

Linee Guida AIOM
“Tumori della prostata”

Coordinatore: Francesco Boccardo

Il Board non ha ritenuto necessario un ulteriore
aggiornamento

Aggiornate al 2004

Treviglio, 24 giugno 2005

Le linee-guida AIOM: la storia continua

A partire dagli anni Ottanta, in ambito clinico, si è iniziato a parlare di raccomandazioni di comportamento basate su evidenze mediche dichiarate, ovvero "...raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nella decisione sugli interventi sanitari appropriati da praticare in determinate circostanze cliniche ..." (Institute of Medicine, 1992). Tali strumenti, detti Linee Guida (LG), sono stati rapidamente adottati dalle strutture sanitarie come strumento per la pianificazione e l'ottimizzazione dei processi terapeutici e dagli organi istituzionali come strumento per standardizzare gli approcci terapeutici. Anche il SSN italiano ha colto l'importanza di questo strumento e tramite il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario 1998/2000 e le successive disposizioni ministeriali, ha proposto l'adozione delle LG come strumento per un utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come mezzo per il miglioramento dell'appropriatezza delle prescrizioni.

In particolare l'art. 10 prevede "linee guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all'interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l'applicazione dei livelli essenziali di assistenza". Nell'Art. 12bis viene poi ribadito che il programma di ricerca sanitaria deve "favorire la ricerca e la sperimentazione degli interventi appropriati per l'implementazione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici, per l'autovalutazione dell'attività degli operatori, la verifica e il monitoraggio dei risultati conseguiti", ricordando inoltre che tra gli obiettivi formativi di interesse nazionale, particolare attenzione deve essere posta alla "elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici" (art 16ter).

A partire dal 2002 anche l'AIOM ha iniziato ad organizzarsi per dotare l'oncologia italiana di così importanti strumenti di governo clinico. L'oncologia è infatti una delle aree della ricerca medica dove è più tumultuosa la produzione di innovazione sia in ambito tecnologico che farmacologico e che, anche per la rilevanza epidemiologica della malattia, ha un impatto enorme sulle risorse del SSN.

Proprio l'elevato costo delle tecnologie e dei presidi in aggiunta all'inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) e unitamente a recenti e importanti prese di posizione da parte dell'ESMO sull'importanza delle LG (ESMO, 2002), sono risultati essere i trigger factors per la creazione, nel 2002, di una specifica task force, voluta dall'allora presidente Francesco Cognetti, con il compito di produrre, avvalendosi della competenza e collaborazione di numerosi esperti, LG ufficiali AIOM su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico e su alcune tematiche trasversali di forte

impatto clinico-assistenziale sotto il coordinamento dell'attuale presidente AIOM Roberto Labianca.. Il nuovo consiglio direttivo AIOM ci ha affidato il compito di fare una revisione di tutte le LG prodotte fino ad ora dalla nostra Associazione. Abbiamo quindi "costretto" i vari responsabili a rimettersi al lavoro con i loro collaboratori e referees (circa un centinaio di colleghi) per offrire al nostro Congresso di Bologna un prodotto il più attuale possibile.

Grazie alla collaborazione di tutti i partecipanti al Working Group è ora possibile sfogliare in una veste definitiva le LG che lo scorso anno a Roma erano state presentate in modo graficamente spartano. Il futuro ci riserverà altro lavoro: cercheremo di offrire ai nostri soci altre LG (ad esempio quella sul dolore neoplastico) ma, crediamo, l'aspetto più entusiasmante dell'immediato sarà la verifica della validità, dell'utilità e dell'utilizzazione delle LG.

In questa direzione abbiamo iniziato una collaborazione con Medidata e stiamo predisponendo un progetto di verifica dell'out-come almeno per i tumori della mammella, del colon e del polmone, a cui siete tutti invitati a partecipare. Siamo certi di avere ancora una volta l'impegno di tutti, come è emerso da una recentissima indagine fatta dal nostro WG AIOM a cui hanno risposto ben 352 colleghi. Da questa ricerca emerge che gli oncologi italiani sono soddisfatti del lavoro svolto e ci spronano a continuare. È quello che noi abbiamo intenzione di fare confidando su di voi, scusandoci per gli inevitabili errori che abbiamo fin qui fatto e per quelli che commetteremo.

Sandro Barni
*Responsabile Working Group Linee Guida
mandato 2003-2005*

The logo for Aiom (Associazione Italiana di Oncologia Medica) features the word "Aiom" in a white serif font. The letter "o" is replaced by a dark brown circle with a white dot in the center, resembling an eye or a stylized 'o'.

**Associazione
Italiana di
Oncologia Medica**

via Nöe, 23 - 20133 Milano
tel. 02.70630279, fax 02.2360018
email: aiom.mi@tiscalinet.it
www.aiom.it www.oncologiaonline.org

Il carcinoma della prostata

LINEE GUIDA PER



Aiom

Indice

Le Linee Guida AIOM: la storia continua	3
1 Epidemiologia	6
1.1 Incidenza e mortalità	
1.2 Eziologia: fattori di rischio e fattori protettivi	
1.3 Chemioprevenzione	
2 Diagnosi precoce e screening	9
3 Anatomia patologica e classificazione	11
3.1 Classificazione istologica del carcinoma prostatico	
3.2 Valutazione del grado, volume e stadio della neoplasia	
3.3 Neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN)	
3.4 Classificazione TNM del carcinoma prostatico (UICC 2002)	
4 Diagnosi	17
4.1 Esplorazione rettale	
4.2 Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)	
4.3 Tecniche di immagini	
4.4 Agobiopsia prostatica	
4.5 Algoritmo diagnostico	
5 Stadiazione	24
5.1 Esplorazione rettale (ER)	
5.2 Ruolo del PSA	
5.3 Biopsia prostatica	
5.4 Linfadenectomia	
5.5 Tecniche di immagini	
5.6 Algoritmo stadiativo	
6 Terapia del carcinoma prostatico	30
6.1 Terapia chirurgica	
6.2 Terapia radiante	
6.3 Terapia delle recidive dopo terapia primaria	
6.4 Terapia endocrina	
6.5 Terapia del carcinoma prostatico ormonorefrattario	
7 Algoritmo terapeutico riassuntivo	56
8 Follow-up	58
8.1 PSA dopo prostatectomia radicale	
8.2 PSA dopo radioterapia con intenti curativi	
8.3 PSA in corso di terapia ormonale	
8.4 Algoritmo dei controlli durante il follow-up	
9 Bibliografia	61

Estensori

**Francesco Boccardo,
Paola Franzone,
Carlo Introini,
Carlo Emanuele Neumaier,
Paolo Puppo,
Michele Spina,
Elena Verri,
Silvia Zanardi,
Giorgio Arcangeli,
Stefano Ciatto,
Enrico Cortesi,
Luigi Dogliotti,
Massimo Gion,
Roberto Orecchia,
Giorgio Carmignani**

Intermedia Editore

*Healthcare Communication
Network*

via Malta 12B - 25124 Brescia
Tel. 030.226105
Fax. 030.2420472
imediabs@tin.it

Via C. Morin, 44 - 00195 Roma
Tel. 06.3723187
intermedia@intermedianews.it
www.medinews.it

Finito di stampare
nel settembre 2004
dalle Officine Grafiche Staged,
S. Zeno Naviglio, Brescia

Il carcinoma della prostata

L I N E E G U I D A P E R

Ai om

Abbiamo riesaminato con interesse e attenzione gli elaborati dell'Aiom relativi a raccomandazioni cliniche su: neoplasie della mammella, terapia antiemetica in corso di chemioterapia, neoplasie del polmone, neoplasie della prostata, neoplasie dell'ovaio, neoplasie del colon, neoplasie cerebrali, neoplasie nell'anziano, utilizzo dei fattori di crescita emopoietici, problemi della coagulazione.

Abbiamo riscontrato con soddisfazione che, su temi così importanti e significativi sia dal punto di vista epidemiologico che della pratica clinica, siano state prodotte linee guida aggiornate e secondo standards metodologici di produzione rigorosi.

La metodologia utilizzata e la forma data alle linee-guida corrisponde alle indicazioni del "Manuale metodologico su: come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica" elaborato da questa Agenzia anche grazie al contributo di esperti designati dalla vostra Associazione.

Avendo in programma l'elaborazione delle linee-guida su alcuni temi esaminati, riteniamo che in occasione della costituzione di Gruppi di lavoro sugli argomenti da voi trattati, i vostri testi costituiscano certamente un prezioso punto di riferimento e l'occasione per un'ulteriore proficua collaborazione tra la vostra Associazione e questa Agenzia.

Dr.ssa Laura Pellegrini

*Direttore Agenzia
per i Servizi Sanitari Regionali*

Le linee-guida AIOM: la storia continua

A partire dagli anni Ottanta, in ambito clinico, si è iniziato a parlare di raccomandazioni di comportamento basate su evidenze mediche dichiarate, ovvero “...raccomandazioni sviluppate in modo sistematico per assistere medici e pazienti nella decisione sugli interventi sanitari appropriati da praticare in determinate circostanze cliniche...” (Institute of Medicine, 1992). Tali strumenti, detti Linee Guida (LG), sono stati rapidamente adottati dalle strutture sanitarie come strumento per la pianificazione e l’ottimizzazione dei processi terapeutici e dagli organi istituzionali come strumento per standardizzare gli approcci terapeutici.

Anche il SSN italiano ha colto l’importanza di questo strumento e tramite il decreto legislativo 229/99, il Piano Sanitario 1998/2000 e le successive disposizioni ministeriali, ha proposto l’adozione delle LG come strumento per un utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili e come mezzo per il miglioramento dell’appropriatezza delle prescrizioni.

In particolare l’art. 10 prevede “linee guida e i relativi percorsi diagnostico-terapeutici allo scopo di favorire, all’interno di ciascuna struttura sanitaria, lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica e assistenziale e di assicurare l’applicazione dei livelli essenziali di assistenza”. Nell’Art.12bis viene poi ribadito che il programma di ricerca sanitaria deve “favorire la ricerca e la sperimentazione degli interventi appropriati per l’implementazione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici, per l’autovalutazione dell’attività degli operatori, la verifica e il monitoraggio dei risultati conseguiti”, ricordando inoltre che tra gli obiettivi formativi di interesse nazionale, particolare attenzione deve essere posta alla “elaborazione, diffusione e adozione delle linee guida e dei relativi percorsi diagnostico-terapeutici” (art 16ter).

A partire dal 2002 anche l’AIOM ha iniziato ad organizzarsi per dotare l’oncologia italiana di così importanti strumenti di governo clinico. L’oncologia è infatti una delle aree della ricerca medica dove è più tumultuosa la produzione di innovazione sia in ambito tecnologico che farmacologico e che, anche per la rilevanza epidemiologica della malattia, ha un impatto enorme sulle risorse del SSN. Proprio l’elevato costo delle tecnologie e dei presidi in aggiunta all’inadeguatezza dei meccanismi di rimborso vigenti (DRG) e unitamente a recenti e importanti prese di posizione da parte dell’ESMO sull’importanza delle LG (ESMO, 2002), sono risultati essere i trigger factors per la creazione, nel 2002, di una specifica task force, voluta dall’allora presidente Francesco Cognetti, con il compito di produr-

re, avvalendosi della competenza e collaborazione di numerosi esperti, LG ufficiali AIOM su alcune neoplasie di rilevante interesse epidemiologico e su alcune tematiche trasversali di forte impatto clinico-assistenziale sotto il coordinamento dell'attuale presidente AIOM Roberto Labianca..

Il nuovo consiglio direttivo AIOM ci ha affidato il compito di fare una revisione di tutte le LG prodotte fino ad ora dalla nostra Associazione. Abbiamo quindi “costretto” i vari responsabili a rimettersi al lavoro con i loro collaboratori e referees (circa un centinaio di colleghi) per offrire al nostro Congresso di Bologna un prodotto il più attuale possibile.

Grazie alla collaborazione di tutti i partecipanti al Working Group è ora possibile sfogliare in una veste definitiva le LG che lo scorso anno a Roma erano state presentate in modo graficamente spartano.

Tutte e dieci le LG verranno rimesse corrette anche on line all'indirizzo www.aiom.it, non appena il restyling del nostro sito sarà terminato.

Il futuro ci riserverà altro lavoro: cercheremo di offrire ai nostri soci altre LG (ad esempio quella sul dolore neoplastico) ma, crediamo, l'aspetto più entusiasmante dell'immediato sarà la verifica della validità, dell'utilità e dell'utilizzazione delle LG.

In questa direzione abbiamo iniziato una collaborazione con Medidata e stiamo predisponendo un progetto di verifica dell'out-come almeno per i tumori della mammella, del colon e del polmone, a cui siete tutti invitati a partecipare.

Siamo certi di avere ancora una volta l'impegno di tutti, come è emerso da una recentissima indagine fatta dal nostro WG AIOM a cui hanno risposto ben 352 colleghi.

Da questa ricerca emerge che gli oncologi italiani sono soddisfatti del lavoro svolto e ci spronano a continuare. È quello che noi abbiamo intenzione di fare confidando su di voi, scusandoci per gli inevitabili errori che abbiamo fin qui fatto e per quelli che commetteremo.

Roberto Labianca
Presidente Aiom

Sandro Barni
Responsabile Working Group Linee Guida

Argomento	Responsabile stesura	Estensori	Referees
MAMMELLA	Venturini	Bianco, Canavese, Colozza, Rosselli del Turco	Boccardo, Costa, De Censi Papaldo, Sanguineti
COLON-RETTO	Beretta	Carnaghi, Cosimelli, Faggiuolo, Maiello, Valvo	Barone, Cionini, Sobrero, Minoli, Nitti
ANTIEMETICA	Roila	Basurto	Campora, Chiara, Locatelli
FATTORI DI CRESCITA	Santoro	Bertuzzi	Bregni, Danova
POLMONE	Crinò	Boaron, Scagliotti	Ardizzoni, De Marinis, Tonato
TUMORI CEREBRALI	Brandes	Reni	Carapella, Labianca, Zorat
ANZIANO	Repetto	Accettura, Fini, Venturino	Adamo, Barni, Bernardo, Bollina, Manzione, Monfardini, Olmi, Tralongo, Zagonel
PROBLEMI DELLA COAGULAZIONE	Barni	Falanga, Mandalà	Pogliani, Prandoni
OVAIO	Conte	Manzione, Mucciarini, Sabbatini	Amunni, Benedetti Panici, Di Vagno, Pignata, Scambia
PROSTATA	Boccardo	Franzone, Introini, Neumaier, Puppo, Spina, Verri, Zanardi	Arcangeli, Carmignani, Ciatto, Cortesi, Dogliotti, Gion, Orecchia

1. Epidemiologia

1.1 Incidenza e mortalità

La maggior parte dei Registri Tumori rileva un aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico, che attualmente, in molti Paesi occidentali, rappresenta il secondo tumore più frequente nel sesso maschile.

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 misura, 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 sovradagnosticata e destinata, in assenza di screening, a non manifestarsi clinicamente nella vita (carcinoma "latente"). È, infatti, ben documentata, l'esistenza di una prevalenza autoptica di oltre il 30% di carcinomi "latenti" in maschi aventi più di 50 anni d'età.

1.2 Eziologia: fattori di rischio e fattori protettivi

Non vi è dubbio che, come per la maggior parte dei tumori solidi, l'eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale e sia il risultato di una complessa interazione di fattori genetici (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle razze umane) e ambientali (fattori dietetici, cancerogeni presenti nell'ambiente). L'età avanzata e la presenza di ormoni androgeni biologicamente attivi nel sangue circolante e nel tessuto prostatico rappresentano ancora oggi i fattori causali più rilevanti.

Fattori di rischio:

- **Età**
- **Razza (la razza nera è più a rischio per i più elevati livelli circolanti di androgeni, di DHT e di 5- α reduttasi)**
- **Fattori ormonali (elevati livelli circolanti di testosterone e di IGF-1)**
- **Storia familiare di tumore della prostata (circa il 25% dei pazienti)**
- **Fattori genetici (9% di forme ereditarie; 43% nei pazienti con età < 55 anni). Sono stati individuati diversi geni probabilmente responsabili di una maggior suscettibilità al carcinoma prostatico nonché alterazioni cromosomiche (mutazioni puntiformi, LOH) come quelle del braccio q del cromosoma 1, 16, 17, 13 oltre che del cromosoma X e polimorfismi di geni (vitamina D e AR) associate al carcinoma prostatico**
- **Stile di vita: dieta (eccessivo apporto calorico e di grassi)**
- **PIN di alto grado (17-39% di probabilità di sviluppare un successivo carcinoma in uomini con biopsie negative per cancro).**

Fattori protettivi:

- **Vitamina A, D**
- **Oligoelementi**
- **Antiossidanti**

Mentre non è possibile pensare d'interferire con i fattori genetici, esiste la possibilità, almeno teorica, di ridurre l'esposizione ai fattori ambientali che si ritiene possano intervenire nella promozione del carcinoma prostatico, ovvero aumentare l'esposizione a fattori protettivi (per esempio attraverso la dieta), riducendo così l'incidenza di questa malattia. Ad esempio la bassa incidenza di carcinoma prostatico nelle popolazioni asiatiche potrebbe essere messa in relazione con una dieta a basso contenuto lipidico e ad alto contenuto in fibre e fitoestrogeni, che a loro volta potrebbero svolgere un ruolo protettivo.

1.3 Chemioprevenzione

Un'ulteriore possibilità riguarda l'utilizzo di sostanze naturali o sintetiche a scopo "chemiopreventivo".

Negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi e altri sono ancora in corso per valutare il ruolo di diverse sostanze naturali come i fitoestrogeni (genisteina, lignani), la vitamina E, i licopeni, i polifenoli del the, minerali come il selenio e lo zinco. In particolare studi epidemiologici e di laboratorio suggeriscono che alte dosi di vitamina E e/o di selenio e/o di vitamina D riducano il rischio di carcinoma prostatico. Nel panorama della chemioprevenzione si stanno affacciando anche gli inibitori della lipoossigenasi che sembrano interferire con i meccanismi necessari per l'accrescimento neoplastico. Inoltre, come già sottolineato precedentemente, la tipica dieta occidentale, ricca di grassi animali sembra

avere effetto promuovente la crescita tumorale tramite una prolungata stimolazione androgenica. Da ciò deriverebbe che, in linea teorica, una riduzione della stimolazione androgenica, sia con delle modificazioni della dieta, sia con un intervento farmacologico (p.e tramite gli inibitori della 5- α redattasi come la finasteride), dovrebbe contribuire alla prevenzione del carcinoma prostatico. A tal proposito, recentemente è stato pubblicato il primo studio di chemioprevenzione condotto su larga scala: 18.882 uomini, asintomatici, con esplorazione rettale (DRE) negativa e PSA < 3 ng/ml, sono stati randomizzati a ricevere finasteride (5mg/die) o placebo per 7 anni. Lo studio ha dimostrato una riduzione del numero di casi di carcinoma prostatico diagnosticati nel gruppo trattato con finasteride (18,4% vs 24,4%) ma, di fatto, con una riduzione del rischio assoluto di solo il 6%. Inoltre in tale gruppo si è osservata una maggiore tossicità e un significativo aumento del numero di tumori con un alto Gleason score (>7) cioè più differenziati e quindi potenzialmente più aggressivi (*Livello di evidenza I*). Questo studio, pertanto, pur fornendo evidenza di tipo I relativamente all'efficacia della finasteride, non consente di generare raccomandazioni, non essendo dimostrabile che alla riduzione dell'incidenza ottenuta con questo farmaco, possa conseguire una riduzione della mortalità.

Similmente non è ancora possibile raccomandare l'uso di vitamine e additivi alimentari né di farmaci, come gli inibitori delle cicloossigenasi, che sono attualmente oggetto di valutazione attraverso studi prospettici, i cui risultati tuttavia saranno disponibili solo fra alcuni anni.

2. Diagnosi precoce e screening

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

Affinché una procedura di screening possa essere accettabile sia a livello individuale che di popolazione, è necessario che l'efficacia, in termini di riduzione della mortalità, e il rapporto costi/benefici siano confermati oltre ogni dubbio, mediante studi prospettici controllati randomizzati. Va infatti tenuto presente che il costo di uno screening indiscriminato della popolazione maschile a rischio, anche se limitato ai soli soggetti al di sopra dei 50 anni di età, è pressoché insostenibile per qualunque comunità. Simili studi in corso in Europa (ERSPC) e negli USA (PLCO), hanno arruolato oltre 200.000 persone e dovrebbero produrre i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità attorno al 2005. Pertanto, fino ad allora non sarà possibile definire l'utilità o meno dello screening, considerato che i dati finora disponibili a suo favore derivano da studi non controllati, statisticamente inaffidabili e sono ampiamente contraddetti dai risultati di altri studi non controllati.

È stato peraltro dimostrato che l'anticipazione diagnostica ottenibile è molto elevata (oltre 10 anni), e che, tuttavia, buona parte dei casi diagnosticati non era destinata a manifestarsi clinicamente nell'arco della vita, a causa dell'aspettativa di vita limitata dei candidati allo screening. Una simile sovradiagnosi, che va dal 50% (un carcinoma "latente" ogni due carcinomi potenzialmente letali) al 300% (tre carcinomi "latenti" per ogni carcinoma potenzialmente letale) a seconda della aggressività dello screening, viene seguita pressoché abitualmente da un sovratrattamento, essendo a tutt'oggi impossibile distinguere la natura "latente" o potenzialmente letale di un carcinoma prostatico al momento della diagnosi. La notevole anticipazione diagnostica, la sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono importanti effetti negativi dello screening. Pertanto, l'attuazione di un programma di screening non può prescindere, per motivi etici, da una dimostrazione della sua efficacia e da una valutazione del bilancio tra effetti negativi e positivi, come ribadito da molti consessi scientifici tra cui la Comunità Europea. Purtroppo alcuni autorevoli gruppi come l'Associazione Americana di Urologia (AUA) e l'Associazione Americana per il Cancro (ACS) hanno prodotto racco-

mandazioni relative all'opportunità del dosaggio del PSA nei maschi di età superiore ai 50 anni, sia pure in assenza di evidenza scientifica che lo giustifichi. Questo, unitamente ad una diffusa campagna a favore dello screening da parte dei mezzi d'informazione e di *testimonial* importanti, hanno fatto sì che lo screening "opportunistico" si sia molto diffuso sia negli USA che in Europa. Questo non solo costituisce un problema per gli studi randomizzati in corso, essenziali per la definizione dell'efficacia dello screening ("contaminazione" della popolazione di controllo e conseguente perdita di potenza statistica), ma soprattutto espone di uomini esaminati ai rischi sopraindicati dello screening senza che si possa promettere loro un beneficio verosimile, e tanto meno che si possa quantizzarlo.

Raccomandazione:

Allo stato attuale delle conoscenze non è pertanto lecito, al di fuori di studi prospettici di efficacia dei quali si attende l'esito, sottoporre indiscriminatamente la popolazione maschile a test diagnostici, quali il PSA, in persone asintomatici che, basandosi unicamente sul maggiore rischio legato all'età.

D'altra parte un recente studio sul valore diagnostico del PSA, condotto nell'ambito di un gruppo di individui arruolati in uno studio più ampio sullo screening (vedi anche 4.2.2), ha dimostrato che i valori soglia di PSA attualmente consigliati (3 o 4 ng/ml) tendono a sottodiagnosticare il carcinoma prostatico in circa il 50% degli individui esaminati. Nello stesso tempo, l'adozione di valori soglia più bassi tenderebbe ad aumentare considerevolmente i costi e la morbilità oltre che il numero di biopsie.

3. Anatomia patologica e classificazione

Sede primitiva

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

Linfonodi regionali

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

- **Pelvici, NAS**
- **Ipogastrici**
- **Otturatori**
- **Iliaci (interni, esterni o NAS)**
- **Sacrali (laterali, presacrali, del promontorio [di Gerota] o NAS)**

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

Linfonodi extraregionali

I linfonodi extraregionali sono situati oltre la piccola pelvi.

Le metastasi nei linfonodi extraregionali si classificano M1a.

I linfonodi a distanza sono:

- **Aortici (para-aortici lombari)**
- **Iliaci comuni**
- **Inguinali profondi**
- **Inguinali superficiali (femorali)**
- **Sopraclavicolari**
- **Cervicali**

- **Scaleni**
- **Retroperitoneali, NAS**

3.1 Classificazione istologica del carcinoma prostatico

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

* La stadiazione TNM non deve essere applicata a questo istotipo

3.2 Valutazione del grado, volume e stadio della neoplasia

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

- **Grado istologico**
- **Stadio**
- **Stato dei margini chirurgici**
- **Dimensioni o volume della neoplasia.**

Questi parametri vanno valutati su prostatectomia radicale o resezione transuretrale della prostata (TURP).

3.2.1 *Grading istopatologico (G)*

Si può utilizzare sia il grading istologico tradizionale che quello di Gleason, che è raccomandato.

Grading secondo Gleason

Rappresenta il metodo di riferimento ottimale per la valutazione del grading dei tumori della prostata poiché considera l'eterogeneità intrinseca di questa neoplasia.

Studi recenti hanno dimostrato come lo score di Gleason fornisce importanti informazioni sulla prognosi. Da un'analisi condotta dal Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) relativa a circa 1.500 pazienti inseriti in studi clinici controllati, lo score di Gleason è stato l'unico e più significativo fattore prognostico per la valutazione della sopravvivenza (*Livello di evidenza III B*).

Si distinguono un profilo primario e uno secondario (ognuno con un punteggio variabile da 1 a 5) che sono poi sommati per calcolare il punteggio definitivo. È possibile, quindi, avere punteggi variabili da 2 a 10. (Se è stato evidenziato un unico focolaio di neoplasia, lo score finale è pari al doppio del punteggio osservato. Ad esempio, se è stato evidenziato un unico focolaio con Gleason score di 3, il valore finale del grading è di 3+3.).

Grading tradizionale

- GX** Il grado di differenziazione non può essere definito
G1 Ben differenziato (lieve anaplasia) (Gleason 2-4)
G2 Moderatamente differenziato (moderata anaplasia) (Gleason 5-6)
G3-4 Poco differenziato/Indifferenziato (anaplasia marcata) (Gleason 7-10)

3.2.2 *Volume della neoplasia (quantità di tumore)*

La quantità di tumore deve essere indicata:

- **Per i campioni di prostatectomia radicale: percentuale di prostata interessata dalla neoplasia in relazione al peso del campione**
- **Per i campioni di resezione prostatica transuretrale e per le prostatectomie sovra o retropubiche la quantità di tumore può essere espressa in termini di: a) percentuale di carcinoma trovato in relazione alla quantità di tessuto prostatico indenne, b) numero di focolai microscopici di carcinoma.**

3.2.3 *Stadio della malattia*

Lo studio anatomico-patologico del materiale prelevato con la prostatectomia radicale deve fornire dati che siano utilizzabili nella definizione dello stadio della malattia secondo il sistema TNM. In particolare, il referto del patologo deve contenere informazioni che permettano di definire:

MARGINI CHIRURGICI (*nelle prostatectomie radicali*)

Tutte le superfici della prostata sono considerate margini chirurgici.

La presenza di tumore sui margini chirurgici deve essere segnalata.

ESTENSIONE LOCALE DEL TUMORE (*nelle prostatectomie radicali*)

- **Si deve indicare se il tumore è confinato entro la "capsula" prostatica**
- **Si deve indicare la sede di invasione "extracapsulare" (anteriore, posteriore, posterolaterale, basale, ecc.)**

- Deve essere specificato il tipo di tessuto “extracapsulare” infiltrato: tessuto connettivo periprostatico, tessuto fibroadiposo (NB: il tessuto muscolare scheletrico non indica invasione extracapsulare)
- Deve essere indicata la presenza o l’assenza di carcinoma in strutture nervose e se queste strutture sono all’interno o all’esterno della prostata
- Deve essere indicata la presenza o l’assenza di carcinoma nelle vescichette seminali e specificato se il carcinoma interessa la parete o l’avventizia della vescichetta seminale (l’invasione dell’avventizia delle vescichette seminali non deve essere considerata una vera invasione).

STATO LINFONODALE

- Deve essere indicata la presenza/assenza di metastasi con il numero dei linfonodi positivi
- Deve essere indicata la sede anatomica dell’interessamento linfonodale
- Deve essere riportata la dimensione della metastasi tumorale nel linfonodo
- È facoltativo segnalare l’estensione extracapsulare.

3.3 Neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN)

La presenza di PIN è riportata in maniera diversa a seconda del tipo di materiale chirurgico:

- **Agobiopsie:** la presenza di PIN di alto grado (gradi 2 e 3) deve essere riportata; la presenza di PIN di basso grado non deve essere riportata
- **Resezioni transuretrali e prostatectomie sovra o retropubiche:** la presenza di PIN ad alto grado deve essere riportata; la presenza di PIN a basso grado non deve essere riportata
- **Prostatectomia radicale:** è facoltativo segnalare la presenza di PIN.

3.4 Classificazione TNM del carcinoma prostatico (UICC 2002)

Tumore primitivo (T)

Clinica

TX	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni del tumore primitivo
T1	Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini
T1a	Tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato
T1b	Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato
T1c	Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio, a causa del PSA elevato)
T2	Tumore limitato alla prostata*

T2a	Tumore che interessa la metà o meno di un lobo
T2b	Tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi
T2c	Tumore che interessa entrambi i lobi
T3	Tumore che si estende oltre la capsula prostatica**
T3a	Estensione extracapsulare (mono o bilaterale)
T3b	Tumore che invade la(e) vescichetta(e) seminale(i)
T4	Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica

* *Nota*: 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.

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

Patologica (PT)

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

* *Nota*: non esiste classificazione patologica T1.

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

Linfonodi regionali (N)

Clinica

NX	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Patologica

pNX	I linfonodi regionali non sono stati prelevati
pN0	Non metastasi nei linfonodi regionali
pN1	Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Metastasi a distanza (M)*

MX	La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata
M0	Non metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)
M1b	Metastasi ossee
M1c	Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee

* Nota: In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata. pM1c è quella più avanzata.

Suddivisione in stadi

Stadio I	T1a	N0	M0	G1
Stadio II	T1a	N0	M0	G2, G3-4
	T1b	N0	M0	ogni G
	T1c	N0	M0	ogni G
	T1	N0	M0	ogni G
Stadio III	T2	N0	M0	ogni G
	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

4. Diagnosi

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

- **Esplorazione rettale**
- **Dosaggio del PSA**
- **Tecniche di immagini (ecografia transrettale, TC, RMN)**
- **Agobiopsia prostatica**

4.1 Esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile a una patologia prostatica. Dato che il carcinoma prostatico insorge in oltre il 70% dei casi a livello della porzione periferica della ghiandola, il nodulo neoplastico può essere spesso rilevato già con la semplice palpazione. Comunque, l'esplorazione rettale, sebbene indispensabile nella valutazione del paziente urologico, non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità e di valore predittivo positivo specialmente nella diagnosi precoce del tumore. In grandi casistiche di pazienti è stato evidenziato che l'ER fallisce la diagnosi di tumore in circa la metà dei casi, in quanto non vi è una corrispondenza dimostrata fra una alterazione palpatoria e la presenza di tumore in tale sede.

4.2 Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

Il PSA, una glicoproteina prodotta principalmente dal tessuto prostatico, può essere considerato l'unico marcatore da utilizzare routinariamente nei pazienti con patologia prostatica. Pur essendo prodotto anche in altri distretti, infatti, solo il PSA di origine prostatica raggiunge livelli ematici quantitativamente significativi, benchè normalmente molto bassi. La distruzione della normale istoarchitettura prostatica, come accade in caso di patologia benigna (ipertrofia prostatica, prostatite) o maligna, determina un incremento dei livelli ematici di PSA, considerato pertanto un marcatore specifico di patologia prostatica.

4.2.1 Metodo di dosaggio

Il PSA è presente in circolo sia libero che legato a inibitori enzimatici, quali l'antichimotripsina e l' α 2-macroglobulina. Per ragioni ancora non chiarite i pazienti con neoplasia prostatica tendono a presentare un rapporto PSA libe-

ro/PSA legato inferiore a quello riscontrato nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna.

I metodi immunometrici di dosaggio del PSA comunemente in uso sono in grado di riconoscere il PSA libero e quello legato all'antichimotripsina, ma non il PSA legato all' α -macroglobulina. PSA libero e PSA legato all'antichimotripsina rappresentano il PSA totale. Tuttavia l'architettura del singolo metodo, i diversi anticorpi utilizzati e, in particolare, le caratteristiche dello standard di riferimento utilizzato nei diversi dosaggi condizionano la capacità di misurare in modo equimolare le due forme di PSA. Ciò costituisce uno dei principali motivi della variabilità dei risultati ottenuti anche su uno stesso campione di sangue, come rilevato nei programmi di controllo di qualità nazionali e internazionali, anche se l'attuale disponibilità di uno standard internazionale di riferimento ha consentito di limitare questo problema. La variabilità del metodo rimane invece ancora elevata per il dosaggio del solo PSA libero e, di conseguenza, per la valutazione del rapporto PSA libero/PSA totale.

Dal punto di vista pratico è opportuno attenersi ad alcune indicazioni:

- **È raccomandabile effettuare i dosaggi sempre nello stesso laboratorio per il monitoraggio del singolo paziente**
- **Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale metodo viene utilizzato e quando il metodo venga eventualmente cambiato**
- **Il dosaggio dovrebbe essere effettuato solo in laboratori che partecipino a programmi di controllo di qualità interlaboratorio**
- **Gli intervalli di riferimento per il rapporto PSA libero/PSA totale dovrebbero sempre tener conto del metodo utilizzato per il dosaggio del PSA libero.**

Come già ricordato, il PSA può essere elevato in circolo non solo in presenza di patologia maligna della prostata, 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 prostatica (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 e comunque ristretto ai casi con PSA > 10 ng/ml; quando tuttavia si vogliono valutare le variazioni del PSA indotte da un determinato trattamento è raccomandabile eseguire il prelievo per il PSA prima dell'esplorazione rettale, o almeno 24 ore dopo la manovra, per non compromettere la corretta valutazione di tali variazioni.

Per contro, i livelli di PSA possono diminuire in circolo in seguito all'impiego di alcuni farmaci quali la finasteride, un inibitore della 5 α -reduttasi che viene sempre più frequentemente utilizzato nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna (decrementi fino al 50%): 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 $> 50\%$, per escludere la compresenza di neoplasia.

4.2.2 PSA e diagnosi: 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/ml, 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 prostatica, che presentano spesso valori compresi fra 4 e 10 ng/ml.

La *sensibilità* del test in pazienti con valori di PSA pari a 4 ng/ml varia infatti dal 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.

Un modo per migliorare la sensibilità del test è l'impiego di livelli soglia più bassi per gli uomini più giovani (aggiustamento per fascia d'età): in numerosi studi è infatti stato dimostrato che uomini di età compresa fra i 40 e i 49 anni mostrano livelli soglia pari a 2.5 ng/ml. Recentemente, in uno studio di screening condotto su 6.691 uomini di età < 60 anni, si è osservato che l'abbassamento del valore soglia di PSA (cut-off), oltre il quale era indicato eseguire la biopsia prostatica (PSA $> 2,5$ ng/ml), raddoppiava la percentuale di diagnosi di carcinoma prostatico (dal 18% al 36%). D'altro canto, tale aggiustamento del cut-off per età comporta una lieve riduzione della specificità e le conseguenze in termini di sopravvivenza non sono ancora note.

Un altro metodo per migliorare la sensibilità del test è quello di misurare il tasso di incremento del PSA nel tempo (PSA velocity degli Autori Anglosassoni), su base annuale: questo approccio richiede tuttavia una buona conoscenza della variabilità analitica del metodo, nonché la conoscenza delle fluttuazioni intraindividuali del marcatore non legate alla presenza di malattia e necessita di un'accurata standardizzazione prima di un possibile impiego routinario.

La *specificità* del test varia tra il 60 e il 70% quando i livelli di PSA sono > 4 ng/ml. Numerosi metodi sono stati impiegati per migliorare la specificità del test, così da ridurre il numero di biopsie non necessarie. Fra questi, uno è il già ricordato aggiustamento del valore soglia per fascia d'età: l'impiego di valori più elevati per i pazienti più anziani consente infatti di limitare il numero di biopsie diagnostiche.

Un altro metodo è costituito dall'impiego del rapporto PSA libero /PSA totale che, come già accennato, tende a essere superiore nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna e consente pertanto di limitare il numero di biopsie in pazienti con valori di PSA compresi tra 4 e 10 ng/ml (in pazienti con valori < 2.5 o > 20 ng/ml il quesito diagnostico è di più facile soluzione); il valore cut-off ottimale al di sotto del quale una biopsia dovrebbe essere effettuata, tuttavia, non è stabilito con precisione. L'impiego di tale rapporto ha valore esclusivamente in fase diagnostica e non trova applicazione nella fase di staging o di monitoraggio di pazienti con diagnosi accertata di neoplasia prostatica.

Un terzo metodo per incrementare la specificità del test è rappresentato dall'impiego della cosiddetta PSA density, che esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente e si basa sull'osservazione che la quantità di PSA prodotto per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica. L'interpretazione di tale rapporto è tuttavia condizionata da diverse variabili (possibile errore nella determinazione ecografica del volume prostatico nonché differente rapporto nei singoli individui tra tessuto ghiandolare, che produce PSA, e stroma, che non produce PSA) che ne limitano l'impiego.

Naturalmente l'impiego di questi metodi, pur consentendo di ridurre il numero di biopsie non necessarie in individui non affetti da neoplasia prostatica, si associa al rischio che alcune neoplasie prostatiche siano misconosciute.

4.3 Tecniche di immagini

4.3.1 *Ecografia transrettale*

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. Nonostante ciò e a causa della variabilità dei risultati ottenuti nelle varie casistiche, il suo uso è tuttora dibattuto. Il problema principale di questa metodica è che non è in grado di tipizzare il tessuto; presenta una elevata risoluzione di immagine rendendo evidenti anche minime alterazioni, ma poiché la sensibilità è elevata, la specificità tende a diminuire, in quanto risulta difficile la discriminazione fra lesioni benigne e maligne. Sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici si configuri come lesioni ipoecogene, non si può trascurare la possibile iperecogenicità di alcune forme di carcinoma della prostata e una elevata percentuale di carcinomi di aspetto isoecogeno anche se localizzati nella parte periferica (circa il 40%). L'utilizzo del Color Doppler può aumentare la specificità dell'ecografia dimostrando la presenza di aree di ipervascolarizzazione di normale ecostruttura a livello della ghiandola periferica.

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%.

È comunque importante sottolineare che negli studi dove l'ecografia transrettale viene utilizzata in sinergia con l'esplorazione rettale, con la valutazione del PSA o con entrambe, essa si comporta come un significativo fattore di amplificazione diagnostica.

L'ecografia transrettale trova inoltre applicazione:

- **Nello studio dell'interessamento capsulare (anche se la sensibilità è minore rispetto alla RMN con bobina transrettale, mentre il valore predittivo positivo è simile)**
- **Nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density (PSAD)**
- **Nella guida della biopsia prostatica; nei pazienti biopsiati sotto guida digitale si riscontra infatti la presenza di tumore nel 9.1% dei casi che sale al 39,3% se si ripete la biopsia sotto guida ecografica**
- **Nel controllo dei carcinomi incidentali**
- **Nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la visualizzazione di una eventuale lesione solida (ricidiva) in loggia prostatica o in sede perianastomotica.**

4.3.2 TC e RMN

A tutt'oggi deve essere ancora definito il ruolo della TC e della RMN che appaiono comunque di scarsa utilità ai fini diagnostici.

La *Tomografia computerizzata* (TC) non è una tecnica adeguata alla diagnosi di lesione nel carcinoma prostatico. L'anatomia zonale della ghiandola non è infatti riconoscibile, né vi è differenza fra tessuto neoplastico e tessuto normale in termini di densità radiologica.

La *Risonanza magnetica nucleare* (RMN), avendo una notevole risoluzione di contrasto dell'immagine, consente per contro di dimostrare l'anatomia zonale della ghiandola e di distinguere il tessuto della ghiandola periferica da quello neoplastico, che presenta un segnale intrinseco differente.

L'utilizzo di bobine endorettali o *phased array* aumenta ulteriormente la risoluzione di contrasto e la risoluzione spaziale. La RMN è inoltre in grado di rappresentare meglio anche tutte le restanti strutture pelviche, con una notevole precisazione dei loro rapporti (vescica, retto, strutture muscolari, scheletriche, vasi). Queste caratteristiche ne rendono talvolta proponibile l'impiego ai fini della stadiazione.

4.4 Agobiopsia prostatica

La certezza diagnostica di neoplasia prostatica viene raggiunta solo con la biopsia. L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di una consistenza anomala della ghiandola all'esplorazione rettale, dal rilievo di aree sospette (per lo più sotto forma di nodulo o di placca ipoecogena) all'ecografia transrettale, o da un'elevazione dei valori plasmatici del PSA. Tali evenienze possono essere anche contemporanee. Ciò aumenta la probabilità di riscontrare una neoplasia.

La biopsia è ancora oggi eseguita sotto guida ecografica, effettuando un mappaggio a sestante secondo la tecnica di Stamey per via transperineale o transrettale. La scelta della via d'accesso non pare influenzare sensibilità e specificità della metodica. Ormai è dimostrata da diversi lavori la superiorità dell'esecuzione sistematica (sotto guida ecografica) di almeno 6 biopsie spazialmente separate nei sei sestanti della prostata, con vantaggio rispetto alla biopsia mirata di zone sospette alla palpazione o all'ecografia (*Livello di evidenza IIA*).

Nel caso vi sia il sospetto clinico di estensione extracapsulare il *mapping* bioptico può essere esteso alle vescichette seminali e al tessuto peri-prostatico.

Attualmente la biopsia prostatica viene eseguita con alcune modifiche rispetto alla tecnica a sestanti standard, incrementando il numero dei prelievi e delle zone prostatiche interessate campionate. Tale campionamento viene eseguito incrementando il numero dei prelievi sia lateralmente verso i corni prostatici anteriori che medialmente verso l'apice. I migliori risultati nella diagnosi di carcinoma prostatico si ottengono utilizzando uno schema bioptico che includa almeno 10-12 prelievi.

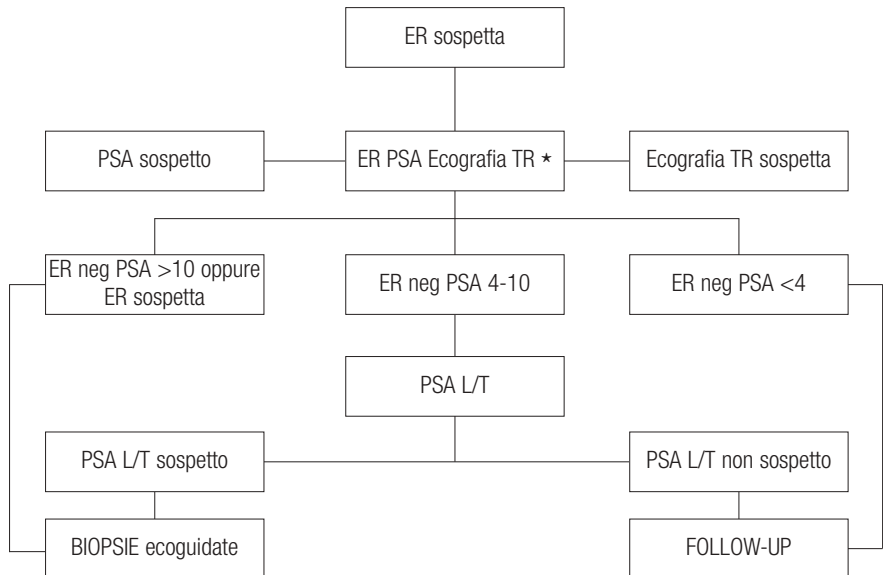
La biopsia prostatica si impone inoltre in caso di incremento dei valori del PSA. Il valore del PSA al di sopra del quale debba essere eseguita la biopsia prostatica è in discussione. In linea di massima, concentrazioni plasmatiche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono l'accertamento bioptico. Per valori compresi tra 2 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità d'incremento del PSA (PSA velocity).

Occorre comunque ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore. In quali casi è necessario ripetere la biopsia?

- **In caso di una prima biopsia a sestante negativa e forte sospetto del reperto obiettivo. La manovra dovrebbe essere ripetuta possibilmente aumentando il numero delle prese bioptiche e includendo anche la zona di transizione (soprattutto se i valori di PSA superano la soglia di 10 ng/ml)**
- **In caso di biopsia digitoguidata negativa e di biopsia ecoguidata solo su lesioni ecografiche sospette, eseguendo un mappaggio ecoguidato a sestanti**

- In caso di aumento importante, sopra i 20 ng/ml, del PSA (in questo caso sarà necessario includere anche la zona di transizione)
- In caso di valori di PSA compresi tra 2 e 10 ng/ml, il paziente potrebbe essere seguito nel tempo monitorando la PSA velocità, ripetendo la biopsia sulla base di questo parametro
- In caso di reperto istologico di PIN di alto grado. Fino al 16% delle biopsie a sestante ecoguidate rivelano PIN. Biopsie ripetute riveleranno neoplasia nel 33- 100% dei casi con PIN di alto grado. I soggetti con PIN di alto grado devono quindi essere sottoposti a ripetizione della biopsia a sestante.

4.5 Algoritmo diagnostico



LEGENDA:

ER = Esplorazione rettale

Ecografia TR = Ecografia transrettale

PSA = Antigene Prostatico Specifico

PSA T = Antigene Prostatico Specifico totale

PSA L/T = Rapporto PSA Libero / PSA Totale (PSA ratio)

* L'ecografia TR è necessaria in questo caso per una corretta misurazione del volume prostatico che condiziona a sua volta il cut off del rapporto PSA L/T.

5. Stadiazione

Una corretta stadiazione, cioè una definizione precisa dell'estensione della malattia, rappresenta il punto di partenza indispensabile per stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica, ottenere informazioni riguardo alla prognosi e confrontare i risultati delle varie possibilità terapeutiche.

Di solito si ritiene infatti che la miglior indicazione all'impiego della prostatectomia sia rappresentata da un tumore perfettamente localizzato nel contesto della ghiandola prostatica (neoplasia intracapsulare), riservando radio e ormonoterapia ai pazienti con malattia più avanzata.

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 poco accurata, con una sottostadiazione, rispetto alla stadiazione postchirurgica, che va dal 50% al 68% secondo i vari autori.

Per valutare l'estensione del tumore prostatico a livello locale (T) vengono utilizzate l'esplorazione rettale, il PSA, l'ecografia prostatica transrettale, la Risonanza Magnetica Nucleare con bobina endorettale. I linfonodi pelvici (N) vengono studiati con la TAC, la RMN e la linfadenectomia pelvica. La malattia metastatica (M) viene evidenziata con la scintigrafia ossea e con altre tecniche di imaging a seconda della sede delle localizzazioni secondarie.

5.1 Esplorazione rettale (ER)

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

Nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, la ER sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore. È stato riportato in letteratura che, dopo prostatectomia radicale, l'incidenza di invasione misconosciuta del tessuto periprostatico (pT3) varia dal 22 al 63% e l'incidenza di invasione delle vescicole seminali dal 12,8 al 26%.

5.2 Ruolo del PSA

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

I livelli di PSA sierico, infatti, sono correlati con il rischio di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di presenza di malattia metastatica linfonodale o a distanza.

5.3 Biopsia prostatica

L'utilizzo della biopsia prostatica pur avendo valore pressoché esclusivamente a livello diagnostico, può fornire informazioni importanti anche ai fini prognostici e della scelta del trattamento primario e quindi contribuire alla stadiazione.

Le biopsie a sestanti consentono infatti di ottenere informazioni utili sull'estensione della neoplasia, seguendo la regola che quanto più elevati sono il numero di biopsie positive, o la percentuale di neoplasia evidenziabile in ogni singolo campione bioptico, tanto più alta è la probabilità di estensione extracapsulare della neoplasia.

5.4 Linfadenectomia

Il concetto che identifica nella linfadenectomia pelvica il metodo più affidabile per la valutazione dei linfonodi locoregionali appare oggi modificato. Sono infatti state riconosciute 3 caratteristiche della neoplasia - il livello di PSA, il punteggio di Gleason ottenuto dalle agobiopsie prostatiche e lo stadio clinico di malattia - che, in combinazione, hanno un elevato valore predittivo del rischio di metastatizzazione linfonodale.

La linfadenectomia pelvica, come procedura isolata, dovrebbe quindi rendersi necessaria solamente in una piccola percentuale di pazienti portatori di cancro prostatico, i quali in base ai tre parametri sopra decritti, siano da considerarsi ad alto rischio per metastasi linfonodale.

In particolare, un livello di PSA < 10 ng/ml, un punteggio di Gleason inferiore o uguale a 6 nelle biopsie e lo stadio intracapsulare della malattia (T2), permettono di individuare pazienti nei quali il rischio di metastasi linfonodali appare così ridotto (3%) da non giustificare la necessità della linfadenectomia pelvica.

L'omissione della linfadenectomia nei pazienti privi di fattori di rischio significativi si traduce in un ridotto tempo operatorio, in un più razionale ed efficiente sfruttamento del tempo d'impiego della sala operatoria (scomparsa del tempo richiesto per l'esame estemporaneo al congelatore) e in una riduzione della morbidità.

Al contrario, l'esecuzione della linfadenectomia nei pazienti a rischio elevato, permette di individuare quei pazienti che, avendo linfonodi negativi, possono essere sottoposti a terapia curativa, indipendentemente dalla tecnica adottata per la prostatectomia radicale (retropubica, perineale o transcoccigea).

In base alle evidenze della letteratura più qualificata, appare giustificato quindi affidarsi per la valutazione dello stato linfonodale ai nomogrammi costruiti utilizzando il livello di PSA, il punteggio di Gleason delle agobiopsie e il volume del tumore, basando su questi le successive decisioni terapeutiche (*Livello di evidenza III B*).

5.5 Tecniche di immagini

5.5.1 Ecografia prostatica transrettale

L'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (TRUS) nella stadiazione del carcinoma prostatico è discutibile, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione nella pratica clinica, seppure a livello ancora sperimentale, dei mezzi di contrasto ecografici.

5.5.2 TC e RMN

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 locoregionale. La TC ha, inoltre, un ruolo propedeutico al trattamento radiante curativo del carcinoma della prostata.

La Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) eseguita con bobina endorettale o con bobina phased array consente di valutare l'infiltrazione capsulare, l'interessamento delle vescichette seminali, dei peduncoli vascolari e dell'apice prostatico. La RMN con bobina endorettale rappresenta la metodica migliore oggi disponibile per definire la estrinsecazione di malattia anche a livello delle vescicole seminali. I limiti attuali sono l'alto costo di questa apparecchiatura e il limitato numero di radiologi esperti nella sua interpretazione. Inoltre, la RMN consente, analogamente alla TC, lo studio dei linfonodi locoregionali ed è in fase di studio l'utilizzo di mezzi di contrasto a captazione linfonodale che dovrebbero consentire l'identificazione dei linfonodi metastatici anche se non aumentati di volume.

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

Le metastasi linfonodali pelviche sono nella maggioranza dei casi asintomatiche e, contrariamente a quelle ossee, sono raramente individuate anche dalle più sofisticate tecniche diagnostiche per immagini. Questo è dovuto in parte al fatto che le metastasi linfonodali sono spesso microscopiche e non rilevabili neppure con le più moderne tecniche di imaging e che l'aumento di dimensioni dei linfonodi avviene solo negli stadi avanzati della malattia.

I pazienti con PSA sierico di almeno 20 ng/ml o con punteggio di Gleason >

7 alla biopsia presentano un rischio più elevato di metastasi linfonodali e pertanto TC e RMN andrebbero riservate solo a queste categorie di pazienti.

5.5.3 *Nomogrammi*

Per le ragioni sopra esposte, che rilevano la sostanziale inaffidabilità di ciascuna tecnica diagnostica, al fine di ottenere una stadiazione sufficientemente attendibile, numerosi ricercatori hanno analizzato vari parametri mediante analisi statistiche multivariate.

Tali variabili sono fondamentalmente rappresentati da: stadio clinico (come desunto dall'ER), PSA, punteggio di Gleason bioptico, numero di biopsie positive e percentuale di neoplasia presente nel singolo campione bioptico, quando le biopsie siano eseguite con la tecnica a sestante. Ne sono scaturiti schemi di probabilità e nomogrammi per la predizione della diffusione extraprostatica del tumore. In particolare, le tabelle elaborate da Partin e collaboratori costituiscono un modello per la predizione dello stadio patologico, che raggiunge un'accuratezza diagnostica poco superiore al 70%.

Le tavole di Partin consentono di identificare in maniera sufficientemente adeguata la probabilità che la malattia sia organo-confinata, ovvero che la neoplasia sia extracapsulare o abbia infiltrato le vescicole seminali o ancora abbia metastatizzato ai linfonodi locoregionali. Al momento attuale, anche se non vi è unanime consenso sull'utilizzo dei nomogrammi, stadio clinico, PSA e Gleason score rappresentano le variabili utilizzate per la scelta del trattamento locoregionale più appropriato e dell'aggressività del trattamento. Inoltre, esistono modelli predittivi della ripresa di malattia dopo chirurgia radicale, radioterapia tradizionale e brachiterapia. Utilizzando questi modelli, i pazienti possono essere stratificati in gruppi a basso, medio e alto rischio di progressione ed essere in tal modo selezionati per il trattamento più adeguato.

5.5.4 *Scintigrafia ossea*

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

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

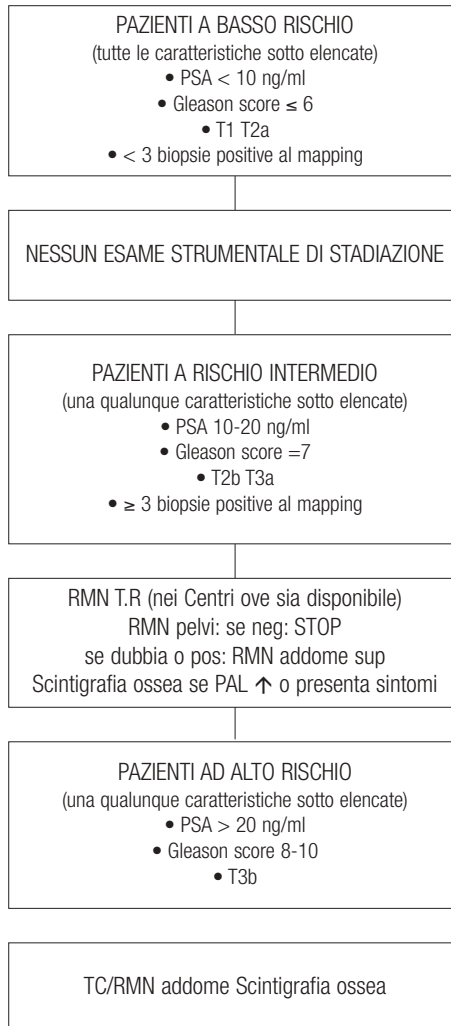
Nell'ultimo decennio numerosi studi clinici hanno rilevato come la presenza di metastasi ossee sia significativa esclusivamente in pazienti con valori di PSA sierico superiori a 10 ng/ml (*Livello di evidenza III C*).

Pertanto questo esame andrebbe riservato ai pazienti con livelli di PSA > 20 ng/ml o Gleason score 8-10 (pazienti ad alto rischio). Nei pazienti con PSA < 20 ng/ml andrebbe effettuata solo in presenza di sintomi o di segni di alterazioni del metabolismo osseo (ad esempio nei pazienti con livelli aumentati di fosfatasi alcalina, soprattutto della frazione ossea). Nei pazienti a basso rischio (PSA < 10 ng/ml, Gleason score < 6, neoplasia intracapsulare) può essere evitata.

5.5.5 *Altre tecniche di immagini*

Nell'ultimo anno è cresciuto l'interesse verso la Tomografia ad emissione di positroni (PET) soprattutto per la PET-colina, che sembrerebbe più sensibile e specifica della PET- FDG. Questa metodica è chiaramente inferiore rispetto alla scintigrafia ossea nell'evidenziazione delle metastasi ossee, ma, soprattutto quando accoppiata alla TC, sembrerebbe più utile delle altre tecniche di imaging, nella localizzazione di eventuali recidive pelviche. I dati disponibili ad oggi, tuttavia, non consentono ancora di inserire questa metodica nell'algoritmo diagnostico o stadiativo, se non in posizione complementare rispetto alle altre tecniche di indagine.

5.6 Algoritmo stadiativo



6. Terapia del carcinoma prostatico

Il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, a seconda dell'estensione anatomica e dell'aggressività della malattia, ma anche della speranza di vita del paziente e della presenza di situazioni comorbidità che possono costituire un rischio di morte superiore a quello rappresentato dalla stessa neoplasia prostatica. Non bisogna infatti dimenticare che una porzione non trascurabile (circa il 40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è destinata a morire “con” e non “per” la propria neoplasia prostatica e che questa porzione comprende anche pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica.

Nei pazienti con malattia apparentemente confinata alla prostata, l'obiettivo del trattamento è la guarigione, anche se vale tutt'oggi l'assioma che non tutti i pazienti con malattia localizzata in realtà necessitano di un trattamento curativo e che, per contro, la guarigione è un obiettivo realistico solo per una porzione di questi pazienti. Questo assioma giustifica ancora oggi la scelta di una politica di attenta sorveglianza (*watchful waiting*) nei pazienti che hanno una minore probabilità di morire “per” il loro tumore prostatico (pazienti con tumore sicuramente intracapsulare: T1a-b-c T2a, con neoplasia ben differenziata [Gleason \leq 6] e bassi livelli di PSA [\leq 10 ng/ml] che abbiano una aspettativa di vita inferiore ai 10 anni).

Per quanto riguarda tutti gli altri pazienti con malattia apparentemente intraprostatica e pertanto candidabili a terapie locoregionali con fini di radicalità, bisogna ricordare che ancora oggi la scelta terapeutica non può basarsi sui risultati di studi prospettici controllati e che pertanto la scelta delle diverse opzioni terapeutiche (prostatectomia radicale, radioterapia con fasci esterni, brachiterapia) deve basarsi fondamentalmente sulle preferenze del paziente (considerando anche le diverse sequele legate ai singoli trattamenti), sullo skill professionale dell'equipe dei medici chiamata a erogare il trattamento e sulle facilities di tipo tecnico (valutazione indispensabile nel caso di trattamenti come la radioterapia esterna o la brachiterapia). Per scelta dei redattori di questo documento, si è omessa volutamente la trattazione di tecniche come il trattamento con HI-FU, che sono probabilmente destinate a trovare uno spazio terapeutico nelle forme iniziali e che già oggi si propongono come terapia di salvataggio in casi selezionati (per esempio dopo radioterapia) ma che non sono state ancora validate a lungo termine.

È implicito, da quanto premesso anche nei capitoli precedenti, che i pazienti con malattia extracapsulare non possono aspirare, se non in una proporzione limitata, alla guarigione. Ciò non toglie che in questi pazienti non si debba comunque perseguire un controllo adeguato della malattia a livello locale (di solito ottenibile con la radioterapia esterna) e che l'impiego di trattamenti multimoda-

li e in particolare dell'ormonoterapia neoadiuvante ed adiuvante possa comunque significativamente ridurre la recidività della malattia e prolungare la sopravvivenza di una parte di questi pazienti.

Nei pazienti con malattia metastatica la palliazione diventa l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto in quelli sintomatici. In questi pazienti esistono attualmente diverse opzioni di terapia ormonale e, in quelli con malattia ormonorefrattaria, di chemioterapia che, unitamente alle varie forme di terapia antalgica, alla terapia radiometabolica e alla terapia con difosfonati, possono impattare significativamente sulla qualità della vita e, talvolta, sulla speranza di vita di questi pazienti.

Peraltro, anche in questo caso, non mancano situazioni (recidiva biochimica dopo trattamenti locoregionali con fini di radicalità, progressione biochimica dopo fallimento della terapia ormonale di prima e/o seconda linea) in cui l'assenza di sintomi può autorizzare una condotta attendistica (*watchful waiting*) dilazionando l'eventuale trattamento alla comparsa di sintomi disturbanti, anche se i risultati di alcuni studi randomizzati e di una recente metanalisi (non ancora pubblicata) sembrerebbero comunque avvantaggiare il trattamento immediato anche di questi pazienti. Anche in questi casi la scelta si baserà sulle preferenze e sulle attese del paziente e dei suoi familiari e sulla compatibilità delle opzioni terapeutiche disponibili con lo stato di salute del paziente e con la sua età.

In tutti i casi è opportuno che la scelta terapeutica divenga 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.

6.1 Terapia chirurgica

6.1.1 *Tecniche chirurgiche*

Con il termine di prostatectomia radicale si intende l'intervento chirurgico che prevede l'asportazione in blocco di prostata e vescicole seminali e la successiva anastomosi vescico-uretrale. Può essere preceduta da una linfadenectomia pelvica i cui limiti di dissezione sono dati dal margine mediale dell'arteria iliaca esterna lateralmente, dalla parete vescicale medialmente, dalla biforcazione dell'arteria iliaca comune cranialmente e dalla fossa dell'otturatorio inferiormente.

Sono descritte tre modalità di accesso chirurgico alla prostata neoplastica:

- **Retropubica (a cielo aperto o laparoscopica)**
- **Perineale**
- **Transcoccigea**

La tecnica retropubica è quella più usata.

6.1.2 *Complicanze e sequele*

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

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

- **Intraoperatorie**
- **Postoperatorie precoci (fino a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico)**
- **Postoperatorie tardive (dopo 30 giorni dall'intervento chirurgico).**

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

L'emorragia intraoperatoria si verifica in meno del 10% dei casi e la quantità di sangue perso non supera in media i 500-800 ml. La perforazione della parete rettale viene riportata nello 0,1-0,2% dei casi, mentre le lesioni ureterali hanno un'incidenza variabile dallo 0,1 all'1%.

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

La stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata in una percentuale variabile tra lo 0,6 e il 10% dei casi. Per ciò che riguarda il problema della incontinenza urinaria, l'approccio anatomico sviluppato da Walsh nella asportazione radicale della prostata ha consentito di ridurre l'incidenza dell'incontinenza urinaria postoperatoria.

L'incidenza storica dell'incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale varia dal 2,5 al 47% dei casi in relazione alla definizione di incontinenza utilizzata. Alcuni Autori infatti parlano di incontinenza anche in caso di minima incontinenza da stress; altri considerano solo l'incontinenza totale. Nelle casistiche disponibili sulle prostatectomie radicali, l'incidenza dell'incontinenza totale varia dallo 0 al 12,5%.

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

- **Il recupero della potenza si correla con l'età, lo stadio clinico e patologico, la tecnica chirurgica e l'esperienza dell'operatore**
- **Con l'avanzare dell'età il recupero della funzione sessuale è migliore nei pazienti in cui sono stati preservati entrambi i fasci neurovascolari**
- **I pazienti che hanno un migliore recupero della funzione sessuale sono quelli più giovani e con neoplasia intraprostatica**
- **Le differenze tra le casistiche possono essere spiegate sulla scorta della diversa età**

- dei pazienti operati e sul diverso tipo di intervento chirurgico eseguito**
- **L'incidenza dei margini chirurgici positivi dopo preservazione dei fasci neurovascolari è risultata nell'esperienza di Walsh pari al 4,7%.**

6.1.3 *Indicazioni*

Le indicazioni alla prostatectomia radicale sono condizionate da considerazioni relative all'aspettativa di vita, che fanno riferimento a loro volta alle condizioni generali e all'età del paziente e agli aspetti clinici e anatomo-patologici della neoplasia.

Peraltro l'efficacia della terapia chirurgica non è stata finora dimostrata se non attraverso studi di tipo osservazionale. In una recente survey del Registro SEER negli USA Lu-Yao e coll. hanno confrontato le curve di sopravvivenza dei pazienti trattati con chirurgia radicale o con radioterapia esterna, ovvero inizialmente sottoposti a watchful waiting e a trattamento differito a progressione di malattia. Questi Autori hanno dimostrato che sostanzialmente non esistevano differenze nelle percentuali di sopravvivenza cancro correlata nei pazienti con tumori ben differenziati. Nei pazienti con tumori mediamente differenziati e soprattutto in quelli con tumori scarsamente differenziati si evidenziava un vantaggio a favore di quelli sottoposti a trattamento immediato e in particolare di quelli sottoposti a chirurgia. Pur considerando i bias sistemici di questo tipo di confronti indiretti, lo studio di Lu-Yao sembrerebbe suggerire l'indicazione ai trattamenti locoregionali, in particolar modo al trattamento chirurgico, per i pazienti con tumori meno differenziati e con maggiore speranza di vita (*Livello di evidenza III B*).

Peraltro l'unico studio che ha confrontato in maniera prospettica la prostatectomia radicale con il watchful waiting, non ha dimostrato un sicuro vantaggio in termini di sopravvivenza a favore dei pazienti trattati con chirurgia, anche se il rischio di morire per cancro della prostata in questi pazienti era significativamente inferiore che nei pazienti assegnati al watchful waiting (*Livello di evidenza IIA*). Questo studio soltanto in apparenza contraddice quanto emerso dagli studi osservazionali di Lu-Yao. Infatti l'effetto sulla mortalità cancro specifica sembrerebbe comunque avvalorare la possibile efficacia della terapia chirurgica nei pazienti affetti da malattia più evolutiva e in quelli più giovani con una più lunga speranza di vita.

Aspettativa di vita

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

Aspetti anatomo-patologici

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

PIN (neoplasia prostatica intraepiteliale)

La PIN non rappresenta attualmente un'indicazione al trattamento, dal momento che potrebbe trattarsi di un fenomeno reversibile, sebbene una PIN di alto grado si associ ad adenocarcinoma invasivo nell'80% dei casi a 10 anni (*Livello di evidenza III B*).

Stadio T1a-T1b

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

I tumori in stadio T1b invece, mostrano progressione di malattia a 5 anni nella maggior parte dei casi.

La prostatectomia radicale viene quindi generalmente proposta per neoplasie in stadio T1b e in quelle T1a scarsamente differenziate, in pazienti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni (*Livello di evidenza III B*).

Stadio T1c

I tumori diagnosticati per il riscontro casuale di un PSA elevato (nell'84% dei casi associato alla presenza di tumore) risultano essere per lo più patologicamente significativi: quelli non significativi non supererebbero infatti il 16% dei casi. Il trattamento chirurgico radicale appare l'opzione di scelta in questo stadio, anche se, in alcuni casi selezionati, un follow-up attento potrebbe essere un approccio ragionevole (*Livello di evidenza III B*).

Stadio T2

Il 35-55% dei tumori in stadio T2a e il 70% di quelli in stadio T2b non trattati progredisce a 5 anni. La prognosi dopo prostatectomia radicale è buona in questo stadio, anche per i tumori poco differenziati (*Livello di evidenza III B*).

N.B. 1: Indipendentemente dallo stadio e dall'età, la terapia chirurgica è indicata soprattutto nei pazienti con livelli basali di PSA ≤ 10 ng/ml. Livelli superiori implicano in-

fatti un rischio consistente di penetrazione della capsula prostatica ($\cong 75\%$), infiltrazione delle vescicole seminali ($\cong 25\%$) e di margini positivi dopo chirurgia ($\cong 40\%$), indipendentemente dalla categoria T di partenza (fatta eccezione per i T1b diagnosticati in pazienti affetti da grossi adenomi). L'indicazione alla prostatectomia radicale in questi casi andrà valutata tenendo conto, caso per caso, del livello attuale di PSA, delle preferenze del paziente e della possibilità di definire meglio lo stadio di malattia mediante l'uso di moderne metodiche di indagine come la RMN con bobina transrettale o phased array.

N.B.2: Un approccio di vigile attesa è stato proposto anche per i tumori T2a ben differenziati con bassi livelli di PSA (< 10 ng/ml). Va comunque tenuto conto che la valutazione preoperatoria del grading eseguito su biopsia è spesso poco affidabile.

Stadio T3

Il ruolo della prostatectomia radicale nel trattamento delle neoplasie in stadio clinico T3 è più controverso per la maggiore possibilità di morbidità e di recidiva locale, dopo questo intervento.

Il suo utilizzo è sostanzialmente scoraggiato, sebbene manchino studi randomizzati che evidenzino una superiorità della radioterapia nei confronti della terapia chirurgica. Inoltre, bisogna considerare che una quota non trascurabile, circa il 15% delle neoplasie in stadio T3, risulta sovrastadiata e che anche pazienti con neoplasie in stadio pT3a possono giovare di un trattamento chirurgico radicale.

Il problema è quindi quello di selezionare preoperatoriamente i pazienti senza coinvolgimento linfonodale o delle vescicole seminali, che potrebbero giovare del trattamento chirurgico. Anche in questo caso potrebbero essere utili i nomogrammi basati, oltre che sullo stadio clinico, sul punteggio di Gleason e sul livello basale di PSA. Infatti, è stato riportato che pazienti con neoplasie in stadio T3 ma con PSA iniziale inferiore a 10 ng/ml hanno una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni maggiore del 60% (*Livello di evidenza II C*).

Malattia linfonodale

Il tumore della prostata con coinvolgimento linfonodale non rappresenta usualmente un'indicazione alla prostatectomia radicale, anche se l'incidenza di progressione tumorale è più bassa, in caso di invasione microscopica di un numero ridotto di linfonodi (*Livello di evidenza III B*).

6.2 Terapia radiante

6.2.1 *Tecniche di radiazione*

Radioterapia con fasci esterni

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

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

La radioterapia con intensità modulata (IMRT), specie nelle forme ad archi dinamici, fornisce una ulteriore possibilità di incrementare la dose totale di irradiazione sul volume bersaglio, riducendo la tossicità locale. Questa tecnica, applicata pressoché routinariamente negli USA, è sempre più frequentemente utilizzata anche nel nostro Paese.

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

Le esperienze cliniche che hanno utilizzato dosi superiori a quelle “convenzionali” (> 70 Gy) stanno evidenziando un incremento significativo nel controllo di malattia, fino al 30% di aumento nel controllo biochimico di PSA a 5 anni. L'effetto biologico delle radiazioni è espresso da una curva dose-effetto di tipo sigmoide che nel cancro prostatico evidenzia un iniziale livello di saturazione della stessa attorno agli 80 Gy. La relazione dose-effetto è dimostrata sia dal decremento di positività biottiche post-radioterapia, sia dal miglioramento della sopravvivenza libera da ricaduta di PSA, con l'aumento di dose radiante somministrata.

Brachiterapia

L'impiego della brachiterapia (BCT), mediante impianto permanente per il

trattamento radicale del carcinoma prostatico localizzato, si è consolidato nel corso degli anni Ottanta, grazie all'avvento delle tecniche di impianto sotto guida ecografica transrettale e di specifici software per la pianificazione del trattamento (TPS). Il metodo prevede l'acquisizione dei dati anatomici del paziente con ecografia e la determinazione con TPS della geometria di impianto ottimale dal punto di vista dosimetrico. La procedura chirurgica di impianto è attuata per via perineale, in anestesia generale o spinale, mediante guida ecografia e fluoroscopica. Gli isotopi inseriti sono lo Iodio¹²⁵ o il Palladio¹⁰³, sigillati in capsule di titanio.

Oltre agli impianti permanenti, esiste la tecnica con HDR (high dose rate) che in qualche Centro viene utilizzata come boost dopo radioterapia conformazionale 3-D nei pazienti a rischio intermedio (Gleason score = 7, PSA tra 10 e 20 ng/ml).

6.2.2 Tossicità

In circa il 60% dei pazienti trattati con radioterapia convenzionale compaiono tossicità acute di grado 2 o più, rettali e genitourinarie.

Le complicazioni tardive compaiono 6 mesi o oltre il termine della radioterapia. Riferendosi a una radioterapia 3-D conformazionale ad alte dosi, e graduando le tossicità secondo la scala SOMA-LENT, la tossicità rettale di grado 2 o più varia dal 6 al 17% per dosi fra i 64.8 Gy e i 75.6 Gy. La tossicità urinaria tardiva di grado 2 o più è in media del 10% (fra 4 e 13%, per dosi fra i 64.8 Gy e i 75.6 Gy). Stenosi uretrale si manifesta nell'1.5% dei pazienti trattati con radioterapia 3-D conformazionale, ma può raggiungere il 4% in pazienti precedentemente sottoposti a TURP.

La potenza sessuale decresce gradualmente negli anni successivi al trattamento radiante: il tasso di impotenza varia dal 15% a 20 mesi al 47% a 60 mesi.

La tossicità rettale tardiva severa è di circa il 12%, mentre quella urinaria del 10% circa (*Livello di evidenza III C*).

6.2.3 Indicazioni

Radioterapia radicale

Radioterapia a fasci esterni

Il trattamento radioterapico radicale può essere utilizzato in tutti i pazienti affetti da tumore prostatico di stadio da I a III.

La radioterapia convenzionale consente di ottenere tassi di controllo locale fra l'85 e il 96% nei pazienti in stadio T1b-T2 e fra il 58 e il 65% nei tumori T3. In generale, i risultati a lungo termine sono simili a quelli ottenibili con chirurgia radicale.

Uno studio di fase III e alcuni studi monoistituzionali (vedi Tabella I) han-

no evidenziato il vantaggio di alte dosi di radioterapia nella cura del tumore prostatico localizzato, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti. Il raggiungimento di questa dose escalation è ottenibile mediante tecniche conformazionali tridimensionali (3-D RT) o ancor meglio con modulazione d'intensità (IMRT) (*Livello di evidenza II A*).

Tabella I

Studi	Livelli di dose	Controllo PSA a 5 anni	Gruppi favoriti*
MSKCC	>81 Gy vs 75.6 Gy vs <75.6 Gy	98% vs 81% vs 59% 87% vs 60% vs 42% 70% vs 42% vs 21%	Favorevoli Intermedi Sfavorevoli
Fox Chase Cancer Center	>74 Gy vs < 74 Gy	71% vs 56%	Tutti eccetto i favorevoli con PSA <10 e gli
MD Anderson Cancer Center	78 Gy vs 70 Gy	62% vs 43%	sfavorevoli con PSA >20 PSA >10

*Classificazione dei livelli di rischio

- **Favorevoli: T1-T2, Gleason ≤ 6, PSA ≤ 10**
- **Intermedi: T1, T2, PSA >10 e Gleason ≤ 6 o PSA ≤ 10, Gleason > 6 o T3, PSA ≤ 10, Gleason ≤ 6**
- **Sfavorevoli: T1-T3, PSA >10, Gleason > 7**

Per quanto riguarda il campo di irradiazione, convenzionalmente il trattamento viene concentrato sul volume prostatico. Tuttavia un recente studio condotto dal RTOG, negli USA, sembrerebbe fornire supporto all'irradiazione anche dei linfonodi pelvici clinicamente o patologicamente negativi, nel sottogruppo di pazienti definiti ad alto rischio, in associazione alla somministrazione della terapia androgeno-deprivativa per 2 mesi prima e concomitantemente alla radioterapia. Tale lavoro ha evidenziato un prolungamento della sopravvivenza libera da malattia anche se non sembrerebbe influire sulla sopravvivenza globale. (*Livello di evidenza I C*).

Brachiterapia

Al momento vengono riportati in letteratura solo i risultati di studi monoinstituzionali, con criteri di selezione dei pazienti simili, ma non identici nelle diverse serie (T1 o T2, PSA <10, Gleason <7).

Mediamente, i risultati in termini di controllo del PSA a 5 anni variano fra il 63 e l'88% in pazienti trattati con brachiterapia esclusiva. In altre serie la Brachiterapia viene adottata come boost della radioterapia esterna con controllo del

PSA a 5 anni fra il 72 e l'88%. Tali risultati sono simili a quelli del trattamento radiante esterno, con minor frequenza di impotenza (8-14%).

Radioterapia postoperatoria

Non esiste evidenza sicura che una radioterapia adiuvante per pazienti ad alto rischio di recidiva dopo prostatectomia radicale ne migliori la sopravvivenza, ma è in grado di aumentare il controllo locale e biochimico in pazienti selezionati, ad alta probabilità di persistenza locale (interessamento della capsula, margini di resezione positivi, PSA preoperatorio e Gleason elevati) (*Livello di evidenza III C*).

Non esistono studi randomizzati che confermino come una radioterapia, detta di "salvataggio", a risalita del PSA, produca gli stessi risultati di una radioterapia adiuvante immediata nei pazienti ad alto rischio (*Livello di evidenza III C*).

Radioterapia palliativa

Il dolore da metastasi ossee è uno dei problemi maggiori del paziente con malattia avanzata ed in cui la radioterapia può svolgere un ruolo palliativo.

La radioterapia a fasci esterni si è dimostrata molto utile in questi casi.

L'uso di radioisotopi, come lo Stronzio 89, ha avuto buona efficacia come trattamento palliativo in pazienti con metastasi osteoblastiche e viene preferito nei pazienti con metastasi multiple. Quando somministrato da solo, questo isotopo, ha diminuito il dolore osseo nell'80% dei pazienti. Quando impiegato come aggiunta alla radioterapia esterna si è evidenziata una progressione di malattia più lenta, con riduzione della necessità di analgesici (*Livello di evidenza II A*).

6.2.4 *Algoritmo radioterapico*

Terapia radiante definitiva

Indicazioni

T1, T2a	→	RT esterna conformazionale
	→	Brachiterapia
T2b, T3, T4	→	RT esterna (se possibile, RT conformazionale)

Volumi

T1, T2	→	Prostata
T1, T2 (PSA > 20 PSA > 10 < 20 e Gleason 7 Gleason > 7)	→	Prostata + Vescichette seminali (fino a 60 Gy)
T3, T4	→	Prostata + Vescichette seminali (fino a 60 Gy)

Dosi

T1	almeno 70 Gy
T2, T3, T4	> 70 Gy (ad eccezione di pazienti ipertesi scompensati o diabetici insulino-dipendenti: 70 Gy)

Frazionamento 2 Gy/fr.

Radioterapia postoperatoria*Indicazioni*

Margini positivi	→	RT esterna conformazionale
-------------------------	---	----------------------------

Volumi loggia prostatica

Dosi almeno 66 Gy

Frazionamento 2 Gy/fr.

Radioterapia di salvataggio

Indicazioni

PSA dosabile o in ascesa dopo chirurgia (purché t/raddoppiamento > 6-12 mesi), recidiva macro- o microscopica → RT esterna conformazionale

<i>Volumi</i>	loggia prostatica
<i>Dosi</i>	almeno 66 Gy+ sovradosaggio (almeno 4 Gy) su sedi di malattia evidenti
<i>Frazionamento</i>	2 Gy/fr.

Radioterapia di salvataggio

Indicazioni

Metastasi ossee → RT esterna
RT metabolica con samario o stronzio-89
(ev. associato a RT esterna)

<i>Dosi/Frazionamento</i>	Treatmento più o meno conservativo in base alla estensione di malattia Metastasi diffuse: 30 Gy/10 fr. o 16 Gy/2 fr. sulle sedi sintomatiche Metastasi unica: 40-50 Gy/2 fr.
---------------------------	--

6.3 Terapia delle recidive dopo terapia primaria

La scelta dell'ulteriore trattamento a progressione di malattia dipende da svariati fattori: il tipo di trattamento precedentemente adottato, la sede di ricaduta, la presenza di patologie concomitanti e, non ultimo, il personale punto di vista del paziente condizionano infatti la selezione del trattamento.

I pazienti che mostrino esclusivamente una ricaduta a livello locale dopo chirurgia radicale possono beneficiare di un trattamento radioterapico sulla loggia prostatica (*Livello di evidenza IV B*).

I pazienti che mostrano una ricaduta locale dopo radioterapia, invece, trag-

gono maggior beneficio da un trattamento ormonoterapico sistemico, considerato che solo nel 10% di tali pazienti è ipotizzabile una progressione solo a livello locale (*Livello di evidenza IV C*).

Anche se i risultati sono ancora limitati, è possibile che pazienti selezionati possano essere avviati a prostatectomia o brachiterapia di salvataggio ovvero ad altre metodiche come il trattamento con HI-FU.

Un problema sempre più frequente è rappresentato dai pazienti che presentano esclusivamente una progressione biochimica dopo terapia locoregionale. La maggior parte di questi pazienti è destinata infatti a sviluppare metastasi a distanza, anche se il tempo necessario per la comparsa di metastasi e/o di sintomi disturbanti può essere anche di molti anni. Pertanto questi pazienti non necessitano obbligatoriamente di un trattamento immediato, anche perché non esistono ancora studi prospettici randomizzati che dimostrino con sicurezza che il trattamento immediato di questi pazienti sia in grado di migliorare la loro speranza di vita. Tuttavia, alcuni studi retrospettivi dimostrano che il trattamento ormonale è in grado di prolungare il tempo di comparsa delle metastasi e forse la sopravvivenza (*Livello di evidenza III B*). Pertanto è razionale avviare i pazienti con sola recidiva biochimica a ormonoterapia sistemica, considerando che comunque la maggior parte di questi pazienti rifiuta un atteggiamento di tipo attendistico. Fanno eccezione i pazienti con recidiva biochimica esclusiva dopo chirurgia con neoplasie primitive ben differenziate (Gleason score < 7), livelli iniziali di PSA \leq 10 ng/ml e soprattutto con un aumento molto lento dei livelli di PSA dopo chirurgia (tempo di raddoppiamento > 6 o, meglio, >12 mesi), che possono essere avviati a radioterapia della loggia prostatica. Va sottolineata la crescente importanza della PET nella ristadiatura dei pazienti con recidiva locale e/o recidiva biochimica “esclusiva”, ai fini della scelta del trattamento.

6.4 Terapia endocrina

6.4.1 Deprivazione androgenica

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

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

Il testosterone circolante può essere mantenuto a livelli minimi anche me-

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

In numerosi studi controllati l'orchietomia, l'impiego di estrogeni e l'impiego di analoghi dell'LH-RH hanno dimostrato un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale (*Livello di evidenza IA*). Tuttavia l'impiego degli estrogeni, specie se a dosi elevate (5 mg/di), è gravato da importanti effetti collaterali di tipo cardiovascolare e tromboembolico: ciò ne ha limitato l'impiego, specie dopo la comparsa di farmaci più maneggevoli quali gli LH-RH-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.

La castrazione, comunque ottenuta, è un trattamento ben tollerato, privo di effetti rilevanti sull'apparato cardiovascolare, e tuttavia non scevro da effetti iatrogeni legati alla deprivazione androgenica (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia) che possono ripercuotersi non solo sullo stato di salute generale del paziente ma anche sulla sua qualità di vita. La castrazione medica con LH-RH analoghi può inoltre indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi a causa di un iniziale transitorio incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, possono 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 di antiandrogeni, in grado di antagonizzare l'azione degli androgeni a livello recettoriale neutralizzando in tal modo gli effetti proliferativi del testosterone sui tessuti bersaglio, fra cui il tessuto prostatico neoplastico.

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

6.4.2 *Monoterapia con antiandrogeni*

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

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

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

6.4.3 *Blocco androgenico totale*

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

Negli ultimi 15 anni numerosi studi hanno affrontato il problema della superiorità potenziale del BAT rispetto alla monoterapia, con risultati contraddittori. La recente metanalisi del Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, che ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica, ha dimostrato come l'impiego del BAT determi-

ni un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni che va dal 2 al 3% (a seconda che vengano inclusi o, rispettivamente, esclusi dall'analisi gli studi con ciproterone acetato).

Tale beneficio è significativo nei pazienti sottoposti al BAT mediante antiandrogeni non steroidei. È invece inesistente nei pazienti trattati con castrazione e ciproterone acetato, per incremento della mortalità non correlata al cancro (*Livello di evidenza IA*).

L'impiego del BAT può comunque essere preferibile alla monoterapia in alcune situazioni cliniche, quali il trattamento di pazienti fortemente sintomatici o nei quali si possano prevedere effetti detrimental derivanti dal fenomeno del flare up, per l'indubbia rapidità della risposta osservabile, specie in termini soggettivi (*Livello di evidenza IA*).

6.4.4 *Trattamento intermittente o continuativo?*

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

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

6.4.5 *Trattamento immediato o differito?*

Poiché il trattamento ormonale comporta effetti iatrogenici ed effetti sulla qualità di vita, oltre ad essere legato a costi elevati, è ragionevole chiedersi se il trattamento debba essere instaurato precocemente, al momento della diagnosi di malattia metastatica 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) 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 me-

tastatica 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 successivo, in cui il trattamento con DES a tre diverse dosi (0.2, 1 e 3 mg/die) è stato confrontato con la semplice osservazione, ha tuttavia dimostrato un certo vantaggio per il trattamento immediato in termini di sopravvivenza (VACURG II).

Più recentemente il Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group, in uno studio randomizzato condotto in pazienti con malattia localmente avanzata o in pazienti asintomatici con malattia metastatica, ha dimostrato un vantaggio per il trattamento immediato, associato con una significativa riduzione della mortalità cancro specifica e con un significativo prolungamento della sopravvivenza. Gli Autori rilevano comunque come, in almeno il 10% dei pazienti, il trattamento non divenga necessario per l'intera durata della vita, e come, di conseguenza, nel paziente anziano con malattia non metastatica il trattamento differito possa rimanere una valida opzione (*Livello di evidenza IA*).

6.4.6 Endocrinoterapia adiuvante e neoadiuvante

Uno studio condotto dall'EORTC ha dimostrato che in pazienti con malattia localmente avanzata trattati con radioterapia definitiva l'impiego concomitante di goserelin, protratto per 3 anni, è in grado di migliorare sia il controllo locale che la sopravvivenza globale (*Livello di evidenza IA*). Analogamente, lo studio del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Protocol 85-31) ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di controllo locale e di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con malattia localmente avanzata trattati con goserelin (indefinitamente o fino a progressione di malattia) a partire dall'ultima settimana di terapia radiante, benché un significativo miglioramento della sopravvivenza globale fosse evidente solo nel sottogruppo dei pazienti con neoplasia scarsamente differenziata (Gleason > 7) e no sottoposti anche a prostatectomia radicale.

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

di migliorare significativamente sia la sopravvivenza libera da malattia che la sopravvivenza globale in pazienti con metastasi linfonodali.

Lo studio randomizzato condotto dall'Early Prostate Cancer Trialist Group, infine, ha dimostrato che l'impiego della bicalutamide in aggiunta al trattamento standard (chirurgia, radioterapia) o in alternativa alla vigile attesa in pazienti con malattia localizzata o localmente avanzata riduce significativamente del 42% il rischio di progressione obiettiva di malattia, anche se i dati sono ancora immaturi ed è necessario un più lungo follow-up per evidenziare un eventuale vantaggio anche in termini di sopravvivenza.

Alla luce dei risultati di questi studi, la terapia ormonale adiuvante appare ampiamente giustificata nei pazienti con linfonodi positivi sottoposti a trattamento chirurgico, nonché nei pazienti con malattia localmente avanzata e/o neoplasia scarsamente differenziata dopo trattamento radioterapico definitivo (*Livello di evidenza IA*). Vi sono ancora incertezze circa il tipo (LH-RH analogo, antiandrogeno puro, BAT) e la durata ottimale del trattamento adiuvante: in considerazione degli effetti iatrogeni legati all'impiego della terapia endocrina e dei risultati degli studi citati sembra ragionevole non protrarre il trattamento per oltre 2 – 3 anni.

Quanto all'impiego della terapia ormonale in fase neoadiuvante prima della prostatectomia radicale, gli studi randomizzati finora condotti sono stati in grado di dimostrare una riduzione dell'incidenza di margini positivi, ma non un vantaggio in termini di sopravvivenza globale: allo stato attuale delle conoscenze, pertanto, non può essere fornita alcuna raccomandazione circa l'impiego di una terapia neoadiuvante prima della chirurgia radicale.

Quanto all'impiego della terapia ormonale neoadiuvante prima della radioterapia, per contro, alcuni studi – fra cui lo studio RTOG – hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e una riduzione del tasso di recidive, pur non avendo evidenziato un prolungamento della sopravvivenza globale. Nei pazienti con “grosso volume” prostatico candidati alla radioterapia, tuttavia, il trattamento neoadiuvante si è dimostrato in grado di ridurre la tossicità della terapia radiante, grazie alla riduzione del volume prostatico da irradiare. Il trattamento ormonale neoadiuvante prima della radioterapia definitiva appare pertanto consigliato in questi pazienti (*Livello di evidenza II-IV B*).

6.4.7 *Algoritmo terapia endocrina*

Ormonoterapia neoadiuvante

(3-6 mesi)

- LH-RH analogo (\pm antiandrogeno)

- Solo nei pazienti T3 "grosso volume" candidati a radioterapia definitiva

Ormonoterapia adiuvante

(2-3 anni)

- LH-RH analogo
- Antiandrogeno puro (da discutere con il paziente)

- Nei pazienti pN1 dopo chirurgia
- Nei pazienti T3-4 Gleason > 7 dopo RT definitiva

Ormonoterapia esclusiva

- LH-RH analogo
- Antiandrogeno puro
- BAT

- Pazienti T2-4 con speranza di vita < 10 anni (opzione rispetto a terapia combinata con radioterapia)
- Pazienti T2-4 comunque non candidabili a trattamenti locoregionali (PSA > 100, malattia comorbida, etc)

Ormonoterapia palliativa

- Antiandrogeno puro \rightarrow LH-RHa (a progressione)
- LH-RHa + antiandrogeno puro per le prime 4 settimane \rightarrow + antiandrogeno puro (a progressione)
- LH-RHa + Antiandrogeno puro (BAT)

- Pazienti M0 (recidiva biochimica) o con minimal disease
- Pazienti asintomatici
- Pazienti che desiderino, o in cui sia opportuno, evitare il più lungo possibile gli effetti della castrazione

- Pazienti M1
- Pazienti sintomatici

- Pazienti fortemente sintomatici o con high tumor burden in cui sia necessario ottenere una risposta terapeutica più precoce

6.5 Terapia del carcinoma prostatico ormonorefrattario

6.5.1 *Definizione*

Con tale definizione si vuole intendere un gruppo di pazienti alquanto eterogeneo, sia da un punto di vista clinico che biologico, affetto generalmente da malattia localmente avanzata o metastatica che progredisce alla castrazione o al blocco androgenico totale.

Il paziente con carcinoma prostatico ormonorefrattario ha generalmente prognosi infausta con una sopravvivenza mediana attesa di circa 12 mesi. Parametri prognostici indipendenti recentemente individuati e validati sono: il performance status, i valori basali di emoglobina, i livelli circolanti di LDH, fosfatasi alcalina e PSA nonché il Gleason score alla prima diagnosi (*Livello di evidenza IV B*).

Va infatti sottolineato come la maggior parte di questi pazienti sia sintomatica a causa della presenza di metastasi ossee e che molti di essi possono trarre beneficio da trattamenti palliativi.

Esiste tuttavia un numero sempre crescente di pazienti che progredisce alla terapia ormonale manifestando semplicemente un aumento dei livelli circolanti di PSA. Questi pazienti di solito sono individui in buone condizioni generali, che non lamentano sintomi e nei quali non è ancora possibile documentare la presenza di malattia dal punto di vista clinico-strumentale. È verosimile che tali pazienti possano trarre maggior vantaggio dalle terapie attualmente disponibili comprendendo anche approcci terapeutici investigazionali (anticorpi monoclonali, inibitori delle chinasi-ciclina dipendenti, inibitori delle metalloproteasi di matrice, agenti antiangiogenetici, reinfusione di cellule dendritiche).

6.5.2 *Obiettivi del trattamento*

Allo stato attuale delle conoscenze non esistono opzioni terapeutiche che, per la loro efficacia, possano essere proposte come gold standard ai pazienti affetti da carcinoma prostatico cosiddetto ormono-refrattario.

Quando il carcinoma prostatico diventa refrattario all'ablazione androgenica, ossia diventa androgeno indipendente, ulteriori trattamenti sistemici si sono finora dimostrati di modesto beneficio. Tuttavia oggi questa fase della storia naturale della malattia mostra una tendenza alla cronicizzazione. Pertanto, il trattamento prescelto dovrebbe essere diversificato negli obiettivi e a seconda delle diverse situazioni cliniche, candidando i pazienti maggiormente responsivi alla terapia ormonale di prima linea a trattamenti ormonali di seconda linea e quelli con malattia più evolutiva e aggressiva alla chemioterapia e alla miglior terapia di supporto (BSC).

In generale, finora, nessun tipo di trattamento sistemico si è dimostrato in grado di prolungare la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia ormono-

refrattaria (*Livello di evidenza IA*). Gli obiettivi del trattamento sono pertanto la palliazione dei sintomi, la prevenzione delle complicanze e quindi il miglioramento della qualità di vita.

6.5.3 *Valutazione della risposta terapeutica*

La valutazione di progressione e di risposta ai trattamenti è tuttora oggetto di controversia, soprattutto perché tali pazienti hanno per lo più metastasi ossee addensanti che non modificano il loro aspetto radiologico sulla base della risposta ottenuta. Pertanto, quando possibile, si dovrebbe considerare l'incremento (o il decremento) dimensionale della malattia misurabile (in accordo ai criteri del NPCP o RECIST) oppure, in assenza di malattia misurabile, utilizzare end-point surrogati di attività (ma non di efficacia) come la riduzione dei livelli di PSA $\geq 50\%$, confermata dopo 4 settimane, rispetto ai valori basali (come raccomandato dal PSA Working Group). Infatti la riduzione del PSA è indice che il trattamento instaurato è attivo ma non è dimostrato che il singolo paziente, con valori di PSA ridotti rispetto a quelli di partenza, possa ottenere un beneficio in termini di sopravvivenza. Parametri clinici di fondamentale importanza nella valutazione della risposta al trattamento sono le variazioni del dolore osseo e del performance status. Questi parametri possono aiutare nel definire il cosiddetto clinical benefit.

6.5.4 *Terapia ormonale di seconda linea*

È bene precisare che carcinoma della prostata “androgeno-indipendente” non significa necessariamente anche “ormono-indipendente”. Sono state infatti documentate mutazioni del gene che codifica per il recettore per il DHT, che possono consentire di bloccarne la trascrizione e quindi di reindurre l'apoptosi attraverso l'impiego di altri farmaci del sistema ormonale o la sospensione del trattamento in corso con antiandrogeno puro. Infatti alcuni pazienti che progrediscono all'ablazione androgenica possono trarre un certo beneficio da una seconda linea di terapia ormonale, con una risposta del PSA del 14-75% che non si accompagna, se non eccezionalmente, ad una risposta obiettiva. La terapia ormonale di seconda linea comprende la possibilità di introdurre nel regime di trattamento un antiandrogeno, se il paziente era in trattamento con soli LH-RH analoghi, oppure nella sospensione dell'antiandrogeno, se il paziente era in blocco androgenico totale (withdrawal response). Tale manovra terapeutica, infatti, induce una riduzione dei valori serici di PSA nel 15-35% dei pazienti. Ulteriori possibili manipolazioni ormonali sono la somministrazione di corticosteroidi, estrogeni, progestinici o inibitori della steroidosintesi surrenalica come aminoglutetimide, Ketoconazolo o antiandrogeni di diversa natura come per esempio la nilutamide. Recentemente si è osservato che l'utilizzo di tale farmaco comporta una

buona risposta, in termini di riduzione del PSA, soprattutto nei pazienti che avevano precedentemente ottenuto un beneficio dall'antiandrogen withdrawal.

Solitamente tali approcci inducono una risposta del PSA associata ad un relativo beneficio clinico in circa il 25% dei pazienti. Tali remissioni di malattia hanno però una durata limitata (2-4 mesi). I criteri di scelta per l'impiego di queste diverse manipolazioni ormonali di seconda linea sono il diverso profilo farmacologico e la diversa incidenza di effetti collaterali, nonché le condizioni cliniche del paziente e lo stato di avanzamento della malattia.

6.5.5 Chemioterapia

La chemiosensibilità del carcinoma prostatico è ritenuta in genere piuttosto scarsa in virtù del fatto che finora i risultati conseguiti con questa modalità terapeutica sono stati alquanto deludenti.

La maggior parte dei farmaci usati in monochemioterapia non è in grado di raggiungere quella soglia di "risposta" del 20% ritenuta indispensabile in oncologia per ritenere "sufficientemente" attivo un farmaco antitumorale. È anche vero che la maggior parte di questi farmaci sono stati per lo più testati in una fase tardiva di malattia e in pazienti con uno stato di validità precario, nei quali è spesso impossibile assicurare adeguate intensità di dose. Inoltre gli studi del NPCP hanno chiaramente dimostrato come diversi fattori prognostici possano condizionare differenzialmente la risposta alla chemioterapia e quindi la sopravvivenza. Tra questi sono importanti l'età, la durata della malattia, la precedente risposta alla terapia ormonale, la presenza o meno di dolore osseo, il performance status, la presenza di localizzazioni viscerali, i livelli circolanti di LDH, transaminasi e fosfatasi alcalina, lo stato nutrizionale, la presenza di infiltrazione massiva del midollo osseo (*Livello di evidenza IV B.A*).

Analoghe considerazioni valgono anche per la chemioterapia di combinazione, che negli studi di confronto non è risultata più attiva della monochemioterapia né in grado di prolungare la sopravvivenza (*Livello di evidenza I A*).

Nell'ambito dei farmaci attivi si annoverano l'estradiolo, le antracicline e il mitoxantrone, la ciclofosfamida, il carboplatino, l'etoposide, gli alcaloidi della vinca e i taxani. Numerosi sono gli studi di fase II pubblicati, pochi quelli randomizzati. Due studi di fase III (Tannock e Kantoff) hanno dimostrato, nei pazienti sintomatici, la netta superiorità della combinazione di mitoxantrone e corticosteroidi (prednisone o idrocortisone) rispetto allo steroide da solo nel controllare il dolore, migliorare la qualità di vita e ridurre i livelli di PSA, pur essendo la sopravvivenza dei gruppi a confronto comparabile (*Livello di evidenza I A*). Recentemente sono stati presentati i primi risultati di altri due studi randomizzati che confrontano la combinazione estradiolo + docetaxel (studio SWOG 99-16) e docetaxel (scheda settimanale o trisettimanale) + prednisone (studio TAX 327)

versus mitoxantrone + prednisone. Questi due studi, per la prima volta, sembrerebbero indicare un (*Livello di evidenza IA*) che la polichemioterapia (in questo caso con taxani) possa aumentare la speranza di vita. Entrambi gli studi dimostrano che il docetaxel è superiore al mitoxantrone. Inoltre nello studio TAX 327 si osserva che la superiorità del docetaxel versus il mitoxantrone e l'apporto in termini di sopravvivenza è legato al suo utilizzo con la schedula trisettimanale, mentre manca evidenza per il docetaxel settimanale, che è risultato anche più tossico. Comunque questi dati sono preliminari e per ora sono stati presentati solo in forma di abstract.

Un altro filone di ricerca, che si è sviluppato nell'ultimo decennio, riguarda lo studio di combinazioni di estramustina fosfato e farmaci che interferiscono con le proteine della matrice nucleare ed i microtubuli del fuso mitotico. I primi schemi hanno adottato combinazioni di estramustina ed etoposide o estramustina e alcaloidi della vinca. Uno studio randomizzato ha dimostrato come l'associazione estramustina + vinblastina induca un maggior numero di remissioni sierologiche ed una maggior durata delle medesime rispetto alla sola vinblastina, ma non influisce sulla sopravvivenza globale. Similmente uno studio condotto dal gruppo urologico dell'EORTC che ha confrontato la combinazione estramustina + vinblastina versus monoterapia con estramustina, non ha evidenziato vantaggi sostanziali in termini di sopravvivenza.

Alla luce di quanto esposto la chemioterapia riveste un ruolo ancora prevalentemente palliativo e in quest'ottica è lecito ricorrere a quei farmaci che comunque hanno una provata, ancorché, limitata attività terapeutica privilegiando le schedule in grado di garantire la minor tossicità e la miglior compliance del paziente.

6.5.6 *È utile/necessario sospendere la terapia con LH-Rh a nei pazienti che ricevono la chemioterapia?*

L'opportunità di sospendere o meno i trattamenti androgeno-soppressivi nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario avviati a chemioterapia è ancora oggetto di discussione. Il razionale per mantenere il trattamento androgeno-soppressivo si basa sul fatto che, essendo il carcinoma prostatico una neoplasia policlonale, è verosimile che comunque una percentuale, ancorché limitata, di cloni cellulari possa mantenere la propria androgeno-dipendenza. Studi in vitro hanno dimostrato che tali cloni possono addirittura diventare super-sensibili agli stimoli androgenici, a causa di ben documentate mutazioni del recettore androgenico. Dal punto di vista clinico, gli studi sul priming androgenico hanno dimostrato che è possibile stimolare la crescita del cancro prostatico ormono-refrattario, somministrando ai pazienti ciclicamente del testosterone. Uno studio randomizzato ha dimostrato che l'esposizione ciclica al trattamento con

androgeni di questi pazienti può accelerare la progressione della malattia e influenzare negativamente la speranza di vita. Questi dati sono in sintonia con i risultati dello studio retrospettivo di Taylor che ha dimostrato un modesto ma significativo svantaggio in termini di sopravvivenza per i pazienti sottoposti a chemioterapia nei quali era stata interrotta la castrazione farmacologica.

Peraltro, non mancano simili studi retrospettivi che indirizzano a conclusioni opposte. Senza contare i maggiori costi del trattamento nei pazienti che continuano ad essere sottoposti anche alle terapie androgeno-soppressive.

Purtroppo mancano studi prospettici al riguardo. Ciononostante esiste un certo consenso nell'ambito della Comunità Scientifica sulla indicazione a mantenere una qualche forma di androgeno-soppressione anche nelle fasi più tardive della malattia e nei pazienti candidati a chemioterapia (*Livello di evidenza III C*).

6.5.7 *Terapia con bifosfonati*

Il tessuto osseo è sede predominante di localizzazione secondaria da neoplasia prostatica. Poiché la maggioranza dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato presenta lesioni ossee come unica sede di disseminazione sistemica di malattia, il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche, riveste in questa patologia una particolare importanza. Le possibilità terapeutiche si sono recentemente arricchite con l'introduzione dei bisfosfonati. I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi: 1) inibizione dell'osteoclastogenesi, 2) induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo, 3) ostacolo meccanico dell'osteolisi della matrice ossea. L'aspetto addensante della stragrande maggioranza delle lesioni ossee da carcinoma prostatico ha fatto inizialmente ritenere che la componente osteolitica fosse marginale, ritardando lo sviluppo dei bisfosfonati in questo campo. In realtà studi biochimici e istomorfometrici hanno chiaramente evidenziato come le metastasi ossee da carcinoma prostatico, apparentemente osteoblastiche, siano in realtà miste, coesistendo nel contesto di una esuberante attività osteoblastica una componente litica rilevante.

Da ciò consegue che le modificazioni del micro-ambiente osseo indotte dal carcinoma prostatico aumentano la fragilità del tessuto osseo colpito e le lesioni ossee che ne derivano, a dispetto della loro densità ossea aumentata, sono a rischio di complicanze scheletriche come fratture, compressione midollare, cedimenti vertebrali. Recentemente è stato altresì evidenziato come la stimolazione dell'attività osteoclastica, in pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario, non sia solo focale ma anche generalizzata, coinvolgendo cioè tutto lo scheletro ad opera di due meccanismi:

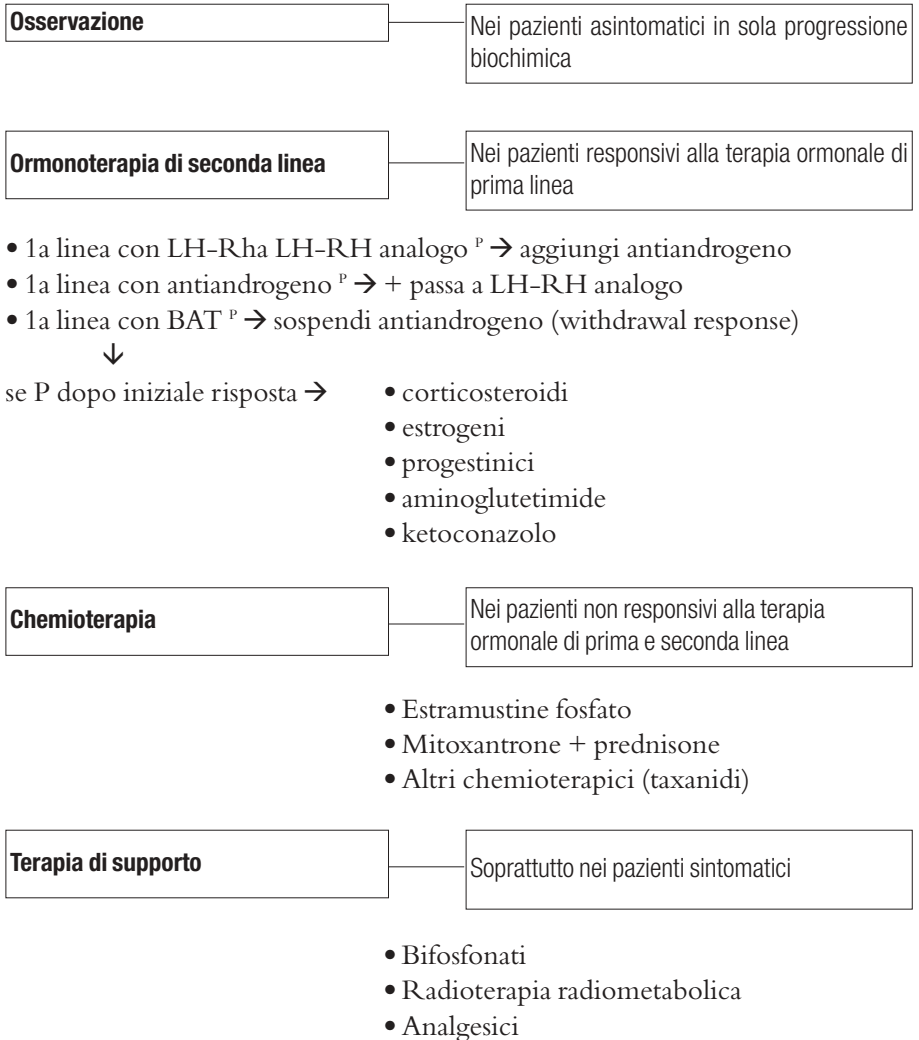
1) iperparatiroidismo secondario in risposta alla abnorme fissazione di cal-

cio nel tessuto osseo indotta dalla incrementata stimolazione osteoblastica,
2) osteoporosi indotta dall'androgeno deprivazione.

Da quanto sopra esposto si evince come vi sia un razionale per l'impiego dei bisfosfonati nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico. Nell'ambito dei bisfosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase III che ha reclutato 643 pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere in doppio cieco acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 milligrammi e placebo. Questo studio ha dimostrato come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione statisticamente significativa della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche pari al 25% rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche ed ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo alla insorgenza del primo evento scheletrico (*Livello di evidenza IA*). La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti. Questo studio ha condotto alla delibazione in Italia e in Europa dell'acido zoledronico nella prevenzione di complicanze scheletriche in pazienti con lesioni secondarie ossee da carcinoma prostatico. Occorre tuttavia sottolineare che i dati riguardanti l'impiego di questo farmaco si riferiscono a pazienti con malattia ormono-refrattaria.

Sulla base di questi risultati, è in fase di studio la valutazione dell'efficacia della somministrazione di acido zoledronico in una fase più precoce della malattia cioè nella cosiddetta fase di ormonosensibilità, in associazione alla terapia ormonale, al fine di valutare la potenziale capacità di prevenire le complicanze (eventi scheletrici) legate all'androgeno deprivazione, nonché di ritardare la comparsa o la progressione delle metastasi ossee. A tal proposito, recentemente è stato pubblicato uno studio di fase III condotto su 106 uomini senza evidenza di metastasi che, in concomitanza con l'inizio della terapia androgeno-deprivativa, venivano randomizzati a ricevere acido zoledronico o placebo per via endovenosa ogni 3 mesi per un anno, osservando che, nel gruppo trattato con il bifosfonato, si verificava un aumento della densità minerale ossea (BMD), mentre al contrario, nel gruppo che riceveva il placebo, si riscontrava una diminuzione della BMD. Questi risultati, ancorchè interessanti, non autorizzano ancora l'impiego sistematico dell'acido zoledronico in questi pazienti.

6.5.8 Algoritmo terapeutico nel carcinoma ormono-refrattario



7. Algoritmo terapeutico riassuntivo

T1a G1 (Gleason score 2-4) NO MO • Atteggimento di vigile attesa

T1a G2-3 (Gleason score > 4); T1b-c T2 qualunque Gleason NO MO

- Prostatectomia radicale se aspettativa di vita > 10 anni (nei pazienti a basso rischio la linfadenectomia pelvica può essere evitata)
 - Radioterapia esterna conformazionale (preferibile se aspettativa di vita < 10 anni e/o in presenza di gravi comorbidità e/o se PSA > 10 ng/ml)
 - Brachiterapia (limitatamente ai pazienti T1, T2a con Gleason < 7 e PSA < 10 e nei Centri dove esista adeguata esperienza)
 - Vigile attesa od ormonoterapia esclusiva limitatamente ai pazienti con tumori ben differenziati (Gleason score < 6), PSA di base elevato (> 50 ng/ml) e aspettativa di vita < 10 anni soprattutto in presenza di controindicazioni al trattamento chirurgico o radioterapico
-

T3 qualunque Gleason NO MO

- Radioterapia esterna conformazionale, seguita da ormonoterapia adiuvante se Gleason > 7 e preceduta da ormonoterapia neoadiuvante se T3 “grosso volume”
 - Ormonoterapia esclusiva in pazienti con aspettativa di vita < 10 anni o non candidabili a trattamenti locoregionali (soprattutto se con PSA > 50 ng/ml e Gleason ≤ 7)
 - Prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica in pazienti selezionati (T3a e/o PSA ≤ 10 ng/ml e aspettativa di vita > 10 anni)
-

T4 N0 M0, N1 o M1*T4 N0 M0*

- Radioterapia esterna conformazionale preceduta da ormonoterapia neoadiuvante e seguita da ormonoterapia adiuvante
- Ormonoterapia esclusiva in pazienti con speranza di vita < 10 anni o non candidabili a trattamenti locoregionali (soprattutto se PSA > 50 ng/ml e Gleason ≤ 7)

pN1

- Ormonoterapia adiuvante

pN

- Ormonoterapia esclusiva

*M1***Malattia ormonosensibile**

- Malattia “minimetastatica” (o sola recidiva biochimica) - pazienti che desiderino mantenere la potenza sessuale: AA PÆ + LH-RH analogo
- Malattia paucisintomatica/indolente - pazienti molto anziani: LH-RH analogo PÆ + AA
- Malattia sintomatica – high tumor burden - pazienti in cui sia necessaria una risposta rapida: BAT

Malattia ormonorefrattaria

- Osservazione (nei pazienti asintomatici in sola progressione biochimica)
 - Ormonoterapia di 2a linea nei pazienti responsivi alla terapia ormonale di 1a linea
 - Chemioterapia nei pazienti non responsivi alla terapia ormonale di 1a o 2 linea (soprattutto se sintomatici)
 - Terapia di supporto
 - Terapie investigazionali
-

8. Follow-up

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

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

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

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

8.1 PSA dopo prostatectomia radicale

Dopo chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard (non ultrasensibili) deve scendere a valori indosabili. Il PSA misurato con metodi ultrasensibili deve scendere al di sotto di 0,2 ng/ml. L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità dell'atto chirurgico sia già possibile a 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente

un intervallo di tempo piú affidabile, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore. Il minimo livello di PSA misurabile dipende dai metodi di misura e dal criterio decisionale adottato. Livello, metodo analitico e criterio dovrebbero essere riportati nel referto del PSA. Si raccomanda comunque di confrontarsi con il laboratorio per definire un livello concordato.

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

8.2 PSA dopo radioterapia con intenti curativi

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

- 1. il raggiungimento al nadir di un valore di PSA < 1.0 riflette la "radicalità" del trattamento ed è associato ad una prognosi migliore**
- 2. la riduzione dei livelli di PSA richiede un tempo piuttosto lungo: infatti, il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è di solito caratteristico delle neoplasie piú differenziate ed è un indice prognostico favorevole.**

8.3 PSA in corso di terapia ormonale

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

- **Se il PSA rientra nell'intervallo di normalità (< 4 ng/ml) la durata della risposta è maggiore**
- **La rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole**
- **La progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia**
- **Nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esa-**

mi strumentali sono superflui (essendo molto poco probabile, anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo anche del PSA).

8.4 Algoritmo dei controlli durante il follow-up

Pazienti sottoposti a trattamenti loco-regionali con fini di radicalità

Per i primi 2 anni:

Visita clinica e PSA ogni 3 mesi

Dal 3° al 5° anno:

Visita clinica e PSA ogni 6 mesi

Oltre il 5° anno:

Visita clinica e PSA almeno ogni 12 mesi

Ripetizione degli altri accertamenti a domanda

N.B. 1: L'ecografia transrettale, o meglio la RMN con bobina transrettale, ed eventualmente TC/ RMN addomino-pelvica devono essere sempre eseguiti in presenza di valori di PSA al di sopra di 0.4 ng/ml nei pazienti prostatectomizzati e di valori di PSA al di sopra del valore raggiunto al nadir nei pazienti sottoposti a radioterapia radicale.

N.B. 2: Se i livelli di PSA si mantengono nel range di quelli "attesi" dopo prostatectomia e/o radioterapia, è praticamente inutile ricorrere all'esecuzione periodica della scintigrafia ossea, a meno che: 1) questo esame non sia stato eseguito basalmente e non presenti alterazioni da ricontrrollare nel tempo; 2) non compaia una sintomatologia dolorosa persistente accompagnata o meno da altri segni biochimici d'interessamento osseo (esempio: aumento progressivo della fosfatasi alcalina).

N.B. 3: In ogni caso, le indagini strumentali, che attualmente sono sempre più frequentemente affiancate e/o sostituite dalla PET e talvolta anche da indagini più invasive (cistoscopia con biopsia in sede di anastomosi; biopsia ecoguidata di lesioni perianastomotiche; biopsie prostatiche) trovano comunque indicazione dopo avere ricontrollato l'aumento dei valori basali di PSA dopo 8 settimane.

Pazienti in fase avanzata in trattamento ormonale

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

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

Bibliografia

EPIDEMIOLOGIA

Mahal K, Hernandez J, Basler JW, Thompson IM. What's New in the Field of Prostate Cancer Chemoprevention?. *Curr Oncol Rep*. 2004 May;6(3):237-42.★

Klein EA, Thompson IM. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol*. 2004 May;14(3):143-9.★

Thompson I, Goodman PM, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;349:335-342★

Costello AJ. A randomized, controlled chemoprevention trial of selenium in familial prostate cancer: Rationale, recruitment, and design issues. *Urology* 2001;57(4 Suppl 1):182-184.

Shibata A, Whittemore AS. Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom. *JNCI* 2001;93:1109-1110.★

Shaneyfelt T, Husein R, Bublely R, Mantzoros C. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000;18:847-853.★

Paris PL, Witte JS, Kupelian PA, Levin H, Klein EA, Catalona WJ. Identification and fine mapping of a region showing a high frequency of allelic imbalance on chromosome 16q23.2 that corresponds to a prostate cancer susceptibility locus. *Cancer Res*. 2000;60(13):3645-9.

Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G. Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2000;36:1347-1350.★

Gibbs M, Stanford JL, McIndoe RA, Jarvik GP, Kolb S, Goode EL et al. Evidence for a rare prostate cancer-susceptibility locus at chromosome 1p36. *AM J Hum Genet*. 1999;64(3):776-787.

Gallagher RP, Kutynec CL. Diet, micronutrients and prostate cancer: a review of the evidence. *Can J Urol*. 1997 Jun;4(2 suppl 1):22-27.

Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994;44:2-8.

Pavone-Macaluso M. Does family history influence the risk of prostate cancer? In: Murphy G., Khoury S., Chatelain C., Denis L. (Eds), Third International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer. Diagnosis and Treatment, pp. 29-31. Paris: SCI, 1992.

Ellis L, Nyborg H. Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids* 1992;57(2):72-75.

Laurence N, Kolonel, Nomura A MY, Cooney R.V. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:414-428.

Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980;14:29-43.

DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING

Bartsch G, Horniger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2002;58:417-424.★

- De Koning HJ, Auvinen A, Berenger-Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan JK, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok P, Schroeder F. Large scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the European randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002;97:237-244.*
- Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Crkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002;325:740.*
- Cooper GS, Yuan Z, Jethva RN, Rimm AA. Determination of county-level prostate carcinoma incidence and detection rates with Medicare claims data. *Cancer* 2001;92:102-109.
- Melia J and Moss S. Survey of the rate of PSA testing in general practice. *British J Cancer* 2001;85:656-6657.
- Ciatto S. Screening for prostate cancer by PSA determination: a time for caution. *Int J Biol Markers* 15:285-287, 2000.*
- Advisory Committee on Cancer Prevention. Position paper. Recommendations on cancer screening in European Union. *Eur J Cancer* 2000;36:1473-1478.*
- Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening Decreases Prostate Cancer Death: First Analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Con-trolled Trial *The Prostate* 38:83-91, 1999.*
- Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol*, 35: 492-495, 1999
- Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998;9:1297-1300.*
- Denis LJ, Murphy GM, Schroder FH. Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer* 75(5):1187, 1995.*
- ANATOMIA PATOLOGICA
- Gleason Gleason DF, Mellinger GT; Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 2):953-8.*
- UICCTNM Classificazione dei tumori maligni Sesta Edizione Raffaello Cortina Editore Milano 2002 pag.188-191*
- Atlas of Tumor Pathology Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis by R.H. Young J.R. Srigley, M.B. Amin, T.M. Ulbright, A. Cubilla AFIP Washington D.C. 2000*
- Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The diagnosis of high - grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsies. *Mod. Pathol*, 1995; 8:73A
- Henson De, Hutter RVP, Farrow G. Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 118:779-783, 1994.
- Humphrey PA, Walthier PJ. Adenocarcinoma of the prostate. I. Tissue sampling considerations. *Am J Clin Pathol* 99:746-859, 1993.
- Amin MB, Ro JY, Ayala AG. The clinical relevance of histologic variants of prostate cancer. *Cancer Bull* 45:403-410, 1993.
- Bastacky SI, Walsh PC, Epstein JI. Relationship between perineural invasion on needle biopsy and radical prostatectomy capsular penetration in clinical stage B adenocarcinoma of the prostate. *Am J Surg Pathol* 17:336-341, 1993.
- Weinstein MH, Epstein JI. Significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia

on needle biopsy. *Hum Pathol* 24:624-629, 1993.

Schroder FH, Hermanek P, Denis L, et al. The TNM classification of prostate cancer. The prostate supplement 4:129-138, 1992.

Viller AA, McNeal JE, Freihas FS, Stamey TA. Multiple cancers in the prostate. *Cancer* 70:2313-2318, 1992.

Babaian RJ, Troncoso P, Ayala AG. Transurethral-resection zone prostate cancer detected at cystoprostatectomy. A detailed analysis and clinical implications. *Cancer* 67:1418-1422, 1991.

Epstein JI. The evaluation of radical prostatectomy specimens. Therapeutic and prognostic implications. *Pathol Ann* 159-210, 1991.*

McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, et al. Capsular penetration in prostate cancer: Significance for natural history and treatment. *Am J Surg Pathol* 14:240-270, 1990.

McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, et al. Histologic differentiation, cancer volume, and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 66:1225-1233, 1990.

Ayala AG, Ro JY, Babaian R, et al. The prostate capsule: Does it exist? Its importance in the staging and treatment of prostatic carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13:21-27, 1989.

Troncoso P, Babaian R, Ro JY et al. Prostatic intraepithelial neoplasia and invasive adenocarcinoma in cystoprostatectomy specimens. *Urol (suppl)* 34(6):52-56, 1989.

McNeal JE, Redwine EA, Freihas FS, Stamey TA. Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma. Correlation with histologic pattern and direction of spread. *Am J Surg Pathol* 12:897-906, 1988.

Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intraepithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 55:788-794, 1987.

Rohr LR. Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate. Partial

versus complete microscopic examination. *Am J Surg Pathol* 11:53-58, 1987.

Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA, Tatum L. Incidental carcinoma of the prostate. How much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol* 10:170-174, 1986.*

McNeal JE, Bostwick DG. Intraductal dysplasia. A premalignant lesion of the prostate. *Hum Pathol* 17:64-71, 1986.

Murphy GP, Whitmore WF Jr. A report of the workshop on the current status of the histologic grading of prostate cancer. *Cancer* 44:1490-1494, 1979.

D. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum, ed., *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977, 171-98.*

DIAGNOSI

Esplorazione rettale

Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol*, 1994; 152: 1506-9.*

Puppo P, Perachino M, Ricciotti G. Comparison between digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *Eur Urol*, 1992; 21 (suppl): 87-91.

Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*, 1991; 18: 459-465.*

Dettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project: findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer*, 1991; 67: 2949-58.*

American Cancer Society. 1989 survey of physicians' attitudes and practices in early cancer detection. *Cancer*, 1990; 40: 79-86.

PSA

Punglia R.S., D'Amico A.V., Catalona W.J., Roehl K.A., Kuntz K.M. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med.* 2003 Jul 24;349(4):335-42.*

Brawer M.K. Prostate-specific antigen: Current status. *CA Cancer J Clin* 1999; 49(5): 264-281*

Polascik T.J., Oesterling J.E., Partin A.W. Prostate specific antigen: A decade of discovery-What we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162(2): 293-306.*

Richardson T.D., Oesterling J.E.: Age-specific reference ranges for serum prostate-specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24(2):339-351.

Stamey T.A. Second Stanford Conference on International standardization of Prostate-Specific Antigen immunoassays: Stanford, September 1-2, 1994 *Urology*, 45: 173-184, 1995.*

Bunting P.S. A guide to the interpretation of Serum Prostate Specific Antigen levels *Clin. Biochem.*, 28(3): 221-224, 1995.

Oesterling J.E., Jacobsen S.J., Klee G.G., Pettersson K., Piironen T., Abrahamsson P.A., Stenman U.H., Dowell B., Lovgren T., Lilja H. Free, complexed and total serum prostate specific antigen: the establishment of appropriate reference ranges for their concentrations and ratios. *J. Urol.*, 154: 1090-1095, 1995.*

Ruckle H.C., Klee G.G., Oesterling J.E. Prostate-Specific Antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin. Proc.*, 69: 59-68, 1994.

Ruckle H.C., Klee G.G., Oesterling J.E. Prostate-Specific Antigen: concept for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin. Proc.*, 69: 69-79, 1994.

Partin A.W., Yoo J., Carter H.B., Pearson J.D., Chan D.W., Epstein J.I., Walsh P.C. The use of prostate specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathologi-

cal stage in men with localized prostate cancer *J. Urol.*, 150: 110-114, 1993.*

Oesterling J.E., Cooner W.H., Jacobsen S.J., et al. Influence of patient age on the serum PSA concentration: An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993; 20(4): 671-680.

Diagnostica per immagini

Kravchick S, Cytron S, Peled R, Altshuler A, Ben-Dor. Using gray-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer. *Urology*, 2003 May; 61(5): 977-81.*

Tzai A.T.S., Lin Y.S.N., Yen Y.C., Chow N.H. The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. *Eur Urol*, 1995; 27: 142-5

Milestone B.N., Seidmon E.J. Endorectal coil magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Semin Urol*, 1995; 13: 113-21.*

Ellis W.J., Chetner M.P., Preston S.D., Brawer M.K. Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J. Urol*, 1994; 152: 1520-5.*

Shapiro A, Lebensart P.D., Pode D, Bloom R.A., The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate. *Br J Radiol*, 1994; 67: 668-71.*

Rorvik J., Halvorsen O.J., Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *BR J Urol*, 1994; 73: 65-9.*

Cooner W.C., Smith D.S., Catalona W.J. Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng/ml. *J Urol*, 1993; 149: 507-9.

Saalamon C, Flisak M.E., Olson M.C., Dudiak C.M. et al. Radical prostatectomy: transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. *Radiology*, 1993; 189: 713-9.

Kapoor D., Wasserman N.F., Zhang G., Reddy P.

Value of transrectal ultrasound in identifying local disease after radical prostatectomy. *Urology*, 1993;41:594-7.

Lippman HR, Ghiatas AA, Sarosdy MF. Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after digital directed prostate biopsy. *J Urol*, 1992; 147:827-9.

Engeler CE, Wassermann NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. *Urology*, 1992; 40: 346-50.★

Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Transrectal ultrasound imaging and ultrasound guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage A carcinoma of prostate. *J Urol*, 1992; 147: 864-9.

Terris Mk, Freiha F, McNeal JE, Stamey TA. Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. *J Urol*, 1991; 146: 78-84.

Norming U, Gustafsson G, Nyman CR, Almgard LE et al. Digital rectal examination versus transrectal ultrasound in detection of prostate cancer. *Acta Oncol*, 1991; 30: 277-9.★

Perrin P, Mquet JH, Bringeon G, Devonec M. Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination. *Br J Urol*, 1991; 68: 263-265.

Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Holtz PM. Capsular trasgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with patologic correlation. *Radiology*, 1991; 178: 791-5.

Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol*, 1991; 145: 984-7.★

Rifkin MD, Alexander A, Pisarchick J, Matteucci T. Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology*, 1991; 179: 41-2.★

Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH. Prostate cancer detection in a clinical urological practise by ultrasonography, di-

gital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*, 1990; 143: 1146-54.★

Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA et al. Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N Engl J Med*, 1990; 323: 621-6.

Agobiopsia prostatica

Karakiewicz PI, Aprikian AAG, Meshref AW, Bazinet M: Computer- assisted comparative analysis of four-sector and six-sector biopsies of the prostate. *Urology*, 1996; 48:747-50.

Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45:2-12.★

Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The diagnosis of high - grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsies. *Mod. Path.*, 1995; 8:73A.

Hammerer P, and Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients refered for prostate evaluation. *J Urol*, 1994; 151: 99-102.★

Ravery V, Boccon-Gibod LA, dauge-Geffroy MC, Delmas V, Meulemans A. Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology*, 1994; 44: 371-6.

Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol*, 1994; 151: 1571-6

Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol*, 1994; 152: 1163-7.

Keetch DW, catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol*, 1994; 151: 1571-6.★

Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA et al. Localized prostate cancer: Relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*, 1993; 71[suppl]:933-8.

Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 1991; 38: 103-8.

Lee F, Torp-Pederson ST, Carrol JT, Siders DB et al. Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*, 1989 suppl; 34:4-7.

Hodge KK, McNeal JE, Terris MK and Stamey TA. Random systemic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 1989; 142: 71-5.

Markham CW. Prostatic intraepithelial neoplasia: detection and correlation with invasive cancer in fine-needle biopsy. *Urology*, 1989 suppl; 34: 57-60.

STADIAZIONE

Sung J, Espiritu JI, Segall GM, Terris MK. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in the diagnosis and staging of clinically advanced prostate cancer.

BJU Int. 2003 Jul; 92(1): 24-7.

Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int.* 2003; 70(4): 311-5.

Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F. Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol.* 2003 Apr; 169(4): 1337-40.

Seema S, Sonnad PHD, Curtis P, Langlotz MD. Accuracy of MR Imaging for Staging Prostate Cancer: A Meta-analysis to examine the effect of Technologic Change. *Acad Radiol* 2001; 8: 149-157.*

Gerrit J, Jager MD, Johan L., Seversens PhD et al. Prostate Cancer Staging: Should MR imaging be used? - A decision analytic Approach. *Radiology* 2000; 215: 445-451.*

Partin AW, Kattan MW, Subong EN et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer: A Multi-Institutional Update. *JAMA* 1997; 277 (18): 1445-51.*

Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakes G. Prostatic specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996; 56: 169-173.*

Flanigan RC, McKay TC, Olson M, et al. Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996; 48: 428-432.*

Stone NN, Stock Rg, Unger P. Indications for seminal vesicle biopsy and laparoscopic pelvic lymph node dissection in men with localized carcinoma of the prostate. *J urol* 1995; 154(4): 1392-6.

Levrán Z, Gonzalez JA, Diokno AC, et al. Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostate cancer? *Br J Urol* 1995; 75(6): 778-781.*

Huncharek M, Muscat J., Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Invest* 1995; 13(1): 31-5*.

Rees MA, McHugh TA, Dorr RP, et al. Assessment of the utility of bone scan, CT scan and lymph node dissection in staging of patients with newly diagnosed prostate cancer. *J Urol* 1995; 53: 352A.

Bostwick Dg, Myers RP, Oesterling JE. Staging of prostate cancer. *Semin Surg Oncol* 1994; 10(1): 60-72.*

Oesterling J.E., Martin SK, Bergstralh EJ et al. The use of prostate-specific antigen in staging

patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993;269: 57-60.*

Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *BR J Urol* 1993; 73:65-69.

Rana A, Karamanis K, Lucal Mg, Chisholm GD. Identification of metastatic disease by T category, Gleason score and serum PSA level in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol* 1992; 69: 277-281.

Friedman AC, Seidmon EJ, Radecki PD, et al. Relative merits of MRI, transrectal endosonography and CT in diagnosis and staging of carcinoma of prostate. *Urology* 1988; 31:530-537.*

Spigelman SS, McNeal JE, Freisa FS, Stamey TA. Rectal examination in the volume determination of carcinoma of prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136: 1228-1230.*

TERAPIA

Terapia chirurgica

Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H, Wolff JM, Zattoni F, Pagano E, and the Working Group on Oncological Urology: EAU Guidelines on Prostate Cancer. *Eur Urol*, 40: 2-4, 2001.*

Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA et al: Outcomes for men with clinically nonmetastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer* 2001;91(12): 2302-2314.*

Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol*, 38: 372-379, 2000.*

Standford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al: Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate can-

cer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283(3): 354-60.*

Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol*, 35: 492-495, 1999.

Lu-Yao GL, Yao SL: Population-based study of long term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997;349(9056): 906-910.*

Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol*, 154: 1447-1452, 1995.*

Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol*, 152: 1721-1729, 1994.

Catalona WJ, Basler JW: Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150(3): 905-907.*

Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crisman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol*, 150: 379-385, 1993.*

Graverson PH, Nielsson KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A 15 years follow-up. *Urology* 1990; 36: 493-498.*

Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer*, 66: 1927-1932, 1990.*

Gibbsson RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI monogr* 1988; 7: 123-126.

Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma

of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol*, 140: 1340-1344, 1988.*

TERAPIA RADIANTE

Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C et al: Radiation Therapy Oncology Group 9413. 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 May 15;21(10):1904-11.*

Pollack A: Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.Anderson phase III randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53(5):1097-1105,2002.*

Zelevsky M, d' Amico A: External Beam Radiotherapy for Locally,Advanced and Recurrent Prostate Cancer, Course 402, 44th Annual Meeting ASTRO, 2002*

Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD et al: Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 19(9): 2517-26,2001*

Zelevsky MJ, Fuks Z, Hunt M et al. The impact of dose escalation on local control and disease-free survival in 1100 patients with localized prostate cancer treated by three-dimensional conformal radiation therapy. *J Urol* 196(3):876-81,2001.*

Zelevsky 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* 53(5): 1111-6,2000.*

Blasko JG, Grimm PD, Sylvester JE et al: The role of external beam radiotherapy With I-125, Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiation Oncol*. 2000;57:273-8*

Porter AT, McEwan AJ, Powe J et al: Results of randomised phase III Trial to evaluate the efficacy of Strontium-89 adjuvant to local field ex-

ternal beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 25 (5): 805-13,1999.*

Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH et al: Survival advantage for prostate cancer patients treated with high dose three-dimensional radiotherapy. *Cancer J SCI AM* 1999;5:152-158.*

Asbell SO, Mertz KL, Shin KH et al: Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG # 77-06, a phase III study for T1bN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40(4): 69-82, 1998

Valicenti RK, Ismail MT, Petersen RO et al: Durable efficacy of Early Postoperative Radiation Therapy for pT3N0 Prostate Cancer: the importance of Radiation dose. *Urology* 52: 1034-1040,1998.*

Ragde H, Blasko JC, Grimm PD et al: Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 80(3):442-53,1997.

Wallner K, Roy J, Harrison L: Tumor control and morbidity following transperineal Iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol* 14(2): 449-53,1996.*

Robinson RG: Strontium-89- precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer* 72 (11 suppl):3433-5,1993

Terapia delle recidive

Matthew S, Katz S, Zelevsky MJ, Leibel SA. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 483-489.*

Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastasis. *Urology* 1994; 43:649-59.

Freeman JA, Lieskovsky G, Cook DW, et al.

Radical retropubic prostatectomy and postoperative adjuvant radiation for pathological stage C prostate cancer from 1976 to 1989: intermediate findings. *J Urol* 149 (5): 1029-1034, 1993.

Schellhammer PF, Kuban DA, el-Mahdi AM. Treatment of clinical local failure after radiation therapy for prostate cancer. *J Urol* 150 (6): 1851-5, 1993.*

Carter G.E, Lieskovsky G, Skinner DG, et al. Results of local and/or systemic adjuvant therapy in the management of pathological stage C or D1 prostate cancer following radical prostatectomy. *J Urol* 142 (5): 1266-1270, 1989.

Lange PH, Reddy PK, Medini E, et al. Radiation therapy as adjuvant treatment after radical prostatectomy. *NCI Monogr* (7): 141-149, 1988.*

Ray GR, Bagshaw MA, Freiha F. External beam irradiation salvage for residual or recurrent local tumor following radical prostatectomy. *J Urol* 132(5): 926-930. 1984.*

Terapia ormonale

Patterson SG, Balducci L, Pow-Sang JM: Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer. *Cancer Control* 9: 315-25, 2002.*

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*. 167: 1670-4, 2002.*

See WA, Wirth MP, McLeod DG et al: Bicalutamide as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care of patients with localized or locally advanced prostate cancer: first analysis of the Early Prostate Cancer Program. *J Urol* 168: 429-35, 2002.*

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.* 42: 481-90, 2002*

Van Poppel H: Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the Jury is still out. *Eur Urol* 39: 10-4, 2001.*

Bubley GJ: Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 58: 5-9, 2001

McLeod D, Zinner N, Tomera K et al: A phase III, multicenter, open-label, randomized study of Abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 58: 756-61, 2001.*

Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials: *The Lancet* 355: 1491-98, 2000.*

Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V et al: Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 132: 566-77, 2000.*

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.* 164: 1579-82, 2000.*

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.* 17: 2027-38, 1999.*

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* 341: 1781-88, 1999.*

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.* 33: 447-56, 1998.*

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* 51: 389-96, 1998.*
- Moinpour CM, Savage MG, Troxel A et al: Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst.* 90: 1537-44, 1998.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al: Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med* 339: 1036-42, 1998.
- Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr.*:165-70, 1998.
- 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* 159: 2030-34, 1998.*
- 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* 79: 235-46, 1997.*
- 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.* 337: 295-300, 1997.*
- Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW et al: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol.* 15: 1013-21, 1997.*
- 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* 46: 220-6, 1995.*
- Denis LJ, Cameiro de Moura JL, Bono A et al: Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial. EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 42: 119-30, 1993
- Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F et al: Multicenter randomized trial comparing Zoladex with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer: survival update. *Cancer* 72: 3878-9; 1993.
- Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* 29: 1088-1093, 1993.
- Janknegt RA; Abbou CC, Bartoletti R et al: orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational, double-blind randomized trial. *J. Urol* 149: 77-83, 1993.
- 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.* 1: 293-97, 1991.
- Waymont B, Lynch TH, Dunn JA et al: Phase III randomised study of Zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 69: 614-20, 1992.*
- Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB et al: Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol.* 67: 502-8, 1991.*
- Peeling WB: Phase III studies to compare Goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 33: 45-52, 1989.*
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG et al: A controlled trial with leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J. Med* 321: 419-24, 1989.
- Parmar H, Edwards L Phillips RH et al: Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol.* 59: 248-54, 1987.*

Labrie F, Dupont A, Belanger A et al: Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol*. 138: 804-6, 1987.

Sandford NL, Searle JW; Kerr JF: Successive waves of apoptosis in the rat prostate after repeated withdrawal of testosterone stimulation. *Pathology* 16: 406-10, 1984*

The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J. Med.* 311: 1281-6, 1984.*

Byar DP: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 32: 1126-30, 1973.

Terapia della malattia ormonorefrattaria

Petrylak D, Tangen M. et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine(E) versus mitoxantrone(M)/prednisone in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). (Abstract ASCO 2004)*

Eisenberger MA, De Wit R. A et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel(D) + prednisone(P) and mitoxantrone (M) + P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). (Abstract ASCO 2004)*

DiLorenzo, Autorino R, De Placido S. Is there a standard chemotherapeutic regimen for hormone-refractory prostate cancer? Present and future approaches in the management of the disease. *Tumori*, 2003; 89:349-360)*

Assikis VJ, Simons JW. Novel Therapeutic Strategies for Androgen-Independent Prostate Cancer: An Update. *Semin Oncol* 2004; 31,2 (Suppl4):26-32)*

Albrecht W, Van Poppel H, Horenblas S, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, Casetta G, Marchal JM, Jones WG, Kalman S, Sylvester R. Randomized Phase II trial assessing estramustine and vinblastine combination chemotherapy vs estramustine alone in patients with progressive hormone-escaped metastatic pro-

state cancer. *Br J Cancer*. 2004 Jan 12;90(1):100-5.

Smith MR. The role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Oncology (Huntingt)*. 2004 May;18(5 Suppl 3):21-5.*

Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 2):S55-7; discussion S57-8. Review.*

Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyan S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2008-12.*

Halabi S, Small EJ, Kantoff PW et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 21: 1232-1237, 2003.*

Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol*. 2003 May;169(5):1742-4.*

De Mulder PHM, Schalken JA, Sternberg CN. Treatment options in hormone resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 13 (Suppl 4): 95-102, 2002.*

Gilligan T, Kantoff P. Chemotherapy for prostate cancer. *Urology* 60 (Suppl 3A): 94-100, 2002.*

Smaletz O, Scher HI, Small EI et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 20: 3972-3982; 2002.

Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, et al. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 168: 1005-1007, 2002.

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* 94: 1458-1468; 2002.*

- Saad F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for the bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid. *Semin Oncol* 29 (6 Suppl 21): 19-27, 2002.
- Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, et al. Metabolic bone disease induced by prostate cancer. Rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 166: 2023-2031, 2001.★
- Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, et al. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001;61:3550-5.★
- Gregory CW, Johnson RT, Jr., Mohler JL et al. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 2001;61:2892-8.★
- DiPaola RS, Chenven ES, Shih WJ et al. Mitoxantrone in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2001;92:2065-71.
- Ber T, Raghavan D. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: beauty is in the eye of the beholder. *Prostate* 2000;45:184-93.
- Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 164: 1248-1253, 2000.
- Hudes G, Einhorn L, Ross E, Balsham A, Loehrer P, Ramsey H, Sprandio J, Entmacher M, Dugan W, Ansari R, Monaco F, Hanna M, Roth B. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormone-refractory prostate cancer: A Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol*. 1999 Oct;17(10):3160-6.
- 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. *J Clin Oncol* 17: 3461-3467, 1999.★
- Sabbatini P, Larson S, Kremer AB, et al. The prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 17: 948-957; 1999.★
- Small E, Vogelzang N. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15: 382-388.★
- Smith DC, Pienta KJ: The use of prostate specific antigen as surrogate endpoint in the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 24, 1997.★
- Rübben H, Dijkman G, Ferrari P, et al: Treatment of hormone resistant disease. In: Proceedings of First International Consultation on Prostate Cancer, Monaco, June 20-22, 1996, G Murphy, K Griffiths, L Denis et al (Eds), pp 325-342, 1997
- Tannock IF, Osaba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 14:1756-1764, 1996.★
- Kantoff PW, Conaway M, Winer E, et al. Hydrocortisone (HC) with or without mitoxantrone (M) in patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC): preliminary results from a prospective randomised Cancer Leukemia Group B study comparing chemotherapy to best supportive care. *J Clin Oncol* 15:25, 1996 (suppl).★
- Siu LL, Moore MJ. Is there a role for chemotherapy in hormone-refractory prostate cancer? *Advances in Oncology* 12: 22-29, 1996.
- Boccardo F, Granetto C. Chemotherapy in advanced stage prostate cancer: an overview. *FORUM Trends in Experimental and Clinical Medicine*, 6.2 (Suppl. 2): 42-45, 1996.★

- Miglietta L, Canobbio L, Boccardo F: Assessment of response to carboplatin in patients with hormone-refractory prostate cancer: a critical analysis of drug activity. *Anticancer Res* 15:2825-2828, 1995.*
- Small EJ, Carrol PPR. Prostate specific antigen decline after Casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994;86:926-933.*
- Pienta KJ, Redmon B, Hussain M, et al: Phase II evaluation of oral estramustine in hormone refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 12:2005-2012, 1994
- 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. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-75.*
- Canobbio L, Guarneri D, Miglietta L, et al. Carboplatin in advanced hormone refractory prostatic cancer patients. *Eur J Cancer* 15:2094-2096, 1993.
- Scher HI, Kell WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:1566-1572.*
- da Silva FC, Reis E, Costa T, et al: Quality of life in patients with prostatic cancer. *Cancer* 71:1138-1142, 1993.*
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-72.*
- Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al: Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostatic cancer. *J Clin Oncol* 11:607-615, 1993.*
- Ferrari P, Castagnetti G: Combination treatment in M1 prostate cancer. *Cancer* 72 (Suppl):3880-3885, 1993.
- Petrylak DP, Scher HI, Li Z et al. Prognostic factors for survival of patients with bidimensionally measurable metastatic hormone-refractory prostatic cancer treated with single-agent chemotherapy. *Cancer* 1992;70:2870-8.
- Amato RJ, Logothetis CJ, Dexeus FM, et al: Preliminary results of a phase II trial of estramustine and vinblastine for patients with progressive hormone-refractory prostate carcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 32: 86, 1991
- Fossa SD, Aaronson NK, Newling D, et al: Quality of life and treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* 26:1133-1136, 1990.*
- Osborne KC, Blumenstein B, Crawford D, et al: Combined vs sequential chemoendocrine therapy in advanced prostate cancer: final results of a randomized Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 8:1675-1682, 1990
- Decensi AU, Guarneri D, Marroni P et al. Evidence for testicular impairment after long-term treatment with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist in elderly men. *J Urol* 1989;142:1235-8.
- Boccardo F, Decensi A, Guarneri D et al. Estramustine phosphate (estracyt) following androgens in men with refractory stage D2 prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988;22:172-4.*
- Manni A, Bartholomew M, Caplan R et al. Androgen priming and chemotherapy in advanced prostate cancer: evaluation of determinants of clinical outcome. *J Clin Oncol* 1988;6:1456-66.*
- Tannock IF: Is there evidence that chemotherapy is of benefit to patients with carcinoma of the prostate? *J Clin Oncol* 3:1013-1021, 1985
- Kramer SA, Tatum AC, Walker A, et al. Histologic grading as predictor of response to chemotherapy in patients with prostatic adenocarcinoma. *Urology* 18:377-379, 1981.
- Slack NH, Mittelman A, Brady MF: The importance of stable category for chemotherapy

treated patients with advanced and relapsing prostate cancer. *Cancer* 46: 2393-2402, 1980.

Berry WR, Laszlo J, Cox E, et al. Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer* 44: 763-775, 1979.★

De Wys WD, Bauer M, Colsky J, et al. Comparative trial of adriamycin and 5-fluorouracil in advanced prostatic cancer - progress report. *Cancer Treat Rep* 61: 325-328, 1977.

FOLLOW-UP

Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinical localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 249-260.★

Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate-specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relation between nadir level and disease free survival. *J Urol* 1996; 156: 450-53.★

Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995; 154: 1412-17.

Fossa S.D., Aass N., Opjordsmoen S. Assessment of quality of life in patients with prostate cancer. *Semin. Oncol.* 1994; 21: 657-661.★

Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey

F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994; 152: 1821-25.★

Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993; 149: 519-22.★

Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy?. *J Urol* 1993; 149: 516-18.★

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.★

Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North AM* 1993; 20: 749-56.★

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.★

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.★

Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144: 1415-18.

★ lavori più specificamente utilizzati per formulare le raccomandazioni

