in età avanzata, con Performance Status scadente e gravati da comorbidità.

Negli anni '80 la terapia con antracicline (doxorubicina, epirubicina) ed estramustina fosfato aveva condotto a tassi di risposta del 10-15%^{23,24}.

La nuova era del trattamento chemioterapico è iniziata negli anni '90 con la pubblicazione degli studi clinici con Mitoxantrone.

Il trattamento con Mitoxantrone alla dose di 12 mg/m² ev ogni 3 settimane, ha dimostrato un vantaggio sulla palliazione (controllo del dolore, calo del PSA, tempo alla progressione) nei confronti della somministrazione di soli corticosteroidi, ma con un tasso di risposte obbiettive < 10% e senza alcun impatto sulla sopravvivenza globale^{25,26,27}.

Sempre negli anni '90, sono stati sperimentati altri chemioterapici quali gli Alcaloidi della Vinca e i Taxani che, in combinazione tra loro o con Estramustina Fosfato, hanno condotto ad un aumento delle risposte cliniche e ad una tendenza al miglioramento della sopravvivenza in studi clinici di fase II^{28,29}.

Peraltro, è solo con la pubblicazione dei dati definitivi dei due studi includenti Taxotere (TAX 327 e SWOG 9916^{30,31}, che la chemioterapia ha dimostrato di poter incrementare la sopravvivenza globale di questi pazienti e ridurre la mortalità da 20 a 24%.

Il primo studio³¹, condotto su 1.066 pazienti, ha confrontato Docetaxel 75 mg/m² ev ogni tre settimane versus Docetaxel 30 mg/m² alla settimana per 5 settimane ogni 6 + Prednisone 10 mg/die versus Mitoxantrone 12 mg/m² ev e Prednisone allo stesso dosaggio, ha dimostrato un aumento di sopravvivenza globale di 2,4 mesi (p=0.009) a favore del braccio sperimentale con Taxotere trisettimanale.

Nel secondo studio, che ha reclutato 770 pazienti, la combinazione di Docetaxel 60 mg/m² ogni tre settimane ed Estramustina fosfato 280 mg tre volte al dì nei giorni 1-5 ha evidenziato una superiore efficacia anche in termini di aumento della sopravvivenza (2 mesi, p=0.025) nei confronti di Mitoxantrone + Prednisone ³⁰.

Si può concludere che quando le condizioni cliniche del paziente lo permettano, la chemioterapia con Taxotere trisettimanale rappresenti il nuovo standard terapeutico del carcinoma prostatico ormonorefrattario perchè in grado di aumentare la sopravvivenza globale; è da considerare che negli studi sopracitati è stato anche dimostrato un vantaggio sugli "endpoints" secondari, cioè calo del PSA, controllo del dolore e qualità della vita.

Per quanto concerne la polichemioterapia, non vi sono al momento attuali studi clinici di fase III che ne consentano di definirne la superiorità nei confronti della monochemioterapia.

Quali nuovi chemioterapici e quali nuovi approcci sono disponibili?

Poiché la sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma prostatico ormono-refrattario può essere aumentata dopo il trattamento chemioterapico di I linea, è necessario poter disporre di una chemioterapia di II linea dopo l'eventuale trattamento chemioterapico con Taxotere. Farmaci specifici approvati con questa indicazione al momento non ne esistono, tuttavia farmaci molto promettenti e in stato di avanzata sperimentazione clinica (fase II e III) sono il Satraplatino e l'analogo dell'Epotilone B Ixabepilone.

Approcci innovativi nella terapia medica di questa neoplasia potrebbero prevedere l'uso di nuovi farmaci, quali gli inibitori della neoangiogenesi come la Talidomide e il Bevacizumab^{32,33,34}, il metabolita della vitamina D Calcitriolo³⁵, agenti favorenti l'apoptosi quali l'oligonucleotide anti-senso Oblimersen³⁶, l'antagonista dell'endotelina A Atrasentan, che in uno studio condotto su 288 pazienti con trattamento a due differenti dosi vs placebo ha evidenziato un beneficio sul tempo alla progressione del PSA, in pazienti metastatici ma asintomatici^{37,38}.

Alcuni di questi nuovi agenti sono stati studiati in combinazione al docetaxel in studi di Fase II, ma si dovrà tuttavia attendere l'esito degli studi randomizzati di fase III in corso, prima di trarre conclusioni sulla loro efficacia.

Quando iniziare la chemioterapia?

Il tumore prostatico androgeno-indipendente è una malattia sempre più eterogenea. Fino ad ora non è stato condotto alcun trial prospettico randomizzato con la finalità di definire

il timing ottimale dell'inizio di un trattamento chemioterapico. Pertanto, in assenza di dati definitivi, è appropriato utilizzare un approccio individualizzato per ogni singolo caso in relazione ai fattori di rischio presenti, come la precedente responsività al trattamento ormonale, l'intervallo alla progressione, le sedi di malattia (locoregionali vs metastatiche), il Performance Status, l'età, i livelli di LDH, l'eventuale presenza di infiltrazione midollare. La scelta del trattamento può avvalersi anche dei nomogrammi e il tempo di raddoppiamento del PSA, che possono essere indicativi della spettanza di vita del paziente con malattia metastatica e quindi costituire un valido ausilio nel decidere quando e quale trattamento ottimale offrire al singolo paziente^{43,44}.

Si potrebbe quindi riassumere che:

- Nel soggetto che presenti solo una ripresa biochimica (aumento del PSA) senza malattia metastatica documentabile nessun trial ha risposto al quesito di quale strategia adottare; non esiste comunque evidenza alcuna che il trattamento chemioterapico possa essere di beneficio in questa situazione.
- Per i pazienti con malattia metastatica ma asintomatica il tipo di trattamento (ormonoterapia Vs chemioterapia) da intraprendere andrebbe deciso caso per caso.
- La chemioterapia è invece chiaramente indicata nei pazienti con malattia metastatica e sintomatica^{43,44}.

Si deve continuare la terapia ormonale?

Il beneficio sulla sopravvivenza del proseguimento del trattamento ormonale antiandrogenico in corso di chemioterapia è stato rilevato da uno studio prospettico, e confermato da alcuni dati osservazionali^{45,46,47}.

Anche se altri studi retrospettivi non sembrerebbero confermare questa ipotesi, esiste una certa concordanza nel proseguire questo trattamento (anche se non scevro di effetti collaterali a lungo termine) per la possibilità dell'esistenza di una popolazione cellulare che mantiene l'ormono-sensibilità.

Bibliografia

1. Aus G, Abbou CC, Heindrich A, et al. *Treatment: second-line treatment of CAP after hormonal therapy. Guidelines on prostate cancer*, Eau 2003, 69-72
2. Oefelein MG, Agarwal PK, Resnick MI, *Survival of patients with hormone-refractory prostate cancer in the prostate specific antigen era*. J. Urol. 2004; 171:1525-1528
3. Bubley 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*. JCO 1999 Vol 17:3461-3467
4. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. *Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy*. JAMA 1999; 281:1591-1597
5. OH WK, *Secondary hormonal therapies in the treatment of prostate cancer*. Urology 2002; 60:87-92
6. De Mulder PHM, Schalken JA, Sternberg CN *Treatment options in hormone resistant prostate cancer*:10:96-102
7. Scher HI, Mazurmdar M, Kelly WK, et al. *Clinical trials in relapsed prostate cancer: defining the target*. J. Natnl. Cancer Inst. 1996; 88:1623- 1634
8. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, et al. *Prostate Specific antigen decline after antiandrogen withdrawal syndrome*. J Urol 1993; 11::607-609
9. Scher HI, Kelly WK, *Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone resistant prostate cancer*. JCO 1993;11:1566-1572
10. Small EJ, Carroll PR, *Prostate- specific antigen decline after Casodex withdrawal: evidence for an antidrogen withdrawal syndrome*. Urology 1994; 43: 408-410

11. Dawson NA, McLeod DG, *Dramatic prostate specific antigen decrease in response to discontinuation of megestrol acetate in advanced prostate cancer: expansion of the antiandrogen withdrawal syndrome.* J Urol 1995; 153: 1946-1947
12. Small EJ, Vogelzang NJ, *Second line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm.* JCO 1997;15:382-388
13. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. *High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy.* J Urol 1998; 159: 149-153
14. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, et al. *Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study.* Urology 2001; 58: 53-58
15. Sasagawa HI, Satomi S, *Effects of high dose medroxyprogesterone acetate on plasma hormone levels and pain relief in patients with advanced prostate cancer.* Br. J Urol. 1990, 65:278-281
16. Smith DC, Redman BG, Flaherty LE, et al *A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second line hormonal agent in advanced prostate cancer.* Urology 1998;52:257-260
17. de la Taille A, Buttyan R, Hayek O, et al. *Herbal therapy PC-SPES: in vitro effects and evaluation of its efficacy in 69 patients with prostate cancer.* J Urol 2000; 164: 1229-1234,
18. OH WK, George DJ, Hackman K, et al. *Activity of the herbal combination PC-SPES in the treatment of patients with androgen-independent prostate cancer.* Urology 2001, 57:122-126
19. Klotz L, McNeill I, Fleshner N, *A phase I-II trial of diethylbestrol plus low-dose Warfarin in advanced prostate carcinoma.* J Urol. 1999; 161: 169-172
20. Sinibaldi VJ, Carducci MA, Moore-Cooper S, et al, *Phase II evaluation of docetaxel plus one-day oral estramustine pho-*

sphate in the treatment of patients with androgen-independent prostate carcinom Cancer 2002; 94:1457-1463

- 21.Small EJ, Egan B, Apodace D, et al. *Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer pts with progression despite flutamide withdrawal*: J. Urol: 1997;157:1204-1207
- 22.Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, et al. *Treatment of metestatic prostate cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and qualità of life as pragmatic indices of response*. JCO 1989;7:590-597
- 23.Hudes G, *Estramustine-based chemotherapy. Seminars in Oncology* 1997; 15:13-19
- 24.Yagoda A, Petrylak D, *Cytotoxic chemotherapy for advanced hormonal resistant prostate cancer*. Cancer 1993; 71(suppl): 1098-1109
- 25.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*. JCO 1996; 14: 1756-1764
- 26.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 leukaemia group B 9182 study*. JCO 1999; 17: 2506-2513
- 27.Berry W, Dakhil S,Modiano M, et al. *Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone-refractory prostate cancer*, J Urol 2002; 168: 2439-2443
- 28.Sternberg CN, *Systemic treatment and new development in advanced prostatic cancer*. Eur J Cancer 2001; 37 (Suppl 7): S147-S157
- 29.Petrylak DP, Macarthur R.B, O'Connor J, et al. *Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer*. JCO 1999; 17: 958-967

30. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MHA, et al. *Docetaxel and Estramustine Compared with Mitoxandrone and Prednisone for Advanced Refractory Prostate Cancer*. N Engl J Med 2004; 351: 1513-20
31. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. *Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer*. N Engl J Med 2004; 351: 1502-1512
32. Drake MJ, Robson W, Mehta P, et al. *An open label phase II study of low fidose thalidomide in androgen-independent prostate cancer*. Br. J. Cancer 2003, 88:822-827
33. Dahut WL, Gulley G.L, Arlen PM, et al. *Randomized phase II trial of docetaxel plu thalidomide in androgen-indipendent prostate cancer*. J Clin Oncol 2004; 22: 2532-2539
34. Picus J, Halabi S, Rini B, et al. *The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone refractory prastate cancer: initial results of CALGB 90006* Proc Am Soc Clin Onc 2003;22:393
35. Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, et al. *Weekly high-dose cal-citriol and docetaxel in metastatic androgen-indipendent prostate cancer*. J Clin. Oncol. 2003;21:123-128
36. Chi KN, Murray RN, Gleave ME, et al. *A phase II study of oblimersen sodium (G3139) and docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer* Proc.Am.Soc.Clin.Onc 2003;22:393
37. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, et al *Effect of endothelin-A receptor blockade with antrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomised, phase II, placebo-controlled trial*. JCO 2003; 21: 679-689
38. Vogelzang NJ Proc ASCO 2005
39. Sternberg CN, *Satraplatin in the treatment of Hormone-re-fractory prostate cancer* BJU Int.2005 96:990-4
40. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, et al. *Phase IIItrial of satraplatin, an oral platinum plu prednisone vs. predniso-*

ne alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005, 68:2-9

41. Hussain M, Tangen CM, Lara PN jr, et al. *Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial S0111*. *JCO* 2005;23:8724-9
42. Galsky MD, Small EJ, Oh WK, et al. *Multi-institutional randomized phase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without estramustine phosphate in patients with progressive castrate metastatic prostatic cancer*. *Urol.Oncol* 2005, 23: 378
43. Smoletz O, Scher HI, Small EI, *Nomogram for Overall Survival of Patients With Progressive Metastatic Prostate Cancer After Castration*, *JCO* 2002; 20 pag: 3972-3982
44. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. *Prognostic Model for Predicting Survival in Men with Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer*. *JCO* 2003; 21: 1232-1237
45. Manni A, Bartholomew M, Caplan R, et al. *Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer. Evaluation determinants of clinical outcome*. *JCO* 1988; 6: 1456-1466
46. Taylor CD, Elson P, Trump DI, *Importance of continued testicular suppression in hormone refractory prostate cancer*. *JCO* 1993, 11: 2167-2172
47. Hussain M, Wolf M, Marshall E, et al. *Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a southwest oncology group report*. *JCO* 1994; 12: 1868-1875

11. Il trattamento delle metastasi ossee

I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato e svolgono la loro azione inibendo la attività osteoclastica attraverso vari meccanismi.

L'acido zoledronico è il più potente di questi farmaci e recentemente uno studio di fase III che ha reclutato 643 pazienti a ricevere Acido Zoledronico a 4 e 8 mg o placebo, ha evidenziato una riduzione significativa (11%) del rischio di insorgenza di complicanze scheletriche (fratture patologiche, compressioni midollari, necessità di trattamento chirurgico o radioterapico) e un prolungamento del tempo di insorgenza del primo evento scheletrico nel gruppo di pazienti trattati con Acido Zoledronico a 4 mg⁴⁸.

Una successiva valutazione del rapporto costo/beneficio della terapia con Acido Zoledronico ha dimostrato un vantaggio del trattamento anche in termini economici⁴⁹.

Pertanto in caso di paziente affetto da metastasi ossee da carcinoma prostatico in cui si ritenga utili il trattamento con difosfonati, si raccomanda la somministrazione di acido zoledronico

I

A

Un vantaggio sul controllo del dolore e sulla qualità di vita non è stato invece riscontrato con il bifosfonato Clodronato,

nell'ambito di uno studio clinico randomizzato di confronto tra Mitoxantrone e Prednisone e la stessa combinazione chemioterapica più Clodronato^{50,51}.

Come valutare il beneficio terapeutico nei pazienti ormono-refrattari?

- a. **PSA** Due analisi multivariate hanno rilevato concordemente che la diminuzione di PSA correla con la sopravvivenza solo quando è di entità superiore al 50%^{52,53,54}. Si raccomandano comunque come endpoints importanti anche la durata di risposta e il tempo alla progressione del PSA³. Recentemente è stato evidenziato come anche una riduzione del tasso di incremento del PSA possa correlarsi con la sopravvivenza⁵⁵ e come la "PSA velocity" misurata nei primi 3 mesi di chemioterapia possa costituire una variabile prognostica indipendente⁵⁶.
- b. **Altri indicatori** Altre misure del beneficio terapeutico possono essere rappresentate, oltre che dalle risposte cliniche obiettive in caso di malattia misurabile e dalla durata di risposta, anche dal controllo del sintomo dolore qualora presente e dalla diminuzione dell'uso di analgesici e dalla misurazione della Qualità della vita.
- c. **Nuovi markers tumorali** La cromogranina A è un marcatore di differenziazione neuroendocrina correlabile alla presenza di progressione neoplastica e allo sviluppo di ormono-resistenza e conseguentemente ad una prognosi sfavorevole⁵⁷. A supporto di questa ipotesi sono stati recentemente pubblicati i risultati inerenti allo studio multiistituzionale 9.480 del CALGB di sul trattamento chemioterapico di pazienti ormono-refrattari (390 casi)⁵⁸, in cui è stato evidenziato come valori bassi di cromogranina si correlino ad una miglior sopravvivenza (17 vs 11 mesi, $p=0,014$). Le cellule neuroendocrine non proliferano ma producono numerosi fattori di crescita con proprietà mitogeniche che potrebbero stimolare la proliferazione delle cellule di tumore prostatico con un meccanismo paracrino. Ulteriori studi saranno necessari prima di chiari-

re il ruolo di questo marcatore e il panel non ne raccomanda, per ora, l'utilizzo nella pratica clinica routinaria. Attualmente sono in fase di studio diversi marcatori molecolari che potrebbero correlarsi con la progressione neoplastica o con la risposta terapeutica, quali per esempio **la glutathione-transferasi p1, l'antigene delle stem-cells prostatiche, l'antigene di membrana prostata-specifico e la trascrittasi inversa della telomerasi⁵⁹**, ma si è lontani dal poterli proporre nella pratica clinica.

Il Panel raccomanda

Terapia ormonale di II linea e sospensione dell'antiandrogeno

È raccomandata nei soggetti con ripresa solo biochimica o clinica minimale e in relazione a fattori clinici prognostici intrinseci alla malattia e al paziente.

V

B

Chemioterapia

L'impiego della chemioterapia può essere proposto ai soggetti in progressione di malattia rapida o clinicamente significativa, sempre considerando le condizioni cliniche di ogni singolo paziente; il farmaco di I scelta è il taxotere trisettimale, se non controindicato per ragioni mediche, che ha dimostrato aumentare la sopravvivenza globale di questi pazienti.

I

A

Nuovi agenti chemioterapici e altri farmaci

Trattandosi di farmaci utilizzati per ora solo nell'ambito di studi clinici di fase II e III non si possono fornire indicazioni sull'uso nella pratica clinica corrente.

Timing ottimale per l'inizio di una chemioterapia

Non si ritiene indicato l'inizio di una chemioterapia nei soggetti con progressione solo biochimica.

IV
B

L'approccio di quando sia opportuno erogare un trattamento chemioterapico nei pazienti metastatici per ora può essere solo su base individuale, in relazione a noti fattori di rischio per la sopravvivenza, con l'ausilio di nomogrammi e del tempo di raddoppiamento del PSA.

IV
A

Mantenimento della terapia antiandrogenica

I dati disponibili suggeriscono per un vantaggio del mantenimento della terapia antiandrogenica durante il trattamento chemioterapico.

I
A

Trattamento con bifosfonati nel caso di metastasi ossee

Il trattamento con acido zoledronico-4mg iv ogni 3 settimane ha ridotto il rischio di complicanze scheletriche ed è pertanto raccomandato come farmaco di prima scelta nelle metastasi ossee di tumore prostatico.

III
A

Adeguatezza del PSA quale end-point surrogato per valutare il beneficio terapeutico

La diminuzione del PSA superiore al 50%, la durata della risposta e il tempo alla progressione biochimica, sembrano correlarsi favorevolmente alla sopravvivenza.

IV
B

Dati molto recenti sembrano indicare quale variabile prognostica indipendente anche la riduzione del tasso di incremento del PSA e la "PSA velocity".

IV
C

Altre misure del beneficio terapeutico

La valutazione del dolore, la diminuzione dell'uso di analgesici e la valutazione della qualità della vita possono essere un ausilio nel valutare l'efficacia del trattamento in corso.

Altri marcatori tumorali

Non ci sono dati sufficienti per poter raccomandare l'uso di altri marcatori nella pratica clinica.

Bibliografia

1. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. *A randomised, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma*, J Natl Cancer Inst 2002; 94: 1458-1468
2. Reed SD, Radeva JI, Glendenning, GA et al. *Cost-effectiveness of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer*. J Urol 2004; 171:1537-1542
3. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. *Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain*. JCO 2003; 21: 3335-3342
4. Small EJ, Smith RM, Seamon JJ, et al. *Combined analysis of two multicenter, randomised, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer*. JCO 2003; 21: 4277-4284
5. Fossa SD, Dearnaley DP, Law M, et al. *Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate*. Ann.Oncol 1992; 3:361-366
6. Kelly WK, Scher HI, Mazurmadar M, et al. *Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostatic cancer*. JCO 1993; 11:607-615
7. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al. *Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer*. JCO 1998;16: 183 5-1843
8. D' Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al. *A reduction in the rate of PSA rise following chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer predicts survival: results of a pooled analysis of CALGB HRPC trials*. ASCO 2004, abstract n. 4506

9. Crawford ED, Pauler DK, Tangen CM, et al. *Three-month change in PSA as a surrogate endpoint for mortality in advanced hormone-refractory prostate cancer: Data from southwest oncology group study S9916*. ASCO 2004, abstract n. 4505
10. Bonkhoff H, Fixemer T *Neuroendocrine differentiation in prostate cancer: An unrecognised and therapy-resistant phenotype*. Urologe 2004; 43:836-842
11. Taplin ME, George DJ, Halabi S et al. *Prognostic significance of plasma chromogranin A levels in patients with hormone refractory prostate cancer treated in Cancer and Leukemia Group B 9480 study*. Urol. 2005, 66:386-91
12. Tricoli JV, Schoenfeldt M, Conley BA *Detection of prostate cancer and predicting progression: current and future diagnostic markers*. Clin Cancer Res 2004; 10: 3943-3953

12. Vigile attesa e sorveglianza attiva (Watchful Waiting)

Per vigile attesa (VA) si intende quella strategia terapeutica basata sulla posposizione di un qualsivoglia trattamento fin quando questo non sia ritenuto assolutamente necessario. Si possono identificare due diversi indirizzi terapeutici: l'uno rappresentato dalla "vigile attesa" propriamente detta, secondo cui il trattamento differito ha un intento esclusivamente palliativo e viene intrapreso in caso di progressione locale o sistemica della malattia prostatica, l'altro, la cosiddetta "sorveglianza attiva", prevede un trattamento differito però con intento curativo, nel caso in cui si verifichi una progressione biochimica o istologica di malattia¹⁻⁶.

L'obiettivo qui è di definire il ruolo di tale terapia nel management del carcinoma prostatico organo-confinato.

In letteratura è stata ampiamente sottolineata la possibilità che i pazienti con CaP localizzato, con scarsa tendenza alla progressione, siano a rischio di sovra-trattamento quando sottoposti a qualsivoglia terapia, in ragione della lunga e relativamente favorevole storia clinica della malattia⁷⁻¹².

La sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni, nei pazienti con CaP organo-confinato in VA, varia dall'83%

all'87%^{7,9,12}. Tuttavia, nei pazienti così seguiti, ad un follow-up di 20 anni, è stato riscontrato un incremento notevole della mortalità cancro-specifica¹³.

Il grado di differenziazione istologica del tumore, gioca un ruolo importante^{12,14-16} la sopravvivenza a 10 anni è nettamente inferiore nei pazienti con tumore di grado 3 rispetto a quelli con CaP di grado 1- 2 (34 vs 87%)¹².

Nonostante sia stata riscontrata una sopravvivenza cancro-specifica sovrapponibile nei pazienti con CaP di grado 1 e in quelli di grado 2, la sopravvivenza libera da metastasi è risultata nettamente a favore del gruppo con un grado tumorale inferiore (81% in quelli con CaP di grado 1 vs 58% di quelli con CaP di grado 2). Inoltre, a parità di stadio clinico, è stato documentato un rischio di progressione di malattia più elevato nei pazienti con tumore moderatamente differenziato. Pazienti in stadio T1a di grado 1 e 2, pur presentando una sopravvivenza cancro-specifica a 10 anni sovrapponibile (rispettivamente del 96 e del 94%), mostrano percentuali di sopravvivenza libera da metastasi significativamente migliori quando il grado tumorale è più basso (92 vs 78%)¹².

Anche considerando "il Gleason score", si è riscontrato che vi è un rapporto diretto tra punteggio più elevato e rischio di morte per CaP^{11,17}.

Sembrerebbe essere confermato che i pazienti con CaP localizzato ed aspettativa di vita superiore a 10 anni, "non sottoposti a trattamento attivo", presentano una mortalità maggiore rispetto a quelli "attivamente trattati"^{8,10,18-20}.

Le variazioni del PSA nel tempo, sembrano non correlarsi strettamente al rischio di progressione di malattia; tuttavia, quei pazienti che presentano valori di PSA < 3 ng/ml, non presenterebbero una significativa mortalità cancro-specifica durante i primi 10 anni di follow-up⁴⁻⁶.

Bill-Axelsson e colleghi hanno documentato un significativo vantaggio della chirurgia radicale rispetto alla VA con un follow-up di 10 anni, in termini di riduzione della mortalità cancro-specifica (44%), della mortalità globale (26%), del rischio di metastasi a distanza (40%) e del rischio di progressione locale di malattia (67%)²⁰.

La riduzione della mortalità cancro-specifica nei pazienti sottoposti a PR risulta più significativa nei soggetti di età inferiore a 65 anni: in questo gruppo di pazienti "più giovani", ad un follow-up di 10 anni, il 19% dei pazienti in VA era deceduto per CaP, contro l'8,5% di coloro che erano stati sottoposti a PR²¹. Questo dato è in linea con la convinzione ampiamente diffusa di considerare candidato ideale alla chirurgia il paziente di età ≤ 65 anni in buone condizioni generali²².

Valutando i risultati a lungo termine (fino a 20 anni) della VA è emerso, altresì, che pazienti più giovani, con un "Gleason score" più alto, hanno una maggiore probabilità di morire per CaP quando trattati conservativamente²³.

È stata riscontrata una evidente differenza fra il gruppo sottoposto a PR e quello in VA anche in termini di progressione locale di malattia con conseguente più frequente insorgenza di disturbi minzionali, dolore e ansia nel gruppo in VA²⁰. Anche la necessità di un trattamento palliativo (ormonale e/o radiante) è risultata maggiore nel gruppo in VA²⁰.

I risultati dello studio comparativo di Bill-Axelsson potrebbero non essere applicabili nei pazienti in stadio clinico T1c, che rappresentavano solo il 12% dei casi esaminati²⁰. Poiché in questo gruppo di pazienti è importante considerare il "lead time" (cioè il tempo che intercorre fra l'identificazione del tumore con lo screening del PSA e l'identificazione del tumore stesso in assenza di screening) che può essere anche ≥ 10 anni in assenza di trattamento²², la storia naturale di questo tipo di tumore dovrebbe essere ragionevolmente più

favorevole rispetto al CaP individuato con l'esame obiettivo e/o l'ecografia transrettale.

Occorre inoltre sottolineare che i pazienti con CaP in stadio clinico T1c sono destinati a convivere più a lungo con le eventuali complicanze derivanti da una terapia radicale prima di godere del beneficio legato ad una maggiore sopravvivenza.

Conclusioni

Il candidato ideale alla VA, potrebbe essere dunque rappresentato dal paziente relativamente "anziano", soprattutto se con co-morbilità associate, con "Gleason score" basso.

In termini di sopravvivenza libera da metastasi, il beneficio assoluto della chirurgia sulla VA è risultato del 10%^{6,20}. Ne consegue che il 90% dei pazienti non trarrebbe beneficio dalla PR. Al fine di individuare questo gruppo di pazienti, si potrebbe pensare di ricorrere inizialmente alla sorveglianza attiva. Il trattamento radicale potrebbe essere indicato solo per coloro che presentassero una progressione biochimica o istologica durante il periodo di stretta osservazione¹⁻⁶. Una sorveglianza attiva con eventuale successivo intervento radicale selettivo, deciso sulla base del "PSA doubling time" (PSA DT) o della "PSA velocity"²³, potrebbe rappresentare un realistico compromesso fra trattamento radicale da proporre a tutti i pazienti (con il rischio di un sovra-trattamento per i CaP indolenti) e VA, con eventuale terapia palliativa differita (con il rischio di un trattamento insufficiente per i CaP aggressivi)^{2,3}. Un PSA DT ≤ 3 anni o una "PSA velocity" > 2 ng/ml/anno potrebbero ragionevolmente identificare un gruppo di pazienti a rischio di progressione di malattia^{3-5,24}.

Le indicazioni alla VA nel trattamento primario del CaP localizzato con i relativi gradi di raccomandazione sono riportate nella Tabella 1.

Tabella 1. Indicazioni alla VA per CaP organo-confinato

Stadio clinico di malattia	Indicazione
T1a	Per tumori bene e moderatamente differenziati in pazienti con aspettativa di vita <10 anni. In pazienti con una aspettativa di vita >10 anni, periodico un "re-staging" con ecografia transrettale e biopsia*.
T1b-T2	Pazienti asintomatici con tumori bene e moderatamente differenziati ed aspettativa di vita <10 anni. Pazienti che non accettano le complicanze correlate al trattamento*.

** Follow-up in caso di sorveglianza attiva: PSA ed esplorazione rettale ogni 3 mesi per 2 anni; quindi ogni 6 mesi in caso di PSA stabile; biopsia prostatica ad un anno, e quindi ogni 3 anni fino all'età di 80 anni^{4,5}.*

Bibliografia

1. Parker C, *Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer*. Lancet Oncol 2004; 5: 101-4.
2. Choo R, Klotz L, Dajoux, et al. *Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression*. J Urol 2002; 167: 1664-9.
3. Klotz L, *Active surveillance with selective delayed intervention: using natural history to guide treatment in good risk prostate cancer*. J Urol 2004; 172: S48-51.
4. Klotz L, *Active surveillance for Prostate cancer: for whom?* JCO 2005; 23(32): 8165-8169.
5. Klotz L, *Active surveillance with selective delayed intervention using PSA doubling time for good risk prostate cancer*. Eur Urol 2005; 47: 16-21
6. Schmid HP, Adolfsson J, Aus G. *Active monitoring (deferred treatment or watchful waiting) in the treatment of prostate cancer*. A review. Eur Urol 2001; 40: 488-94.
7. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, et al. *High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer*. JAMA 1992; 267: 2191-6.
8. Johansson JE, Holmberg L, Andersson SO, et al. *Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective population-based study in Sweden*. JAMA 1997; 277: 467-71.
9. Adolfsson J, Carstensen J, Lowhagen T. *Deferred treatment in clinically localized prostate carcinoma*. Br J Urol 1992; 69: 183-7.
10. Aus G, Hugosson I, Norlen L. *Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent*. J Urol 1995; 154: 460-5.

11. Albertsen PC, Hanley IA, Gleason DF, Barry MJ, *Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer*. JAMA 1998; 280: 975-80.
12. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. *Results of conservative management of clinically localized prostate cancer*. N Engl J Med 1994; 330: 242-48.
13. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. *Natural history of early, localized prostate cancer*. JAMA 2004; 291: 2713-9.
14. Lu-Yao GL, Yao SI, *Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer*. Lancet 1997; 349: 906-910.
15. Lowe BA, *Management of stage T1a prostate cancer*. Semin Urol Oncol 1996; 14: 178-182.
16. Loughlin KR, Renshaw QQ, Kumar S, *Expectant management of stage A-1 (T1a) prostate cancer utilizing serum PSA levels: a preliminary report*. J Surg Oncol 1999; 70: 49-53.
17. Albertsen P, Hanley JA, Murphy-Setzko M, *Statistical considerations when assessing outcomes following treatment for prostate cancer*. J Urol 1999; 162: 439-44.
18. Hugosson J, Aus G, Bergdahl C, Bergdahl S, *Prostate cancer mortality in patients surviving more than 10 years after diagnosis*. J Urol 1995; 154: 2115-17.
19. Brasso K, Friis S, Juel K, et al. *Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based study*. J Urol 1999; 161: 524-8.
20. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. *For the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer*. N Engl J Med 2005; 352: 1977-84.

21. Walsh PC. *Urological Survey. Urologic Oncology: prostate cancer*. J Urol 2005; 174: 1291-5.
22. Draisma G, Boer R, Otto SL, et al. *Lead times and overdetec-tion due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer*. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 868-78.
23. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J, *20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer*. JAMA 2005; 293: 2095-101.
24. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, et al. *Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy*. N Eng J Med 2004; 351: 125-35.

Stampa: Tipografia F. Marchesini - Roma