

CARCINOMA DELLA PROSTATA

Coordinatore: Francesco Boccardo

Estensori: S. Barra
C. Introini
C. E. Neumaier
P. Puppo
F. Ricci
B. Spina
L. Tomasello

Società Scientifiche che si sono occupate della revisione:
AIOM (G. Carmignani, S. Ciatto, E. Cortesi, L. Dogliotti,
M. Gion, R. Iacovelli, R. Orecchia)
AIRO (S. Magrini)
AURO (G. Conti)
SIRM (I. Menchi)
SIU (M. Buscarini)
SIUP (E. Bollito, R. Montironi)
SIURO (G. Martorana)

INDICE

PREFAZIONE	212
INTRODUZIONE	213
1. EPIDEMIOLOGIA	215
1.1. INCIDENZA E MORTALITÀ	215
1.2. EZIOLOGIA, FATTORI DI RISCHIO E FATTORI PROTETTIVI	215
1.3. CHEMIOPREVENZIONE	215
BIBLIOGRAFIA	217
2. DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING	217
BIBLIOGRAFIA	219
3. ANATOMIA PATOLOGICA E CLASSIFICAZIONE	220
3.1. CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA PROSTATICO	221
3.2. FATTORI PROGNOSTICI ISTOPATOLOGICI	222
3.2.1. Agobiopsie prostatiche	222
3.2.2. Prostatectomia	222
3.3. PROLIFERAZIONE MICROACINARE ATIPICA (ASAP)	226
3.4. NEOPLASIA PROSTATICA INTRAEPITELIALE (PIN)	227
BIBLIOGRAFIA	227
4. DIAGNOSI	229
4.1. ESPLOREAZIONE RETTALE	229
4.2. DOSAGGIO DELL'ANTIGENE PROSTATICO SPECIFICO (PSA)	230
4.2.1. Metodo di dosaggio	230
4.2.2. PSA e diagnosi: sensibilità e specificità	231
4.3. TECNICHE DI IMMAGINI	232
4.3.1. Ecografia trans rettale	233
4.3.2. TC e RMN	233
4.4. AGOBIOPSIA PROSTATICA	234
4.5. ALGORITMO DIAGNOSTICO	235
BIBLIOGRAFIA	237
5. STADIAZIONE	238
5.1. ESPLOREAZIONE RETTALE (ER)	238
5.2. RUOLO DEL PSA	238
5.3. BIOPSIA PROSTATICA	238
5.4. LINFADENECTOMIA	238
5.5. TECNICHE DI IMMAGINI	238
5.5.1. Ecografia prostatica trans rettale	238
5.5.2. TC e RMN	239
5.5.3. Nomogrammi	239
5.5.4. Scintigrafia ossea	239
5.5.5. Tomografia a emissione di positroni (PET)	240
5.6. ALGORITMO STADIATIVO	240
BIBLIOGRAFIA	241

6.	TERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO	242
6.1.	TERAPIA CHIRURGICA.....	243
6.1.1.	Tecniche chirurgiche.....	243
6.1.2.	Complicanze e sequele.....	243
6.1.3.	Indicazioni.....	244
6.2.	TERAPIA RADIANTE.....	246
6.2.1.	Tecniche di radiazione.....	246
6.2.2.	Tossicità.....	247
6.2.3.	Indicazioni.....	247
6.2.4.	Algoritmo radioterapico.....	250
6.3.	TERAPIA DELLE RECIDIVE DOPO TERAPIA PRIMARIA.....	251
6.4.	TERAPIA ENDOCRINA.....	252
6.4.1.	Deprivazione androgenica.....	252
6.4.2.	Monoterapia con antiandrogeni.....	253
6.4.3.	Blocco androgenico totale.....	253
6.4.4.	Trattamento intermittente o continuativo?.....	254
6.4.5.	Trattamento immediato o differito?.....	254
6.4.6.	Endocrinoterapia adiuvante e neoadiuvante.....	255
6.4.7.	Algoritmo terapia endocrina.....	255
6.5.	TERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO ORMONOREFRATTARIO.....	257
6.5.1.	Definizione.....	257
6.5.2.	Obiettivi del trattamento.....	258
6.5.3.	Valutazione della risposta terapeutica.....	258
6.5.4.	Terapia ormonale di seconda linea.....	258
6.5.5.	Chemioterapia.....	259
6.5.6.	È utile/necessario sospendere la terapia con LH-RHa nei pazienti che ricevono la chemioterapia?.....	261
6.5.7.	Terapia con difosfonati.....	261
6.5.8.	Algoritmo terapeutico nel carcinoma ormono-refrattario.....	263
	BIBLIOGRAFIA	263
7.	ALGORITMO TERAPEUTICO RIASSUNTIVO	272
8.	FOLLOW-UP	273
8.1.	PSA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE.....	273
8.2.	PSA DOPO RADIOTERAPIA CON INTENTI CURATIVI.....	273
8.3.	PSA IN CORSO DI TERAPIA ORMONALE.....	274
8.4.	ALGORITMO DEI CONTROLLI DURANTE IL FOLLOW-UP.....	274
	BIBLIOGRAFIA	275
	GLOSSARIO	276

PREFAZIONE

Il Carcinoma della Prostata rappresenta per incidenza, morbilità e mortalità una problematica di estremo interesse e di continuo impegno da parte delle Istituzioni Sanitarie per garantire un'adeguata informazione e, talvolta, assicurazione per gli operatori sanitari, i malati e i loro familiari, e l'insieme dell'opinione pubblica.

In quest'ottica di garantire nel modo più corretto, la rilevanza clinico-epidemiologica del problema, gli estensori delle Linee Guida AIOM per il Carcinoma Prostatico hanno curato questo aggiornamento cercando di ottemperare alla metodologia raccomandata dall'Istituto Superiore di Sanità, all'interno del Programma Nazionale per le Linee Guida (PNGL) previsto dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e dal D.L. 229/99.

Il bisogno di informazione, spesso alimentato dai mass media, ha contribuito alla decisione di stilare e produrre queste linee guida per utenti e medici utilizzando una graduazione della qualità delle prove (levels of evidence) e della forza delle raccomandazioni (strength of recommendations), validata a livello nazionale e internazionale (vedi introduzione).

Il gruppo di lavoro che ha redatto questo documento comprende medici Specialisti Anatomopatologi, Oncologi, Radiologi, Radioterapisti, e Urologi, membri di Diverse Associazioni a livello Internazionale, che collaborano quotidianamente nella clinica e nella ricerca presso l'Istituto per la Ricerca e la Cura del Cancro di Genova (IST).

Si è cercato così, attraverso i contributi multi-professionali e multi-disciplinari del team, di generare raccomandazioni di comportamento clinico rigorose, ma semplici, operative, chiare e accessibili, mediante un processo di revisione sistematica della letteratura, con lo scopo di aiutare gli operatori clinici, e non, a decidere le modalità assistenziali più appropriate nelle diverse situazioni cliniche.

La raccolta della letteratura è stata effettuata in maniera sistematica nella Cochrane Library.

La sintesi delle informazioni scientifiche più rilevanti è stata riportata per chiarezza negli schemi riassuntivi e negli algoritmi finali.

Rispetto alle precedenti versioni si è pensato di curare e di organizzare la Bibliografia in modo più accessibile e con maggiori e completi richiami in ogni capitolo del testo.

In questa sede è giusto ricordare che le decisioni cliniche sul singolo paziente nel proprio contesto di cura richiedono, oltre ad un'esatta conoscenza della migliore evidenza scientifica, il rispetto dei valori e dell'etica della Professione Medica.

Ci auguriamo che il nostro operato sia apprezzato non solo per la qualità e l'impegno dell'elaborato, ma anche per la maneggevolezza e la facile consultazione.

Gli estensori

INTRODUZIONE

Il carcinoma prostatico è la neoplasia più frequente in Europa dopo i tumori polmonari. A fronte di questo dato clinico-epidemiologico che si traduce in notevoli investimenti monetari e sanitari, esistono numerose controversie circa i rischi e i benefici di una diagnosi precoce e le terapie da effettuare in molti stadi di malattia.

Da questa premessa è nata l'esigenza di creare delle Linee Guida Nazionali che possano fornire un'adeguata informazione e raccomandazioni utili e specifiche.

Le Linee Guida sono uno strumento maneggevole di rapida consultazione, in grado di fornire raccomandazioni di comportamento clinico, elaborate dopo un attento processo di revisione sistematica della letteratura, con lo scopo di aiutare medici e pazienti a decidere e individuare le modalità assistenziali più appropriate in specifiche situazioni cliniche.

Il gruppo degli Estensori e dei Revisori di questo elaborato è composto da tutte le figure professionali che sono coinvolte nei diversi aspetti dalla diagnosi alla cura del paziente affetto da neoplasia prostatica, e cioè Anatomopatologi, Oncologi, Radiologi, Radioterapisti, e Urologi.

Si tratta di un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale che ha lavorato secondo le indicazioni fornite dall'Istituto Superiore di Sanità, come previsto dal Piano Sanitario Nazionale 1998-2000 e DL 229/99 per fornire Linee Guida finalizzate al miglioramento della qualità assistenziale. Questo documento si ispira all'utilizzo efficiente ed efficace delle risorse disponibili, per migliorare l'appropriatezza delle prescrizioni.

METODOLOGIA

Il processo metodologico che sta alla base del progetto può essere schematicamente suddiviso in tre fasi operative:

- Formulazione del piano di lavoro, individuazione delle competenze.
- Ricerca e analisi sistematica delle fonti.
- Preparazione dei documenti e stesura delle Linee Guida.

Formulazione del piano di lavoro e individuazione delle competenze

La scelta degli argomenti è stata concordata e verificata sulla base delle Competenze Specialistiche di ognuno degli Estensori.

Per ogni argomento di interesse è stato stilato un singolo capitolo a cui hanno collaborato in maniera multidisciplinare tutti gli Specialisti sotto la direzione del Coordinatore del Working Group. Questi sono risultati gli argomenti e quindi i capitoli trattati sul tumore prostatico:

- Epidemiologia
- Screening
- Classificazione Anatomico Patologica
- Diagnosi
- Stadiazione
- Terapie
- Follow-up dei pazienti

In molte situazioni cliniche i nodi decisionali sono risultati numerosi per cui si è cercato di individuare le decisioni più rilevanti e le loro possibili conseguenze, adottando tavole e diagrammi di flusso (flowchart).

Ricerca e analisi sistematica delle fonti

Dopo aver identificato i quesiti si è passati alla fase di recupero delle evidenze scientifiche disponibili, attraverso una revisione sistematica della letteratura scientifica.

Per assicurare una valutazione completa ed esaustiva delle evidenze scientifiche, si è effettuata una ricerca bibliografica mediante appropriate strategie di ricerca su diverse banche dati elettroniche, quali Cochrane Library, attraverso la banca dati delle revisioni sistematiche (CDRS), prodotta dai gruppi Cochrane o da altri (DARE). L'altra banca dati consultata (PUBMED) ha contribuito a completare i dati scientifici delle meta-analisi, degli studi controllati e dei reports, ri-

cercati sistematicamente per parole chiave nella letteratura scientifica degli ultimi 15 anni. Per garantire una valutazione oggettiva, trasparente e riproducibile della letteratura, gli studi recuperati sono stati selezionati (titolo/abstract) suddivisi e distribuiti ai diversi componenti del gruppo di lavoro. Costoro, dopo un'attenta lettura, si sono incontrati e confrontati e hanno stilato il documento finale da consegnare ai Revisori.

Preparazione dei documenti e stesura delle Linee Guida

Per ciascuna delle affermazioni si è provveduto a fornire una bibliografia del Documento, aggiornata a luglio 2009 e ove possibile si è formulato il livello di prove di efficacia e di forza delle raccomandazioni, secondo lo schema di classificazione delle raccomandazioni messo a punto dal Centro per la Valutazione dell'Efficacia assistenza Sanitaria (CeVEAS), coordinato dall' Istituto superiore di Sanità e dall' Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali.

LIVELLI DI PROVA

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

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

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

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 [1].

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% [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 sovradiagnosticata e destinata, in assenza di screening, a non manifestarsi clinicamente nella vita (carcinoma "latente"). È, infatti, ben documentata, l'esistenza di una prevalenza autoptica di oltre il 30% di carcinomi "latenti" in maschi aventi più di 50 anni d'età [3].

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) ed 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 [4,5].

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) [4].
- Storia familiare di tumore della prostata (circa il 25% dei pazienti) [6].
- 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, Loss of heterozygosity) 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 [7,8].
- Stile di vita: dieta (eccessivo apporto calorico e di grassi) [9].

Fattori protettivi:

- Vitamina A, D
- Oligoelementi
- Antiossidanti [10]

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 [11].

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 ed 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 [12,13]. 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, e i modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs), quali il toremifene, la cui azione di inibizione selettiva dei recettori per gli estrogeni di tipo α , che da studi in vitro si sono dimostrati implicati nella trasmissione dello stimolo proliferativo neoplastico, è alla base del loro utilizzo in nuovi trials attualmente in corso [14]. 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 ne 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 -reduttasi, come la finasteride) dovrebbe contribuire alla prevenzione del carcinoma prostatico. A tal proposito nel 2003, è stato pubblicato il primo studio di chemioprevenzione condotto su larga scala: 18882 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 (PCPT trial) [15]. 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 sdifferenziati e quindi potenzialmente più aggressivi. Tale dato è stato poi parzialmente reinterpretato alla luce dell'evidenza che l'azione del farmaco, riducendo il volume della prostata, introduce una condizione confondente, cioè un bias di rilevazione. Tuttavia questo studio, pur fornendo evidenza 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.

Risultati interessanti sembrano provenire dall'altro studio di chemioprevenzione mediante inibitori della 5- α -reduttasi recentemente condotto a termine, che ha valutato l'utilizzo di dutasteride in uomini a rischio di sviluppare un carcinoma prostatico (REDUCE trial): sono stati arruolati 8231 uomini, con biopsia prostatica negativa eseguita nei 6 mesi precedenti la randomizzazione e PSA compreso tra 2,5 e 10 ng/ml (se <60 anni), o tra 3 e 10 ng/ml (se \geq 60 anni), randomizzati a ricevere dutasteride (0,5 mg/die) o placebo e valutati mediante ripetizione delle biopsie prostatiche a 2 e a 4 anni dall'inizio del trattamento.

Dai risultati preliminari emerge una riduzione del rischio di insorgenza di tumore prostatico pari al 23,5% a 3-4 anni nei soggetti trattati con dutasteride, senza significativo incremento nella percentuale di neoplasie ad elevato Gleason score nel gruppo di trattamento e con un profilo di tossicità accettabile [16].

Si sottolinea tuttavia come tali risultati, benché di notevole interesse, debbano considerarsi ancora preliminari, in relazione alla ridotta durata del follow-up.

Peraltro, nell'interpretazione dei risultati di questi studi, così come di quelli ancora in corso e nello sviluppo di nuovi trials, va sottolineato come differenti possano essere gli scenari in cui essi stessi vengono condotti, passando da studi generali di popolazione (finasteride, vitamina E e selenio), a studi realizzati su precisi subset di pazienti, ad esempio dinanzi a un incremento del PSA in presenza di biopsie negative (dutasteride) o su pazienti affetti da PIN (toremifene e selenio), con tutte le implicazioni che ne conseguono [17].

Allo stato attuale non è pertanto ancora possibile raccomandare l'uso di vitamine e additivi alimentari né di farmaci a scopo "chemiopreventivo" (**Livello di evidenza I D**) [18 - 20].

BIBLIOGRAFIA

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30.
2. Shibata A, Whittemore AS. Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom. *JNCI* 2001; 93:1109-1110.
3. Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980; 14:29-43.
4. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely R, Mantzoros C. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847-853.
5. Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44:2-8.
6. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990; 17:337-347.
7. 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: 3645-3649.
8. 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: 776-787.
9. Laurence N. Kolonel, Nomura A. M. Y., Cooney R.V. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:414-428.
10. Gallagher RP, Kutynec CL. Diet, micronutrients and prostate cancer: a review of the evidence. *Can J Urol.* 1997; 4:22-27
11. Ellis L, Nyborg H. Racial/ethnic variations in male testosterone levels: a probable contributor to group differences in health. *Steroids* 1992; 57:72-75.
12. Klein EA, Thompson IM. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2004; 14:143-149.
13. Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol* 1999; 35: 492-495.
14. Taneja Samir S. Drug Therapies for Eradicating High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in the Prevention of Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2005; 7(Suppl 3): S19-S29.
15. Thompson I, Goodman PM, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003, 349: 335-342.
16. Kramer Barnett S. Prostate Cancer Prevention: The Role of 5-alpha-reductase Inhibitors. ASCO Educational Book; 2009.
17. Thompson I. Chemoprevention of prostate cancer: agents and study designs. *J Urol* 2007 Sep;178(3 Pt 2):S9-S13. Epub 2007 Jul 20.
18. Lippmann SM, Goodman PJ, Klein EA, et al: Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 2005, 97: 94-102.
19. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et a; REDUCE study Group: Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE trial). *J Urol* 2004, 172: 1314-1317.
20. Thorpe JF, Jain S, Marczylo TH, Gescher AJ, Steward WP, Mellon JK. A review of phase III clinical trials of prostate cancer chemoprevention. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 207-211.

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-opportunistico 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 condotti in Europa (ERSPC) e negli USA (PLCO), hanno prodotto nel corso del 2009 i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità [1-2].

L'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) è stato avviato all'inizio degli anni '90 ed ha arruolato, in sette Paesi europei, un totale di 182000 soggetti, di età compresa tra i 50 e i 74 anni, randomizzati ad essere sottoposti a screening per il carcinoma prostatico mediante dosaggio del PSA (in media ogni 4 anni, ma con differenze tra i diversi Paesi

partecipanti nella periodicità dell'esecuzione del test, dei suoi cut-offs e dell'eventuale esecuzione contemporanea di DRE e/o ecografia trans-rettale) o a far parte del gruppo di controllo. Dopo un follow-up medio di 9 anni, l'incidenza cumulativa di neoplasia prostatica è risultata dell'8,2% nel gruppo di screening e del 4,8% in quello di controllo, con un rapporto nel tasso di mortalità cancro correlata tra il gruppo di screening e quello di controllo pari a 0,80 ($p=0,04$). Tale riduzione è assai rilevante, dell'ordine di quella ottenibile negli invitati rispetto ai non invitati allo screening per il carcinoma della mammella o del colon-retto. La differenza nel rischio assoluto di morte è risultata essere di 0,71 morti per 1000 uomini: ciò significa che 1410 soggetti dovrebbero essere sottoposti a screening e 48 casi addizionali dovrebbero essere trattati per prevenire una singola morte per carcinoma prostatico.

Le conclusioni alle quali giungono gli autori sottolineano entrambi questi aspetti: infatti, dinanzi ad una riduzione della mortalità cancro correlata dell'ordine del 20%, lo screening mediante PSA è risultato associato ad un elevato rischio di sovradiagnosi.

Lo studio americano (PLCO), avviato nel 1993, ha arruolato 76693 uomini, randomizzati ad essere sottoposti a screening mediante dosaggio annuale del PSA ed esplorazione rettale o a controllo. Dopo un follow-up medio di 7 anni il tasso di mortalità è risultato molto basso (2,0 per 10000 persone-anno nel gruppo di screening, 1,7 in quello di controllo) e nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata nei 2 gruppi a confronto. È importante sottolineare che lo studio PLCO soffre di gravi imperfezioni nel disegno e nella conduzione, come è stato fatto notare puntualmente in letteratura, al punto che lo si può considerare sostanzialmente non valutabile:

1. la popolazione randomizzata era già pesantemente (50%) soggetta a screening in precedenza, con un abbattimento della prevalenza di malattia che diminuisce in modo rilevante la potenza dello studio (ERSPC < 10%).
2. La gestione dei casi con screening positivo (PSA elevato) non è stata effettuata all'interno del programma di screening, ma di fatto affidata ai medici curanti: in realtà solo nel 40% dei soggetti in cui era indicata una biopsia, questa è stata effettivamente eseguita (ERSPC = >90%).
3. Il braccio di controllo, che si dovrebbe supporre esente da screening, è stato di fatto in larga misura (> 50%) oggetto di screening spontaneo (ERSPC <10%).

In sostanza lo studio PLCO risulta poco informativo circa l'efficacia di invitare a screening una popolazione sostanzialmente libera dallo screening stesso, rispetto a non invitarla. Questo è il vero quesito a cui si deve dare risposta e solo lo studio ERSPC può essere informativo in tal senso: va peraltro sottolineato come i suoi risultati debbano considerarsi ancora preliminari, in relazione alla durata ancora limitata del follow-up, anche se sembrano confermarsi i limiti dell'applicazione sistematica di un test diagnostico su larga scala, ovvero in una popolazione non selezionata.

Come precedentemente già dimostrato, l'anticipazione diagnostica ottenibile è infatti molto elevata (oltre 10 anni), benché buona parte dei casi diagnosticati non fosse destinata a manifestarsi clinicamente nell'arco della vita, a causa dell'aspettativa di vita limitata dei soggetti candidati allo screening [3-6].

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.

Un recente lavoro ha presentato i dati di uno studio condotto analizzando in un database regionale di popolazione la relazione fra PSA basale (facendo riferimento agli anni fra il 1994 e il 1998) e successiva storia clinica (seguita fino al 2003), in un paese (Irlanda del Nord) nel quale il PSA è stato diffusamente misurato, ma la frequenza dell'accertamento biptico è stata per contro molto infrequente fino al 2000. Lo studio ha incluso 68,354 uomini dei quali 50,676 (74.1%) avevano un PSA basale <4.0 ng/mL; in 402 (0.8%) di questi è stato successivamente diagnosticato un carcinoma della prostata. L'analisi dei dati mostra che il tasso di mortalità specifica per cancro della prostata è basso per tutti i valori di PSA <10.0 ng/mL (<2 casi per 1,000 persone/anno), mentre aumenta significativamente solo nei casi con PSA basale > 10 ng/mL. In

particolare, con un PSA <4.0 ng/mL, la mortalità specifica per carcinoma della prostata era di 0.18 casi per 1,000 persone/anno, mentre la mortalità per tutte le cause era di 28.7 casi per 1,000 persone/anno. Questo studio porta ulteriori evidenze sul rischio di sovradiagnosi, a fronte di un basso vantaggio in termini di riduzione di mortalità, quando il PSA venga utilizzato diffusamente sulla popolazione generale [7].

Se da un lato quindi i benefici potenziali derivanti dall'attuazione di un programma di screening rimangono incerti e non supportati ancora da solide evidenze scientifiche, dall'altro la notevole anticipazione diagnostica, la sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono importanti effetti negativi dello screening stesso, con le conseguenze, anche di tipo psicologico, che ne derivano [8-11].

Pertanto se l'attuazione di un programma di screening non può prescindere, per motivi etici, da una dimostrazione della sua efficacia, che oggi pare acquisita, essa non può altrettanto prescindere da una valutazione del bilancio tra effetti negativi e positivi, come ribadito da molti consensi scientifici, tra cui la Comunità Europea [12-15]. Questa valutazione è attualmente oggetto di studio, ma i dati preliminari di tale bilancio risultano decisamente negativi.

Purtroppo, alcuni autorevoli gruppi come l'Associazione Americana di Urologia (AUA) e l'Associazione Americana per il Cancro (ACS) hanno prodotto raccomandazioni relative all'opportunità del dosaggio del PSA nei maschi di età superiore ai 50 anni, sia pure in assenza di evidenza scientifica che lo giustifichi. Questo, 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 ed in generale nei paesi più sviluppati [16, 17]. Questa pratica non è assolutamente supportata da alcuna evidenza scientifica: essa non solo ha costituito un problema per gli studi randomizzati, essenziali per la definizione dell'efficacia dello screening ("contaminazione" della popolazione di controllo e conseguenze perdita di potenza statistica), ma soprattutto ha esposto i soggetti esaminati ai rischi sopraindicati dello screening, senza che allora si potesse promettere loro un beneficio quantificabile. Anche oggi che il beneficio può essere quantizzato, gli effetti negativi dello screening appaiono a prima vista esorbitanti e solo un attento monitoraggio del rapporto tra costi e benefici (studio ERSPC) ci potrà dire se, con l'aumento del follow-up, tale bilancio varierà in senso favorevole al punto da consentire una raccomandazione di screening.

Allo stato attuale delle conoscenze NON è pertanto lecito, sottoporre indiscriminatamente la popolazione maschile a test diagnostici, quali il PSA, in soggetti asintomatici, basandosi unicamente sul maggiore rischio legato all'età. **Livello di Evidenza IE.**

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 tendono a sottodiagnosticare il carcinoma prostatico in circa il 50% degli individui esaminati. È altrettanto vero, peraltro, che l'adozione di valori soglia più bassi tenderebbe ad aumentare considerevolmente i costi, la mortalità, il numero di biopsie [18, 19], e il numero di neoplasie non aggressive sovradiagnosticate, tipicamente associate a bassi valori di PSA.

BIBLIOGRAFIA

1. Schröder FH et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
2. Andriole GL et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.

7. Connolly D, Black A, Gavin A, Keane PF, Murray LJ. Baseline Prostate-Specific Antigen Level and Risk of Prostate Cancer and Prostate-Specific Mortality: Diagnosis Is Dependent on the Intensity of Investigation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:271–8.
8. 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.
9. Melia J and Moss S. Survey of the rate of PSA testing in general practice. *British J Cancer* 2001; 85:656-6657.
10. Ciatto S. Screening for prostate cancer by PSA determination: a time for caution. *Int J Biol Markers* 2000, 15:285-287.
11. Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakiraman S. Benefits and harms of prostate-specific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008 Aug 5;149(3):192-9.
12. Advisory Committee on Cancer Prevention. Position paper. Recommendations on cancer screening in European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36:1473-1478.
13. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening Decreases Prostate Cancer Death: First Analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial. *Prostate* 1999, 38:83-91.
14. 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.
15. Denis LJ, Murphy GM, Schroder FH. Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer. *Cancer* 75:1187, 1995.
16. MacKenzie R, Chapman S, Holding S, McGeechan K. Matter of faith, not science': analysis of media coverage of prostate cancer screening in Australian news media 2003–2006. *J R Soc Med* 2007;100:513–521.
17. Farwell WR, Linder JA, Jha AK. Trends in Prostate-Specific Antigen Testing From 1995 Through 2004. *Arch Intern Med.* 2007;167(22):2497-2502.
18. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med.* 2003; 349: 335-342.
19. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Parnes HL, Minasian LM, Ford LG et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level \leq 4.0 ng per millilitre. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-2246.

3. ANATOMIA PATOLOGICA E CLASSIFICAZIONE

Sede primitiva

L'adenocarcinoma della prostata origina di solito nella porzione periferica della ghiandola (70%), ed è quindi spesso 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 [1].

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
- Otturator
- Iliaci (interni, esterni o NAS)
- Sacrali (lateral, presacral, del promontorio [di Gerota] o NAS).

L'interessamento di uno o entrambi i lati non condiziona la classificazione N [1,2].

Linfonodi extraregionali

I linfonodi extraregionali sono situati oltre la piccola pelvi.

Le metastasi nei linfonodi extraregionali si classificano M1a [1,2].

I linfonodi a distanza sono:

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

- Scalenii
- Retroperitoneali, NAS

Classificazione TNM clinica del carcinoma prostatico (UICC 2002) [2].

L'estensione e le localizzazioni del tumore vengono indicate secondo la classificazione TNM preceduta dalla lettera c (clinical).

Tumore primitivo (T)

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 in seguito a TURP/adenomectomia

T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia

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 al di fuori della prostata**

T3a Estensione extraprostatica

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 non è classificata come T3 ma come T2.

Staging linfonodale (N)

NX I linfonodi regionali non sono stati prelevati

N0 Non metastasi nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Staging delle metastasi (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

3.1 CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEL CARCINOMA PROSTATICO

La classificazione di riferimento per individuare gli istotipi di neoplasia della prostata è quella indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2004 [3].

- Adenocarcinoma della prostata (convenzionale)
- Adenocarcinoma tipo acinare
- Carcinoma duttale (cribriforme, papillare, solido)
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma a cellule con castone
- Tumore neuroendocrino (carcinoide, a piccole cellule, paraganglioma, neuroblastoma)
- Carcinoma a cellule transizionali*

- Carcinoma squamoso ed adenosquamoso
 - Carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma)
 - Tumori dello stroma prostatico e tumori mesenchimali*
- * La stadiazione TNM non deve essere applicata a questo istotipo

GRADO ISTOLOGICO

Il punteggio di Gleason (Gleason score) è raccomandato come standard internazionale per la gradazione del carcinoma della prostata [4-6].

Il sistema di grading di Gleason prende in considerazione il grado di differenziazione ghiandolare e i rapporti della neoplasia con lo stroma, cioè il tipo di infiltrazione. La classificazione di Gleason individua cinque aspetti architettonici ghiandolari cui si attribuisce un punteggio di crescente malignità. Il punteggio viene assegnato ai due tessuti patologici più rappresentati nella neoplasia o nel campione in esame e si definisce come primario quello prevalente.

Nella formulazione originaria il Gleason score prevedeva la somma del punteggio del grado primario, cioè maggiormente presente, e del grado secondario (secondo pattern rappresentato >5% ma in minore quantità rispetto al pattern primario). Secondo la classificazione ISUP 2005 quando si esamina una biopsia prostatica il pattern primario sarà

sempre il più rappresentato, mentre il Gleason secondario sarà il peggiore tra gli altri pattern. Il comportamento sarà differente nell'esame di campioni chirurgici ove si seguirà il criterio dei due pattern prevalenti salvo, eventualmente, inserire il così detto Gleason terziario per dare conto della presenza di pattern aggressivi (4 o 5) sia pur quantitativamente limitati. Quando non esiste un grado secondario si deve raddoppiare il grado primario per ottenere il Gleason score. Il grado primario e secondario devono essere

riportati tra parentesi dopo il Gleason score, per esempio: Gleason score 7 (3+4).

I gradi di Gleason attribuiti al tessuto neoplastico sono i seguenti.

Grado 1: pattern acini singoli, separati, o strettamente raggruppati.

Grado 2: acini singoli, disposti in strutture più lasse, meno uniformi.

Grado 3: acini singoli di dimensioni variabili, separati da stroma talora con aspetti cribriformi e papillari.

Grado 4: masse irregolari di acini ed epiteli fusi, e presenza di cellule chiare.

Grado 5: carcinoma anaplastico.

Il grading nucleare secondo WHO può essere usato in aggiunta allo schema di Gleason.

L'anaplasia nucleare è graduata con punteggio 1, 2, o 3 attribuito rispettivamente a modificazioni lievi, moderate o marcate del nucleo.

Per l'attribuzione del grading nucleare solitamente ci si basa sul grado nucleare predominante nel tessuto neoplastico, ma può essere valutato anche riportando il grado nucleare più alto [5].

Il grading istopatologico complessivo secondo WHO espresso in correlazione con il Gleason score può essere:

GX il grado di differenziazione non può essere accertato.

G1 Bene differenziato (lieve anaplasia) (Gleason 2-4).

G2 Moderatamente differenziato (moderata anaplasia) (Gleason 5-6).

G3 Scarsamente differenziato (marcata anaplasia) (Gleason 7-10).

3.2 FATTORI PROGNOSTICI ISTOPATOLOGICI

3.2.1. AGOBIOPSIE PROSTATICHE

Le informazioni riportate nel referto patologico sono estremamente importanti per definire le prospettive terapeutiche e la prognosi del paziente. [7-12]

Il referto deve quindi riportare in modo esauriente le seguenti informazioni:

1 – Sede e distribuzione della neoplasia

Queste informazioni risultano fondamentali soprattutto per l'eventuale ripetizione di biopsie nei casi di reperti non conclusivi (cfr. capitolo 3.3), sono utili all'urologo per migliorare eventualmente la tecnica di campionamento [13-15].

2 – Isto-patologia della neoplasia

Oltre il 90% di tutti i carcinomi della prostata diagnosticati su agobiopsie sono refertati come

adenocarcinomi acinari, microacinari o di tipo convenzionale. Varianti di carcinoma acinare o altri istotipi possono essere osservati o indicati nel referto, ma solitamente devono essere confermati nel successivo esame del pezzo operatorio della prostatectomia [8].

3 – Grado Istopatologico della neoplasia

La già citata recente Consensus Conference della ISUP oltre alle raccomandazioni per la formulazione della somma di Gleason ha proposto le seguenti raccomandazioni per l'utilizzo corretto del grado di Gleason nelle agobiopsie affinché vengano recepite e adottate in tutti i centri [6].

- a) Applicazioni generali del Gleason score.
 - Gleason score 2 (1+1) non deve essere diagnosticato, salvo rarissime (e dibattute) eccezioni.
 - Gleason score 3 o 4 non dovrebbe essere diagnosticato nelle agobiopsie poiché, è scarsamente correlato con il Gleason score su resezioni transuretrali o con il Gleason finale su prostatectomia. Questo valore che spesso potrebbe essere una sottostima di quello effettivo, infatti, può indurre il clinico ed il paziente sottovalutare la gravità della neoplasia.
- b) Variazioni del grading a seconda dell'istotipo.
 - L'adenocarcinoma acinare deve essere graduato basandosi strettamente sulla sola architettura ghiandolare.
 - L'adenocarcinoma duttale è sempre graduato come 4+4=8.
 - Non esiste un consenso univoco per la gradazione del carcinoma mucinoso che secondo alcuni va sempre graduato con Gleason score 8 e secondo altri solo in base all'architettura ghiandolare, senza tenere conto della presenza di mucina.
 - Al carcinoma a piccole cellule non deve essere assegnato un Gleason score.
- c) Reporting del grado secondario di basso grado quando questo ha una estensione limitata.
 - In presenza di un carcinoma di alto grado la componente di basso grado deve essere ignorata quando è inferiore al 5%.
- d) Reporting del grado secondario di alto grado quando questo ha una estensione limitata.
 - La componente di alto grado, qualunque sia la sua quantità, deve essere sempre indicata nel Gleason score.
 - Quando sono presenti in varia misura componenti di grado 3 e 4 (aspetti prevalenti) e 5 (zone di tessuto minoritario), il Gleason score deve essere riportato come al solito con i due gradi prevalenti 3 e 4, ma la componente 5 deve essere sempre segnalata nel referto.
- e) Percentuale del grado 4 nell'ambito di un Gleason score 7
 - I pazienti con Gleason score 4+3 hanno una prognosi più severa di quelli 3+4 per cui è estremamente importante indicare la quantità di grado 4 nella biopsia [15].
- f) Percentuale del grado 4-5
 - Attualmente rimane opzionale l'indicazione o meno della percentuale di tessuto di grado 4 o 5 nel Gleason score di routine.
- g) Biopsie differenti che mostrano Gleason score diversi.
 - Il patologo assegna un Gleason score individuale per ciascun prelievo ago biotico (tenendo conto della sede di ciascuno di essi), mentre una valutazione del Gleason complessivo potrà essere (facoltativamente) inserita nel reperto finale o di sintesi si indicherà quale biopsia/quale sede corrisponde al peggiore Gleason's score.

4 – Volume tumorale

Nel report patologico devono essere riportati il numero delle agobiopsie con tumore; la quantità di neoplasia espressa sia in misura lineare (millimetri), sia in percentuale in ciascuna agobiopsia.

La lunghezza totale del tumore in tutte le biopsie e la relativa percentuale deriva ovviamente dalla somma delle singole biopsie ma preferibilmente dovrebbe essere riportato nel referto conclusivo.

Nel referto dovrebbe essere indicato la sede o quale delle biopsie contiene la maggiore estensione di neoplasia [16-18].

5 – Invasione locale

Nelle agobiopsie prostatiche può essere compreso tessuto proveniente dalle vescichette seminali,

oppure tessuto adiposo periprostatico o tessuto muscolare. Se la neoplasia infiltra queste strutture deve essere indicata come T3.

6 – Invasione perineurale

L'invasione neoplastica di strutture nervose se osservate in tessuto adiposo indica estensione extraprostatica e deve essere quindi essere annotata nel report patologico.

Sebbene l'invasione perineurale nelle agobiopsie prostatiche non sia un fattore prognostico indipendente, molti studi indicano come si correli con l'estensione extraprostatica [19-21] e possa predire la presenza di metastasi linfonodali e la progressione postchirurgica [20- 22]. Infine questo dato deve essere considerato nella scelta di un approccio chirurgico [23].

7 – Invasione vascolare/linfatica

L'invasione vascolare/linfatica è osservata di rado nelle biopsie prostatiche, ma deve essere segnalata, se presente, poiché sembra avere correlazione con la presenza di metastasi linfonodali, recidiva biochimica e metastasi a distanza, analogamente allo stesso dato riscontrato in prostatectomia [24, 25].

3.2.2. PROSTATECTOMIA

Nel referto patologico dei campioni di prostatectomia devono essere comprese tutte quelle informazioni che possano avere importanza per le scelte terapeutiche successive e ridefinire la prognosi del paziente.

A questo riguardo sui seguenti parametri si è ottenuto un consenso unanime da parte del Collegio di Patologi Americani (CAP), dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) e dal Gruppo di Lavoro in Uropatologia della Società Europea di Patologia (ESP) [26].

1 – Tipo istologico della neoplasia

- La classificazione istologica delle neoplasie deve essere riportata in accordo con quella indicata dal WHO 2004 [3].
- In oltre il 90% dei casi si tratta di adenocarcinoma di tipo acinare, ma possono osservarsi varianti dello stesso, anche in maniera combinata, che devono essere segnalate. Queste varianti, infatti, possono implicare risvolti clinici diversi [3,4].

2 – Grado istologico della neoplasia

- Le neoplasie vanno graduate con il Gleason score che a oggi risulta essere il più importante fattore prognostico di progressione dopo una prostatectomia radicale [26-29].
- Quando siano identificati più di un nodulo tumorale può essere riportato separatamente il grado di Gleason per ogni singolo tumore, oppure può essere riportato solo il grado del nodulo maggiore (dominante). Occasionalmente può verificarsi che il nodo dominante in volume non sia il peggiore per differenziazione: in questo caso si deve dar conto anche della lesione di maggiore grado per quanto piccola.
- Nelle neoplasie di grandi dimensioni possono ritrovarsi più di due gradi di Gleason (cosiddetto grado di Gleason terziario). Poiché si è osservato che la presenza di una componente di grado 4 o 5 seppur minima (inferiore al 5%) ha una significativa influenza negativa sul comportamento biologico della neoplasia, anche quando essa rappresenti il cosiddetto grado terziario dovrebbe essere compresa nel Gleason score o comunque essere segnalata.
- Il grado nucleare può essere usato, ma è bene associarlo al Gleason score per facilitare la comparazione dei dati [30].
- Nei pazienti che siano stati trattati con ormonoterapia preoperatoria (neoadiuvante) non sono attendibili né il Gleason score né il grado nucleare [26].

3 – Estensione dell'invasione locale

Poiché la prostata manca di una "vera capsula", la definizione di "penetrazione della capsula" è stata sostituita con quella di "estensione extraprostatica" (EPE) per descrivere quei tumori che hanno estensione nei tessuti molli extraprostatici [31-34]. L'EPE è considerata tale anche quando si accerti solo invasione di spazi perineurali nei fasci neurovascolari anche in assenza di infiltrazione del grasso periprostatico.

La definizione dell'EPE diviene difficoltosa allorché si ritrovi una densa reazione desmoplastica come succede, ad esempio, in seguito a terapia endocrina neoadiuvante.

In sede anteriore e nella regione del collo vescicale l'EPE è identificata quando il tumore si estende oltre i normali confini del tessuto ghiandolare prostatico. Nell'apice, invece, la presenza di neoplasia frammista a tessuto muscolare scheletrico non deve essere considerata come EPE [32].

La quantità di EPE osservata ha una importanza prognostica, pertanto, quando questa è uguale o inferiore a due campi microscopici ad alto ingrandimento (40x) è definita come focale, quando è superiore, deve essere definita come non focale o estesa [30].

4 – Staging

Come quello clinico, lo staging patologico del carcinoma della prostata deve essere eseguito in accordo con la classificazione TNM dell' AJCC del 2002 [2].

Rispetto all'estensione clinica del tumore (cT) vi sono alcune precisazioni, per cui riportiamo per esteso le definizioni in uso.

Staging patologico del tumore (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).

Per lo Staging patologico linfonodale (pN) e quello sulle metastasi (pM) non vi sono differenze sostanziali rispetto al TNM clinico.

Nella stadiazione in campioni di prostatectomia radicale dopo esecuzione di terapia neoadiuvante alla definizione pTpNpM deve essere sempre aggiunto il prefisso "y".

Per quanto concerne lo stadio pN0, l'edizione del 2002 del TNM prevede l'ulteriore suddivisione di questo stadio in base alla presenza o meno di ITC (isolated tumor cells/cellule tumorali isolate) vale a dire la presenza nei linfonodi di singole cellule o di gruppi di cellule che siano inferiori a mm 0.2 di diametro massimo.

Queste possono essere dimostrate con metodo immunostochimico o con metodiche di biologia molecolare. Se sono presenti ITC, rivelate con indagine immunostochimica, lo stadio sarà definito pN0 (i+), mentre l'assenza sarà definita pN0(i-). Se saranno utilizzate metodiche di biologia molecolare le definizioni saranno rispettivamente pN0(mol+) e pN0(mol-).

In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata (pM1c).

■ SUDDIVISIONE IN STADI

Stadio I	T1a	NO	M0	G1
Stadio II	T1a	NO	M0	G2, G3-4
	T1b	NO	M0	ogni G
	T1c	NO	M0	ogni G
	T1	NO	M0	ogni G
Stadio III	T2	NO	M0	ogni G
	T3	NO	M0	ogni G
Stadio IV	T4	NO	M0	ogni G
	ogni T	N1	M0	ogni G
	ogni T	ogni N	M1	ogni G

5 – Margini chirurgici

La presenza di margini “positivi” per presenza di neoplasia rappresenta un significativo aumento di rischio di progressione di malattia rispetto alla presenza di margini “negativi” [33].

I margini sono considerati “negativi” se il tumore non è presente sul margine marcato con inchiostro di china. Si segnalano, invece come margini “positivi” se sono presenti cellule tumorali. La presenza di margini “positivi” non deve essere considerata come EPE. L’infiltrazione dei margini deve essere bene documentata e quantificata (preferibilmente misurata in millimetri oppure indicata come “focale” o “estesa”).

In corrispondenza della base, dove il tessuto prostatico si sfuma in maniera non sempre facilmente distinguibile con la muscolatura del collo vescicale, la definizione del margine chirurgico può risultare difficoltosa per il Patologo. Inoltre, non esiste un completo accordo sulla definizione del pT in questi casi. Secondo alcuni autori [33] si tratta di stadio pT4, mentre per altri [34] questa stadiazione deve essere riservata solo ad una massiva infiltrazione del collo vescicale.

6 – Volume del cancro

Non è stato definito un consenso per un metodo standard di determinazione del volume della neoplasia. Il volume può essere determinato con precisione da metodi stereo logici usando sia una planimetria sia un conteggio a punti basato su specifiche griglie.

Tuttavia il tempo e la fatica necessari a questo approccio sono rilevanti; ad oggi il volume tumorale pare correlare in modo netto con la ripresa sierologica ma non ha sinora mostrato, in analisi multivariate, significatività sufficiente per considerarlo fattore prognostico indipendente e modificare la sua assegnazione alla categoria II della classificazione dei fattori prognostici proposto dal College of American Pathologists. La sua valutazione deve interdersi come “facoltativa”, si raccomanda, come misura di minima, il riportare semplicemente la percentuale di tessuto prostatico interessato dalla neoplasia [35].

7 – Invasione vascolare

L’invasione vascolare deve essere obbligatoriamente descritta nel report, anche se non è chiaro se possa essere un fattore prognostico indipendente [4, 35].

8 – Invasione perineurale

L’invasione perineurale è uno dei maggiori meccanismi attraverso i quali il carcinoma della prostata si estende al di fuori della ghiandola. Un problema ancora aperto è se esistano differenze in termine di prognosi tra invasione perineurale intraprostatica ed extraprostatica [35].

9 – Differenziazione neuroendocrina

È tuttora un fattore controverso in senso prognostico tanto che rimane nella categoria III della classificazione del CAP; sinora ha mostrato di essere un parametro di maggiore interesse nelle fasi avanzate di malattia [36] ma, se si escludono situazioni inviduali, la determinazione, della cromogranina (su tessuto o circolante) deve oggi intendersi come facoltativa

3.3 PROLIFERAZIONE MICROACINARE ATIPICA (ASAP)

In circa il 2.5-5% delle agobiopsie prostatiche si osservano piccoli gruppi di acini che sono atipici e sospetti per adenocarcinoma, ma presentano atipie citologiche ed architetturali insufficienti per una diagnosi definitiva [37-38]. Questa condizione morfologica è stata indicata come ASAP (atypical small acinar proliferation/proliferazione microacinare atipica). Si tratta di una categoria diagnostica basata sulla “assoluta incertezza” riguardo alla diagnosi di adenocarcinoma che non può essere fatta, ma non può neanche essere esclusa.

Le indagini immunohistochimiche con anticorpi diretti verso marcatori delle cellule basali quali le citocheratine di alto peso molecolare (34betaE12) e la proteina nucleare p63 e verso la racemasi (AMACR/alfa-metil-acil-coenzima A racemasi) possono essere di aiuto per una diagnosi corretta.

Le citocheratine ad alto peso molecolare (34betaE12) sono presenti nelle cellule dello strato basale che sono assenti nel carcinoma.

La proteina nucleare p63 è espressa dalle cellule basali ed è assente nell’adenocarcinoma. L’AMACR è un indicatore di malignità e non è generalmente espresso nelle cellule benigne. I casi

diagnosticati come ASAP negativi per p63 e 34betaE12 e positivi per racemasi sono considerati altamente sospetti per malignità [39-42].

La probabilità che un paziente con una diagnosi di ASAP possa avere effettivamente un cancro è di circa il 40%. Pertanto, tutti i pazienti che abbiano avuto una diagnosi di ASAP devono ripetere le agobiopsie sia nella sede della diagnosi iniziale sia nelle zone adiacenti ipsilaterali e contralaterali con un campionamento ampio secondo la tecnica dei sestanti entro un periodo variabile da tre a sei mesi (**Forza delle Raccomandazioni A**) [39].

3.4 NEOPLASIA PROSTATICA INTRAEPITELIALE (PIN)

La neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN) è una lesione precancerosa costituita da una proliferazione cellulare all'interno dei dotti e degli acini della prostata.

Inizialmente sono stati considerati tre gradi di PIN, ma attualmente si considerano una PIN di basso grado corrispondente alla PIN di grado 1 ed una PIN di alto grado che raggruppa i gradi 2 e 3 [43-45].

La diagnosi di PIN di basso grado non deve essere riportata nel referto istopatologico in quanto ha una scarsa riproducibilità tra i vari osservatori [46] e comunque non sembra avere una correlazione con il rischio di cancro (**Forza delle Raccomandazioni A**) [47- 48].

La diagnosi di PIN di alto grado al contrario deve essere sempre riportata nei referti istopatologici delle agobiopsie in quanto, pur non avendo un significato prognostico la sua presenza è fortemente predittiva della successiva identificazione di carcinoma nel 27-31 % dei pazienti [49-53]. Se l'estensione della PIN di alto grado nelle biopsie sia o meno un fattore predittivo di successivo carcinoma prostatico è un dato controverso [49,52,53].

L'aspetto morfologico della PIN di alto grado (micropapillare, cribriforme) non è correlato con lo sviluppo successivo di neoplasia [49-52].

Nei pazienti con diagnosi di PIN di alto grado su agobiopsie è indicato uno stretto follow up con intervalli di tre-sei mesi per due anni ed un controllo annuale negli anni successivi.

Contrariamente ai pazienti con diagnosi di ASAP, in cui è indicata una re-biopsia entro tre-sei mesi dalla prima diagnosi, per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una re-biopsia entro un anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma [49].

BIBLIOGRAFIA

1. Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla A. Atlas of Tumor Pathology Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis. AFIP Washington D.C.; 2000.
2. Sobin LH, Wittekind C, editors. TNM classification of Malignant Tumours: International Union against Cancer. 6th Edition. New York: Wiley-Liss; 2002.
3. Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, Montironi R, Mostofi FK et al. Prostate cancer. Second International Consultation on prostate cancer, Co-Sponsored by WHO and UICC London: Plymbridge Distributors Ltd.; 2004
4. Montironi R, Mazzucchelli R, van der Kwast TH Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003; 442: 211-217.
5. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltram A, Fellegara G, Algaba F Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies *BJU Int* 2005;95:1146-1152.
6. Epstein JI, Allsbrook WC jr, Amin MB, Egevad LL, The ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1228-1242.
7. Amin MB, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; 216:20-33.
8. Boccon-Gibod L, van der Kwast TH, Montironi R, Boccon-Gibod L, Bono A Handling and pathology reporting of prostate biopsies. *Eur Urol* 2004; 46:177-181.
9. Bostwick DG, Adolfsson J, Burke HB, Damber J-E, Huland H, Pavone-Macaluso M, Waters DJ Epidemiology and statistical methods in prediction of patient outcome. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; 216:94-110.
10. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Algaba F, Scarpelli M, Mikuz G, Boccon-Gibod L. Prostate carcinoma II. Prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU Int* 2006; 97: 492.
11. Montironi R, Vela Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono VA Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. *Virchows Arch* 2006; 449: 1-13.
12. Feedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, Presti JC jr. The percentage of prostate nee-

- dle biopsy cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Cancer* 2003; 98:2344-2350.
13. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Bbaian RG. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004; 171:1093-1097.
 14. Zhou M, Epstein JI The reporting of prostate cancer on needle biopsy: prognostic an therapeutic implications and utility of diagnostic markers. *Pathology* 2003;35:472-479.
 15. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4+3 and 3+4 independent of the number of involved cores? *J Urol* 2002; 167:2440-2442.
 16. Lewis JS jr, Vollmer RT, Humphrey PA Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumour volume in a screening population. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:442-450.
 17. Epstein JI Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004;17:307-315.
 18. Srigley JR, Amin MB, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humprey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives. *Scan J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:8-19.
 19. Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE Perineural invasion and Gleason 7-10 tumours predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA<10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1087-1092.
 20. Qinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neil GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumour and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003; 97:1884-1893.
 21. Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 1999;111:223-228.
 22. Sebo TJ, Chevillie JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy an proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001;91:2196 -2204.
 23. Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, Epstein JI Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. *Urology* 1999;53:752-756.
 24. Ito K, Nakashima J, Mukai M, Asakura H, Ohigashi T, Saito S, Tachibana M, Hata J, Murai M. Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2003;70:297-302.
 25. Shariat SF, Khoddami SM, Sabooriam H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, McConnel JD, Holmes MN, Roehrborn CG. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1122-1127.
 26. Montironi R, van der Kwast T, Boccon-Gibod L, Bono AV, Boccon-Gibod L. Handling and Pathology Reporting of Radical Prostatectomy Specimens *European Urology* 2003;44:626-636.
 27. GleasonDR, Mellinger GT The "Veterans Administration Cooperative Urological research Group. Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging *J Urol* 1974;111:58-64.
 28. Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community setting *Am J Surg Pathol* 1997; 21:566-576.
 29. Mazzuchelli R, Santinelli A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol int* 2002;68:209-215.
 30. Grignon DJ, Sakr WA, Pathologic staging of prostate carcinoma. What are the issues. *Cancer* 1996;78:337-340.
 31. Bostwick DG ,Montironi R Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. *Virchows Arch* 1997;430:1-16.
 32. Sakr WA, Wheeler TM, Blute M et al. Staging and reporting of prostate cancer; sampling of the radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1996; 78:366-369.
 33. Hoedemaeker RF, Vis AN, van der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Technique* 2000;51:423-429.
 34. True LD Surgical pathology examination of prostate gland. Practice survey by American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol* 1994;102:572-579.
 35. Bostwick DG, Grignon DJ ,Hammond EH, Amin MB, Cohen M, Crawford D et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:995-1000.
 36. Berruti A, Mosca A, Tucci M, Terrone C, Torta M, Tarabuzzi R, Russo L, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM, Angeli A, Dogliotti L. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr Relat Cancer*. 2005 ;12:109-117
 37. Iczkowsky K, MacLennan GT, Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation of the prostate suspicious for malignancy in needle biopsies: Histological features and clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1489-1495.
 38. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorsi F, Rigatti P. Atypical small acinar proliferation (ASAP) on extended prostatic biopsies: predictive factors of cancer detection on repeat biopsies.

- Arch Ital Urol Androl 2005; 77:31-36.
39. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing Prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care J Urol 2006;175:820-834.
 40. Olliai B, Kahane H, Epstein JI Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate? An immunohistochemical study using high molecular weight citokeratin (clone 34betae12) antibody. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1151.
 41. Halushka M, Kahane H, Epstein JI. Negative 34betaE12 staining in a small focus of atypical glands on prostate needle biopsy a follow-up study of 332 cases. Hum Pathol 2004;35:43.
 42. Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoARacemase: a novel tumour marker over expressed in several human cancers and their precursor lesions Am J Surg Pathol 2002; 26:926-931.
 43. Bostwick DG High-grade prostatic intraepithelial neoplasia the most likely precursor of prostate cancer. Cancer 1995; 75: 1823-1826.
 44. Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. Cancer 1987;59: 788-794.
 45. Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia: Prostate 1996;29: 117-134.
 46. Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P et al: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. Am J Surg Pathol 1995;19:873.
 47. Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carroll PR. The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. Br J Urol 1995;76:355.
 48. Shepherd D, Keetch D, Humphrey PA, Smith DS, Sthal D. Repeat biopsy strategy in man with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy J Urol 1996; 156: 460.
 49. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: Risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. Am J Surg Pathol 2004; 28:629-633.
 50. Godken N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as a risk factors for detection adenocarcinoma. Current level of risk in a screening population. Urology 2005; 65: 538-542.
 51. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intra-epithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow up biopsy. Am J Surg Pathol 2001;25: 1079-1085.
 52. Mendrinos SE, Amin MB, Lim SD, Herrera CM, Srigley JR. Predictive value of pathologic parameters of high grade prostatic intra-epithelial neoplasia (HGPIN) in the initial biopsy for the subsequent detection of prostatic carcinoma (Pca) Mod Pathol 2004;171: 168A.
 53. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorsi F, Rigatti P. Monofocal and plurifocal high grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostatic biopsies: factors predicting cancer detection on extended prostatic biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. Urology 2004; 63: 1105-1110.

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 ad 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 un'alterazione palpatoria e la presenza di tumore in tale sede [1-5].

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 [6-14]. Il PSA è caratterizzato da una specificità pressochè assoluta per il tessuto prostatico. Infatti, pur essendo prodotto anche in altri distretti corporei, solo il PSA di origine prostatica raggiunge livelli ematici quantitativamente significativi. Il sovertimento 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 in forma libera che coniugato ad inibitori enzimatici, quali l'antichimotripsina e l' α -2-macroglobulina.

I metodi immunometrici di dosaggio del PSA totale comunemente in uso misurano una miscela di isoforme principalmente rappresentate dal PSA libero e quello legato all'antichimotripsina. L'architettura del singolo metodo, i diversi anticorpi utilizzati e, in particolare, le caratteristiche dello standard di riferimento utilizzato nei diversi dosaggi condizionano in parte la capacità di misurare in modo equimolare le due forme di PSA [15]. Ciò ha costituito uno dei principali motivi della variabilità dei risultati ottenuti con diversi metodi anche su uno stesso campione di sangue, aspetto evidenziato dai programmi di controllo di qualità nazionali ed internazionali e documentato dalla letteratura [16].

La disponibilità di uno standard internazionale di riferimento (WHO) ha recentemente consentito di ridurre significativamente la variabilità fra metodi [17].

Tuttavia, l'introduzione dello standard WHO comporta una sottostima sistematica dei valori di PSA rispetto ai metodi commerciali empiricamente "calibrati" verso il metodo Hybritech di riferimento, con la conseguente necessità di portare il valore soglia da 4.0 a 3.0 ng/mL [18].

Inoltre, nemmeno l'uso dello standard WHO è riuscito a risolvere completamente il problema della variabilità legata al metodo. Infatti, anche nell'ambito di metodi commerciali calibrati WHO sono state descritte significative variazioni [19].

Nel caso del dosaggio del PSA libero, nonostante vi sia la possibilità di applicare lo standard WHO, la variabilità del metodo rimane invece ancora elevata. Nella valutazione del rapporto PSA libero/PSA totale vanno pertanto considerati i metodi usati per entrambi i dosaggi (PSA libero e PSA totale) e il tipo di standardizzazione utilizzato in ciascuno [20].

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 usato per dosaggio del PSA libero e dello standard utilizzato sia per il PSA totale che per il 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, prostatite acuta, 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 -redattasi frequentemente utilizzato nel trattamento del-

l'ipertrofia prostatica benigna. Anche se, mediamente, il decremento è intorno al 50%, sono descritte ampie variazioni soggettive nell'effetto della finasteride sul PSA [21].

Considerata la prevalenza del cancro prostatico nella popolazione affetta da ipertrofia prostatica e la variabilità individuale della variazione indotta dalla finasteride, 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 è stato 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. Infatti esiste un'ampia sovrapposizione fra soggetti con neoplasia confinata all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica, che presentano spesso valori compresi fra 4 e 10 ng/ml. Per contro, circa il 20% dei pazienti con neoplasia confinata all'organo presentano valori di PSA inferiori a 3 ng/mL [22].

Una recente revisione porta a concludere che l'uso di un valore soglia positivo/negativo non ha basi scientifiche né statistiche ed è clinicamente inutile. La revisione conclude che non è oggi più "justifiable" classificare il valore del PSA come normale o anormale e che i laboratori dovrebbero eliminare dal referto ogni "artificial" valore soglia [23].

La **sensibilità** del test, utilizzando un cut-off di positività del PSA di 4 ng/ml, varia, 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 [24, 25].

Un modo proposto per migliorare la sensibilità del test è l'impiego di livelli soglia aggiustati per fascia d'età (più bassi per gli uomini più giovani): 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 6691 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 [22, 26].

L'uso di valori soglia aggiustati per fasce di età presenta però due importanti limitazioni sul piano della applicazione clinica. In primo luogo, la relazione fra età e PSA è strettamente dipendente dalla relazione fra PSA e volume della ghiandola. Infatti, diversi studi indipendenti hanno mostrato che dopo stratificazione per il volume prostatico, la relazione fra PSA ed età non è più significativa [27].

Il secondo punto riguarda i metodi di calcolo degli intervalli di riferimento per età. In genere vengono infatti usati metodi che dividono le casistiche in gruppi con intervalli di età relativamente ristretti ed all'interno di questi vengono poi calcolate le distribuzioni del PSA. Tale approccio definito "local approach" altera l'informazione disponibile che sarebbe invece correttamente analizzata usando una statistica che consideri tutti i dati assieme, tenendo conto delle caratteristiche della distribuzione degli stessi (global approach). L'impiego di statistiche basate sul "local approach" che porta ad intervalli di riferimento aggiustati per età non corretti, è peraltro pressoché universalmente usata [28].

Un altro metodo proposto 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 [29]. La PSA Velocity avrebbe la capacità di predire l'insorgenza del cancro con significativo anticipo diagnostico rispetto al superamento del valore soglia [30] e sarebbe anche un potenziale indicatore di aggressività della neoplasia e quindi di peggior prognosi [31]. Tuttavia, altre evidenze non confermano il valore diagnostico né il significato prognostico della PSA velocity [32, 33].

La ragione per cui studi diversi condotti da gruppi di ricerca autorevoli conducono a risultati ed a conclusioni diverse sulla PSA velocity è da cercare nel problema della standardizzazione. Numerose variabili possono infatti condizionare la PSA velocity; fra esse, il livello iniziale di PSA, i criteri usati per la diagnosi, il tipo di studio (associativo o classificativo), la lunghezza del periodo

di osservazione, l'intervallo fra i prelievi, la variabilità spontanea del PSA, l'algoritmo di calcolo [34-36].

Quest'approccio, ancorché molto promettente, necessita quindi di un'accurata standardizzazione prima di un possibile impiego routinario.

La **specificità** si misura su tutti i soggetti sani (senza cancro) adottando un certo cut-off di positività per il PSA. In una popolazione sana invitata di maschi italiani di età maggiore a 55 anni, il 12-15% dei soggetti ha PSA > 4 ng/ml e solo l'1-2% ha un carcinoma. Ne consegue che la specificità è dell'ordine dell'87%.

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, per ragioni ancora non del tutto chiarite, tende ad essere superiore nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna, e consentirebbe pertanto di limitare il numero di biopsie in pazienti con valori di PSA compresi tra 2.5-3.0 e 10 ng/ml (in pazienti con valori < 2.5-3.0 oppure > 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. La revisione della letteratura ha, infatti, ridimensionato il valore del rapporto PSA Libero/Totale, che manterrebbe una buona capacità discriminante (espressa da un rapporto di verosimiglianza superiore a 2) solo nei suoi valori estremi (rapporto libero/totale < al 7% nei casi con PSA totale fra 4 e 10 ng/mL), risultando quindi potenzialmente utile in una percentuale molto ridotta di pazienti [37].

Va inoltre enfatizzato che 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 [38].

Recentemente sono state studiate numerose isoforme del PSA libero, alcune delle quali mostrerebbero una elevata specificità per il carcinoma. Fra esse la più promettente sembra il [-2]proPSA che, associato al PSA Libero ed al Totale con un opportuno algoritmo, mostrerebbe una accuratezza diagnostica superiore sia al PSA totale che al rapporto Libero/Totale. Anche se i dati preliminari disponibili sono promettenti, è comunque necessario attendere studi di conferma e di validazione prima di proporre l'applicazione clinica routinaria di tale derivato [39].

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 [40].

Naturalmente l'impiego di questi metodi, pur consentendo di ridurre il numero di biopsie non necessarie in soggetti 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 [41-45]. I limiti di tale tecnica sono legati al fatto che, sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici si configurino come lesioni ipoeogene, non si può trascurare la possibile iperecogenicità di alcune forme di carcinoma della prostata e che un'elevata percentuale di carcinomi sono di aspetto isoecogeno, anche se localizzati nella parte periferica (circa il 40%) [42].

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 [45, 46], ma l'accuratezza complessiva del metodo è modesta e il suo uso clinico discutibile. Di fatto una lesione sospetta alla TRUS B-mode viene biopsiata indipendentemente dal segnale Doppler.

La frazione di tumori palpabili clinicamente sospetti ecograficamente muti è modesta, di fatto compensata dalla altrettanto non frequente evenienza di tumori non palpabili in pazienti con PSA < 4 ng/ml, ma individuati dall'ecografia; la prevalenza questi ultimi è diversa a seconda delle casistiche, ma varia dal 2,5% al 7,2%. [41, 43].

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 risulta inoltre indispensabile 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 [47-51].

Questa metodica, inoltre, trova 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) [52-55];
- nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density (PSAD) [40, 56];
- nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la visualizzazione di una eventuale lesione solida (recidiva) in loggia prostatica o in sede perianastomotica [57].

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 [58-60].

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 [55].

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 proponibile l'impiego ai fini della stadiazione [61-63].

L'utilizzo di strumenti addizionali quali la spettroscopia a risonanza magnetica e la valutazione della dinamica del Mdc aumentano la sensibilità della metodica [63].

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 [51, 64-66]. 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, anche se un unico studio controllato osserva una lieve superiorità della via transperineale quanto a sensibilità [67]. 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 [65, 66, 68] **Livello di evidenza II A.** È peraltro dimostrato che il valore predittivo positivo della biopsia è maggiore nella sede della alterazione evidenziata mediante DRE e TRUS e quindi in caso di DRE o TRUS positive nella biopsia a sestante va compresa (o aggiunta) la biopsia della alterazione DRE/TRUS.

Nel caso vi sia il sospetto clinico di estensione extracapsulare il mapping biotico può essere esteso alle vescichette seminali ed al tessuto peri-prostatico [69].

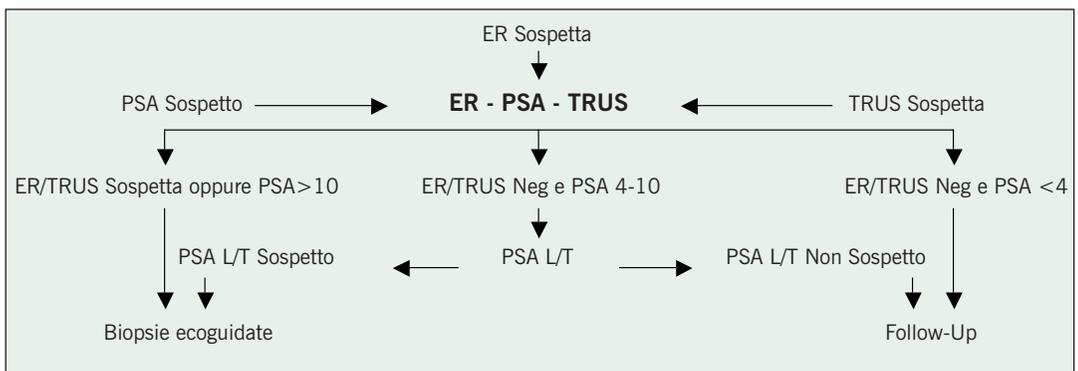
Attualmente, la biopsia prostatica viene eseguita con alcune modifiche rispetto alla tecnica a se-

stanti standard, incrementando il numero dei prelievi e delle zone prostatiche interessate campionate. Tale campionamento viene eseguito incrementando il numero dei prelievi sia lateralmente che medialmente verso l'apice. I migliori risultati nella diagnosi di carcinoma prostatico si ottengono utilizzando uno schema bioptico che includa fino a 10- 12 prelievi [69-71]. Di fatto, peraltro, non esiste evidenza scientifica che dimostri che l'incremento di diagnosi di carcinoma ascrivibile all'aumento dei campionamenti si traduca in un vantaggio per il paziente: non è dimostrato infatti che prelevare sistematicamente più di 6 biopsie abbia un impatto prognostico migliore rispetto al monitoraggio del PSA nel tempo dopo biopsia a sestante negativa, con eventuale diagnosi differita del carcinoma non diagnosticato alla prima biopsia. Di contro, è molto verosimile che una buona parte dei carcinomi aggiuntivi diagnosticati incrementando il numero di biopsie sia di fatto non aggressivo, verosimilmente sovra diagnosticato.

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 ulteriori approfondimenti. Per valori compresi tra 2,5 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, la correzione per volume (densità) e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità d'incremento del PSA (PSA velocity) [65,66]. 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) [71];
- in caso di biopsia digitoguidata negativa e di biopsia ecoguidata solo su lesioni ecografiche sospette, eseguendo un mappaggio ecoguidato a sestanti [72];
- in caso di aumento importante, sopra i 20 ng/ml, del PSA (in questo caso sarà necessario includere anche la zona di transizione) [73];
- in caso di valori di PSA compresi tra 2,5 e 10 ng/ml, il paziente può essere seguito nel tempo monitorando la "velocità" del PSA, ripetendo la biopsia sulla base di questo parametro [74];
- in caso di reperto istologico di ASAP, nel qual caso è indicata una re-biopsia entro tre-sei mesi dalla prima diagnosi; per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una re-biopsia entro un anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma [69, 75-77].

4.5 ALGORITMO DIAGNOSTICO



Legenda: E.R. = Esplorazione rettale
 PSA = Antigene Prostatico Specifico
 TRUS = Ecografia trans-rettale (Trans-Rectal Ultra Sound)

Valore sospetto del PSA = valore che per età, storia clinica, rapporto PSA libero/totale, velocity può essere associato ad un rischio aumentato di neoplasia prostatica (nei soggetti più giovani il limite di 4 ng/ml può essere abbassato a 2,5 ng/ml).

BIBLIOGRAFIA

1. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP et al. Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol*, 1994; 152: 1506-1509.
2. 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.
3. Phillips TH, Thompson IM. Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*, 1991; 18: 459-465.
4. 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: 2949-2958.
5. American Cancer Society. 1989 survey of physicians' attitudes and practices in early cancer detection. *Cancer*, 1990; 40:79-86.
6. Brawer MK. Prostate-specific antigen: Current status. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 264- 281.
7. Polascik TJ, Oesterling J.E., Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery- What we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306.
8. Bunting PS. A guide to the interpretation of Serum Prostate Specific Antigen levels *Clin Biochem* 1995; 28: 221-224.
9. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-Specific Antigen: critical issues for the practicing physician. *Mayo Clin Proc* 1994, 69: 59-68.
10. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-Specific Antigen: concept for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 69-79.
11. 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 pathological stage in men with localized prostate cancer *J. Urol* 1993; 150: 110-114.
12. Makarov DV, Carter HB. The Discovery of Prostate Specific Antigen as a Biomarker for the Early Detection of Adenocarcinoma of the Prostate. *J Urology*. 176, 2383-2385, 2006.
13. De Angelis G, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Shamel LB, Semjonow A. Twenty Years of PSA: From Prostate Antigen to Tumor Marker. *Rev Urol*. 2007;9(3):113-123.
14. Thompson IM, Ankerst DP. Prostate-specific antigen in the early detection of prostate cancer. *CMAJ* 2007;176(13):1853-8.
15. Stamey TA. Second Stanford Conference on International standardization of Prostate- Specific Antigen immunoassays: Stanford, September 1-2, 1994. *Urology* 1995; 45: 173-184.
16. Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, Schmid HP, Brandt B, Hertle L. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU International* 86, 590-597, 2000.
17. Stephan C, Kahrs AM, Klotzek S, Reiche J, Muller C, Lein M, Deger S, Miller K, Ju K. Toward metrological traceability in the determination of PSA: calibrating Beckman Coulter Hybritech Access PSA assays to WHO standards compared with the traditional Hybritech standards. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(5):623-629 2008.
18. Stephan C, Bangma C, Vignati G, Bartsch G, Lein M, Jung K, Philippe M, Semjonow A, Catalona WJ. 20-25% lower concentrations of total and free prostate-specific antigen (PSA) after calibration of PSA assays to the WHO reference materials – analysis of 1098 patients in four centers. *Int J Biol Markers* 2009; 24: 65 – 69).
19. Stephan C, Kramer K, Meyer H-A, Kristiansen G, Ziemer S, Deger S, Lein M, Loening SA, Jung K. Different prostate-specific antigen assays give different results on the same blood sample: an obstacle to recommending uniform limits for prostate biopsies. *BJU International* 99,1427-143, 2007.
20. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr C, Loening SA, Jung K. Interchangeability of Measurements of Total and Free Prostate-Specific Antigen in Serum with 5 Frequently Used Assay Combinations: An Update. *Clinical Chemistry* 52:159-64 (2006).
21. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):627-36.
22. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Parnes HL, Minasian L, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng/mL. *N Engl J Med* 350:2239-46, 2004.
23. Jones JS. Prostate Cancer: Are We Over-Diagnosing or Under-Thinking? *Eur Urol* 2008; 53,10-12).
24. Richardson TD, Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24:339-351.
25. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen S.J., et al. Influence of patient age on the serum PSA concentration: An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 671-680.
26. Punglia RS, D'Amico AV, Catalona WJ, Roehl KA, Kuntz KM. Effect of verification bias on screening for prostate cancer by measurement of prostate-specific antigen. *N Engl J Med*. 2003; 348: 335-342.
27. Bosch JL, Hop WC, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH, Prostate specific antigen in a community-based sample of men without prostate cancer: correlations with prostate volume, age, body mass index, and symptoms of prostatism. *Prostate* 1995;25:241-249.
28. CP Price, J Allard, G Davies, A Dawnay, MJ Duffy, M France, G Mandarino, AM Ward, B Patel, P Sibley and C Sturgeon. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 188-216.

29. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with or without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 212-219.
30. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G, Bartsch G, Horninger W. Large-Scale Study of Clinical Impact of PSA Velocity: Long-Term PSA Kinetics as Method of Differentiating Men with from Those without Prostate Cancer. *Urology* 69:134–138, 2007.
31. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of Life-Threatening Prostate Cancer With PSA Velocity During a Window of Curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521–27.
32. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol.* 2006 Mar;49(3):460-5.
33. Wolters T, Roobol M.J., C.H. Bangma, F.H. Schroder. Is PSA Velocity Selective for Clinically Significant Prostate Cancer in Screening? *European Urology*, March 11, 2008.
34. Etzioni RD, Ankerst DP, Weiss NS, Inoue LYT, Thompson IM. Is Prostate-Specific Antigen Velocity Useful in Early Detection of Prostate Cancer? A Critical Appraisal of the Evidence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 1510 – 5.
35. Soletormos G, Semjonow A, Sibley PEC, Lamerz R, Per H Petersen, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid H-P, Van Poppel H. On behalf of the European Group on Tumour Markers. Biological variation of total PSA: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clinical Chemistry* 51: 1342–1351 (2005).
36. Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G, Gavin A, Keane PF. Methods of Calculating Prostate-Specific Antigen Velocity. *Eur Urol* 52, 1044–1051, 2007.
37. Lee R, Localio AR, Armstrong K, Malkowicz SB, Schwartz JS and the Free PSA Study Group. A Meta-analysis of the Performance Characteristics of the Free Prostate-Specific Antigen Test. *Urology* 67:762-768, 2006.
38. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 2017-2023, discussion 2023-2024.
39. Sokoll J, Wang Y, Feng Z, Kagan J, Partin AW, Sanda MG, Thompson IM, Chan DW. [-2]Proenzyme Prostate Specific Antigen for Prostate Cancer Detection: A National CancerInstitute Early Detection Research Network Validation Study. *J Urol.* 180, 539-543, 2008.
40. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
41. Tzai ATS, Lin YSN, Yen YC, Chow NH. The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. *Eur Urol*, 1995; 27: 142-145
42. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J. Urol*, 1994; 152: 1520-1525.
43. Shapiro A, Lebensart PD, Pode D, Bloom RA,. The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate. *Br J Radiol*, 1994; 67: 668-671.
44. Saalomon C, Flisak ME, Olson MC, Dudiak CM et al. Radical prostatectomy: transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. *Radiology*, 1993; 189: 713-719.
45. Kravchick S, Cytron S, Peled R, Altshuler A, Ben-Dor. Using grey-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer. *Urology*, 2003 May; 61(5): 977-981.
46. Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H, Barsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler target biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002; 167: 1648-1652.
47. 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: 277-279.
48. 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.
49. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Transrectal ultrasound imaging and ultrasound guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage carcinoma of prostate. *J Urol* 1992; 147: 864-869.
50. 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: 41-42.
51. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH. Prostate cancer detection in a clinical urological practise by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*, 1990; 143: 1146-1154.
52. Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Holtz PM. Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with pathologic correlation. *Radiology*, 1991; 178: 791-795.
53. 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.
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- 626.
55. 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.
56. Terris MK, Stamey TA. Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol*, 1991; 145: 984-987.
57. Kapoor D, Wasserman NF, Zhang G, Reddy P. Value of transrectal ultrasound in identifying local disease after radical prostatectomy. *Urology*, 1993; 41: 594-597.

58. Engeler CE, Wassermann NF, Zhang G. Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. *Urology*, 1992; 40: 346-350.
59. 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.
60. Levran 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.
61. Milestone BN, Seidmon EJ. Endorectal coil magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Semin Urol*, 1995; 13: 113-121.
62. 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.
63. Trabulsi EJ, Merriam WG, Gomella LG. New imaging techniques in prostate cancer. 1: *Curr Urol Rep*. 2006; 7: 175-180.
64. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS. Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J Urol* 1994; 151: 1571-1576.
65. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA et al. Localized prostate cancer: Relationship of tumour volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*, 1993; 71: 933-938.
66. Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45: 2-12.
67. Vis NA, Boerma MO, Ciatto S, Hedemaeker RF, Schroueder FH, van der Kwast T. Detection of prostate cancer: a comparative study of the diagnostic efficacy of sextant transrectal versus sextant transperineal biopsy. *Urology* 56;617-621,2000.
68. Hammerer P, and Haland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994; 151: 99-102.
69. 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: 1571-1576.
70. 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: 71-75.
71. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002; 168: 500-503.
72. Lippman HR, Ghiatas AA, Sarosdy MF. Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after digital directed prostate biopsy. *J Urol* 1992; 147: 827-829.
73. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152: 1163-1167.
74. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronskki P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1, 2, 3 and 4; when should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679-1683.
75. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 1991; 38: 103-108.
76. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The diagnosis of high - grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsies. *Mod. Path.*, 1995; 8:73A.
77. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing Prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care *J Urol* 2006;175:820-834.

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, riservando radio e ormonoterapia ai pazienti con malattia più avanzata o con problematiche età correlate e comorbidità che sconsigliano un approccio chirurgico.

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 bo-

bina endorettale. I linfonodi pelvici (N) vengono studiati con la TC, 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% [1, 2].

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 vescicole seminali e di presenza di malattia metastatica linfonodale o a distanza [3-5].

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 biopsico, tanto più alta è la probabilità di estensione extracapsulare della neoplasia [6, 7].

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 [8, 9].

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 descritti, 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 [10].

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) ed in una riduzione della morbilità [11].

Al contrario, l'esecuzione della linfadenectomia nei pazienti a rischio elevato, permetterebbe di individuare quei pazienti che, avendo linfonodi negativi, possono essere sottoposti a terapia curativa [12].

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 ed il volume del tumore, basando su questi le successive decisioni terapeutiche [10, 13, 14] **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 prosta-

tico 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 [15].

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. [16-18].

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 l'estrinsecazione di malattia anche a livello delle vescicole seminali. I limiti attuali sono l'alto costo di questa apparecchiatura ed 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 [19-21].

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 ed RMN andrebbero riservate solo a queste categorie di pazienti [20, 21] **Livello di evidenza III B.**

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 biptico, numero di biopsie positive e percentuale di neoplasia presente nel singolo campione biptico, 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% [8, 10].

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 ovvero 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 con fasci esterni e brachiterapia. Utilizzando questi modelli, i pazienti possono essere stratificati in gruppi a basso, medio ed alto rischio di progressione ed essere in tal modo selezionati per il trattamento più adeguato

Livello di evidenza III B.

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 [22-24].

I dubbi interpretativi di questa metodica devono essere ulteriormente valutati con radiografie mirate o meglio con RNM, TC o in casi selezionati 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 20 ng/ml. [22, 23] 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.

Livello di evidenza III B.

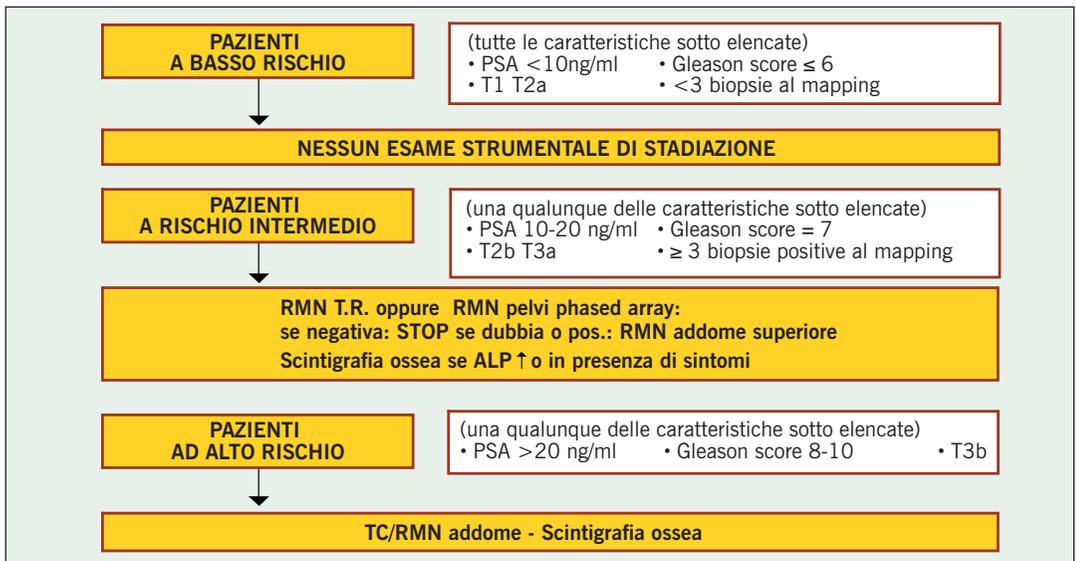
5.5.5. Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)

Numerosi sono gli studi che negli ultimi anni hanno preso in considerazione l'utilizzo della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) quale indagine di significato diagnostico, stadiativo e ristadiativo nella patologia prostatica, segno dell'interesse verso una metodica dalle indubbie potenzialità (e questo vale soprattutto per la PET-colina, che sembrerebbe più sensibile e specifica della PET- FDG), ma che tuttavia ad oggi manca ancora di un preciso ruolo e di una definitiva collocazione fra le diverse tecniche di imaging.

Se da un lato infatti tale metodica si è dimostrata poco efficace nella valutazione iniziale del coinvolgimento linfonodale di malattia, specie in termini di identificazione delle micro metastasi, anche in relazione ai possibili falsi negativi derivanti dalla presenza della prostata in sede, e non sembra aggiungere nulla rispetto alla scintigrafia ossea nell'evidenziazione delle metastasi ossee, dall'altro sembrerebbe più utile delle altre tecniche di imaging nella localizzazione di eventuali recidive dopo un trattamento primario, soprattutto quando accoppiata alla TC.

Pertanto, anche in considerazione dei dubbi che permangono circa alcuni aspetti pratici relativi alla metodica, in primis sui livelli minimi di PSA necessari perchè l'indagine possa avere un sufficiente valore predittivo, i dati disponibili ad oggi non consentono ancora di inserire la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) nell'algoritmo diagnostico o stadiativo, se non in posizione complementare rispetto alle altre tecniche di indagine [25-32] **Livello di evidenza III C.**

5.6. ALGORITMO STADIATIVO



BIBLIOGRAFIA

1. 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: 1228-1234.
2. Bostwich DG, Myers RP, Oesterling J.E. Staging of prostate cancer. *Semin Surg Oncol* 1994; 10:60-72.
3. 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.
4. Huncharek M, Muscat J, Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Invest* 1995; 13: 31-35
5. 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.
6. Ravery V, Schmid HP, Toubblanc M, Boccon-Gibod L. Is the percentage of cancer in biopsy cores predictive of extra capsular disease in T1-T2 prostate cancer? *Cancer*, 1966; 78:1079-1084.
7. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percentage of core positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumour stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 200; 163: 174-178.
8. 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);1445-1451.
9. Haese A, Epstein JL, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy based pathological algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002, 95: 1016-1021
10. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JL, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology*, 2001; 58: 843-848.
11. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Van Poppel H, Schmid H-P, Wolff JM, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2006.
12. 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: 1392-1396.
13. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomograms for prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:168-172.
14. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1998; 280: 969-974.
15. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S. Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *BR J Urol* 1994; 73: 65-69.
16. 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.
17. 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.
18. Levran 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.
19. Heenan SD. Magnetic Resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 282-288.
20. Seema S, Sonnand 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.
21. 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.
22. Kemp Pm, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997; 79: 611-614.
23. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1443-1446.
24. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ, Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with Adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999; 35:223-227.
25. Salminen E, Hogg A., Binns D, Frydenberg M, Hicks R. Investigations with FDG-PET scanning in prostate cancer show limited value for clinical practice. *Acta Oncol* 2002; 41: 425-429.
26. 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; 92: 24-27.
27. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int.* 2003;70: 311-315.
28. 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]cholinepositron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol.* 2003; 169: 1337-1340.

29. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, Möller P, Wiegel T, Kuefer R, Gschwend JE. Evaluation of [¹¹C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):786-93.
30. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyák T, Hany TF. Evaluation of [(¹⁸F)-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Feb;35(2):253-63. Epub 2007 Oct 10.
31. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M, Krause BJ. [(¹¹C)Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol.* 2008 Aug;35(6):689-95.
32. Hricak H, Choyke PL, Eberhardt SC, Leibel SA, Scardino PT. Imaging prostate cancer: a multidisciplinary perspective. *Radiology.* 2007 Apr;243(1):28-53.

6. TERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO

Il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, a seconda della estensione anatomica e della aggressività della malattia, ma anche della speranza di vita del paziente e della presenza di situazioni di comorbidità che possono costituire un rischio di morte superiore a quello rappresentato dalla stessa neoplasia prostatica. Non bisogna, infatti, trascurare il fatto 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 [1]. Nei pazienti con malattia apparentemente confinata alla prostata, l'obiettivo del trattamento è la guarigione, anche se vale tutt'oggi per questi pazienti 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 può giustificare ancora oggi la scelta di una politica di vigile attesa (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) [1-4].

Nell'ottica di selezionare tra i pazienti con malattia iniziale quelli destinati ad una progressione di malattia da quelli portatori di malattia indolente, inviando precocemente i primi ad un trattamento con intento radicale, si pone anche la politica della sorveglianza attiva (Active Surveillance: AS), pratica oggi presa in considerazione per le stesse presentazioni sopra indicate per la vigile attesa (che tendono a coincidere con la definizione di malattia a basso rischio), senza la specifica della aspettativa di vita: tuttavia, l'assenza di esperienze cliniche controllate e di un consenso validato riguardo i criteri per l'arruolamento e l'uscita da un programma di AS, fanno sì che tale scelta sia allo stato dell'arte da considerarsi di fatto in fase di sperimentazione e sviluppo clinici. Se infatti esistono evidenze che ben ponderati programmi di AS siano in grado di evitare un sovra-trattamento in una frazione significativa di pazienti con neoplasia prostatica localizzata, la capacità di identificare con gli strumenti clinici e biologici standard attualmente disponibili i pazienti con carcinoma prostatico non significativo sono ancora non sufficientemente accurati.

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 ad erogare il trattamento e sulle facilities di tipo tecnico (valutazione indispensabile nel caso di trattamenti come la radioterapia esterna o la brachiterapia) e sulle risorse disponibili. In questo capitolo sono accennate alcune tecniche innovative 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 multimodali 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 nei pazienti 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 dilazionando l'eventuale trattamento alla comparsa di sintomi disturbanti, anche se i risultati di alcuni studi sembrerebbero in ogni modo avvantaggiare il trattamento immediato anche di questi pazienti [5, 6]. 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 [7]. 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. La tecnica laparoscopica è praticata in alcuni Centri di Eccellenza, ma a parte pubblicazioni monoistituzionali sul tasso di complicanze postoperatorie, non sono ancora presenti in letteratura dati a lungo termine in termini di efficacia e sopravvivenza [8-10].

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% [11].

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% [12, 13].

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%) [11, 13].

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 ana-

tomico sviluppato da Walsh nella asportazione radicale della prostata ha consentito di ridurre l'incidenza della incontinenza urinaria postoperatoria [14-17].

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 della incontinenza totale varia dallo 0 al 12,5% [14-17].

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 nervesparing mono o bilaterale [14-17].

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 neuro vascolari 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 ed anatomo-patologici della neoplasia.

Peraltro l'efficacia della terapia chirurgica è stata dimostrata di recente sia attraverso studi di tipo osservazionale che in uno studio di tipo prospettico randomizzato. Nella survey del Registro SEER negli USA Lu-Yao e coll. hanno confrontato le figure di sopravvivenza dei pazienti trattati con chirurgia radicale ovvero con radioterapia esterna ovvero inizialmente sottoposti a watchful waiting e a trattamento differito a progressione di malattia [2, 6].

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 particolare modo al trattamento chirurgico, per i pazienti con tumori meno differenziati e con maggiore speranza di vita.

Di recente è stato pubblicato l'aggiornamento dell'unico studio che ha confrontato in maniera prospettica la prostatectomia radicale con il watchful waiting. Questo studio avvalorava quanto emerso dagli studi osservazionali di Lu-Yao. Infatti, i dati emersi dopo 10 anni di follow-up, dimostrano un sicuro vantaggio in termini di sopravvivenza globale, cancro-specifica e riduzione del rischio di progressione locale e di localizzazioni a distanza a favore dei pazienti trattati con chirurgia [5, 18].

Alla luce di tali evidenze, non esiste ragione per procrastinare l'intervento chirurgico nei pazienti in cui questo tipo di trattamento sia indicato, se la speranza di vita è adeguata e se non esistono gravi co-morbidità e comunque controindicazioni di tipo chirurgico. **Livello di evidenza I A.**

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 [1, 3, 19, 20].

Aspetti anatomico-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 [21,22] **Livello di evidenza IV D**

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 [3, 20, 21].

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

La prostatectomia radicale può quindi essere proposta per neoplasie in stadio T1b e in quelle T1a scarsamente differenziate, in pazienti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni.

Stadio T1c

I tumori diagnosticati per il riscontro casuale di un 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 preferibile al watchful waiting in questo stadio, anche se, in alcuni casi selezionati, un follow-up attento potrebbe essere un approccio ragionevole [3, 20, 21].

Stadio T2

Il 35-55% dei tumori in stadio T2a ed 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 [3] **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, infatti, un rischio consistente di penetrazione della capsula prostatica (75%), infiltrazione delle vescicole seminali (25%) e di margini positivi dopo chirurgia (< 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 in ogni modo 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 controverso per la maggiore possibilità di morbidità e di recidiva locale, dopo questo intervento e per la mancanza di dati sicuri su un positivo impatto sulla sopravvivenza **Livello di evidenza III C.**

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 patologico T3a possono giovare di un trattamento chirurgico radicale [3, 25, 26].

Il problema è quindi quello di selezionare preoperatoriamente i pazienti senza coinvolgimento lin-

fonodale 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% [26].

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 d'invasione microscopica di un numero ridotto di linfonodi [27]

Livello di evidenza III B.

6.2 TERAPIA RADIANTE

6.2.1 Tecniche di radiazione

Radioterapia con fasci esterni

La radioterapia con fasci esterni per il trattamento del tumore prostatico rappresenta una scelta terapeutica con finalità curative. Già negli anni '60 gli studi di Del Regato su pazienti trattati con telecobaltoterapia dimostravano la possibilità di "guarire" il cancro prostatico con la radioterapia, anche nelle forme allora definite "inoperabili" (con importante sconfinamento extracapsulare). Negli anni successivi l'evoluzione tecnologica e una maggiore conoscenza della biologia del tumore ha permesso di ottenere un miglioramento sul controllo locale della malattia e quindi un aumento della sopravvivenza globale. La disponibilità di sistemi computerizzati basati sulla TC sia per la pianificazione terapeutica, 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 [28, 29].

La radioterapia con intensità modulata (IMRT), fornisce un'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. Attualmente però non esistono dei trials randomizzati che dimostrino un vantaggio in termini di sopravvivenza e ricaduta di malattia, ma solo una riduzione degli effetti collaterali acuti. L'utilizzo degli IMRT permette inoltre l'irradiazione dei linfonodi pelvici e della prostata senza aumentare la dose agli organi confinanti. Pertanto questa tecnica è da preferirsi quando il volume di trattamento deve interessare anche le stazioni linfonodali. 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) [30, 31]. Le esperienze cliniche che hanno utilizzato dosi superiori a quelle "convenzionali" (> 70 Gy) riportano in alcuni sottogruppi di pazienti un incremento significativo nel controllo di malattia e fino al 30% di aumento nel controllo biochimico di PSA a 5 anni. Recentemente poi i risultati di studi con lungo follow-up sulla dose escalation iniziano ad evidenziare anche un miglioramento del periodo libero da metastasi a distanza.

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 ecografica e fluoroscopica. Gli isotopi inseriti sono lo Iodio¹²⁵ o il Palladio¹⁰³, sigillati in capsule di titanio [32-34].

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) [34].

6.2.2 Tossicità

La radioterapia radicale del cancro prostatico può causare cistite e proctite acuta, per lo più reversibili; cistite e proctite cronica sono osservate meno frequentemente. La loro incidenza complessiva dopo radioterapia non conformazionale è dell'ordine del 30-35% e quella delle complicazioni clinicamente più rilevanti del 3-5 %; questi valori aumentano con l'impiego di dosi più elevate (>70 Gy) e di volumi di trattamento più ampi (inclusione dei linfonodi pelvici nel volume trattato). L'impiego della radioterapia conformazionale (oggi praticata routinariamente nei Centri italiani per questi pazienti) riduce significativamente il tasso di complicazioni, soprattutto nei pazienti trattati con dosi > 70 Gy.

Le complicazioni tardive compaiono 6 mesi od oltre il termine della radioterapia. Riferendosi ad 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 ed 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 **Livello di evidenza III** [35-38].

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 [3].

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 **Livello di evidenza III B**.

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 [2, 6, 35].

Esistono ormai numerosi studi randomizzati che hanno evidenziato il vantaggio di alte dosi di radioterapia nella cura del tumore prostatico localizzato, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti. Il raggiungimento di queste dosi escalation è ottenibile mediante tecniche conformazionali tridimensionali (3-D RT) o con modulazione d'intensità (IMRT) [39] (vedi Tabella I).

In conclusione, vi è una evidenza che quando si impiega la radioterapia radicale, specie senza associazione con l'ormonoterapia, le tecniche di conformazione associate all'uso di dosi > 70 Gy sono più efficaci, nei pazienti con PSA > 10, pur non essendo disponibili prove da studi randomizzati di un miglioramento dell' overall survival; l'evidenza è assai più debole per le forme più favorevoli (PSA < 10). È in corso lo studio RTOG 01-26 che confronta 70.2 Gy vs 79.2 Gy per gli stadi cT1b-T2b con Gleason 2-6 e PSA tra 10-20 oppure Gleason 7 e PSA <15. Per quanto riguarda il volume di irradiazione, convenzionalmente il trattamento viene concentrato sul volume prostatico. Il ruolo della irradiazione dei linfonodi pelvi a scopo adiuvante rimane ancora un problema controverso. Solo lo studio dell' RTOG 94-13, sembrerebbe fornire supporto sull'irradiazione anche dei linfonodi pelvici, nel sottogruppo di pazienti definiti ad alto rischio, in associazione alla somministrazione della terapia androgeno-deprivativa per due mesi prima e concomitantemente alla radioterapia [48]. Tale lavoro ha evidenziato un prolungamento della sopravvivenza libera da malattia anche se non sembrerebbe influire sulla sopravvivenza globale.

Livello di Evidenza II C.

Brachiterapia

Al momento vengono riportati in letteratura solo i risultati di studi monoistituzionali, con criteri di selezione dei pazienti simili, ma non identici nelle diverse serie [32-34]. I pazienti candidabili a questo trattamento dovranno essere T1b -T2a , NO, MO, Gleason < 6, con volume prostatico < 50ml e senza precedenti TURP **Livello di evidenza II B**.

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 sovradossaggio dopo Radioterapia con fasci esterni 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

TABELLA 1.

STUDI	LIVELLI DI DOSE	CONTROLLO PSA	GRUPPI DI RISCHIO*
MSKCC [40]	81 Gy vs 75.6 Gy vs 70.5 Gy	75% vs 73% vs 43% 53% vs 50% vs 30% A 10 anni	Intermedi Sfavorevoli
MD Anderson Cancer Center [41]	70 Gy vs 78 Gy	59% vs 78 % a 10 anni 39% vs 78%	Tutti i gruppi PSA >10
Fox Chase Cancer Center [42], 43, 44	<70 Gy vs 70-74.9 vs 75-79.9 vs >80 Gy	60% vs 68% vs 76% vs 84% A 5 anni	Tutti i gruppi
Massachusetts e Harvard trial [45]	70.2 Gy vs 79.2 Gy	61.4% vs 80.4% A 5 anni	Favorevoli
Dutch Trial [46] 47 68	Gy vs 78 Gy	47% vs 54% A 7 anni	Tutti i gruppi
* Classificazione dei livelli di rischio [3] • Favorevoli: T1-T2, Gleason ≤ 6, PSA ≤ 10 • Intermedi: T1, T2, PSA >10 e Gleason ≤ 6 o PSA ≤10, Gleason > 6 o T3 • Sfavorevoli: T1-T3, PSA >10, Gleason > 7			

(8-14%) [32]. Queste casistiche risultano legate e subordinate allo skill professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento e alle facilities di tipo tecnico presenti in centri di alta specializzazione. Come in altre tecniche specialistiche, è dimostrato inoltre che, anche nelle singole istituzioni esiste una curva di apprendimento, cioè un progressivo miglioramento dell'outcome dei pazienti trattati all'accrescersi della casistica [33].

Gli effetti collaterali più importanti sono legati all'uretra prostatica e al bulbo penieno. L'incidenza di sintomi irritativi ostruttivi è molto elevata nei primi 6 mesi dall'impianto e la cateterizzazione temporanea è necessaria nel 5-30% dei casi. La stenosi uretrale può comparire tardivamente nel 5-7%. Il deficit erettile si manifesta dopo 3-6 anni dall'impianto e interessa circa il 50 % dei pazienti. Fattori predisponenti risultano essere l'età e la dose ricevuta dal bulbo.

Radioterapia postoperatoria

I risultati dello studio randomizzato EORTC 22911 pubblicati nel 2005 hanno dimostrato, negli stadi pT3a e pT3b o nei pazienti con margini positivi, un vantaggio statisticamente significativo in termini di progression free survival biochimico e clinico con un trattamento radioterapico immediato adiuvante (74% vs 52% e 85% vs 75% a 5 anni, rispettivamente) [49, 50]. Successivamente la revisione centralizzata degli esami istologici ha sottolineato l'importanza dei margini positivi come fattore prognostico per la valutazione della radioterapia adiuvante [51].

Questo dato è anche confermato dallo studio randomizzato del Southwest Oncology Group [52], dove il gruppo dopo radioterapia riportava un periodo libero da ricaduta biochimica a 5 anni pari al 72% vs 43% per i pazienti in osservazione. La tossicità riportata in questo ultimo studio era più frequente nel gruppo irradiato contro i pazienti avviati a wait and see: 23.8% vs 11.9%. Entrambi gli studi non dimostrano un miglioramento della sopravvivenza globale ed è quindi necessario un follow-up maggiore.

Nello studio EORTC la tossicità di Grado 2 o superiore è risultata più frequente nei pazienti trattati con radioterapia postoperatoria, ma gli effetti collaterali gravi (Grado 3 ed oltre) sono stati rari in entrambi i gruppi (2.6 % e 4.6 %).

Lo studio SWOG riporta una tossicità genitourinaria nel 17,8% dei pazienti ed incontinenza nel 6.3%, rispetto al 9.5 % e 2.9% nel gruppo di controllo. La tossicità rettale è stata descritta solo nel 3.3 % dei pazienti.

Pertanto l'irradiazione della loggia prostatica è raccomandata nei pazienti con stadio patologico pT3N0M0 o con margini positivi. **Livello di evidenza II B.**

La radioterapia di salvataggio dopo prostatectomia per risalita del PSA (vedi paragrafo 6.3: terapia delle recidive biochimiche) è consigliata solo per pazienti con fattori prognostici favorevoli: PSA < 10ng/ml, doubling time >10 mesi, Gleason <7, e valori di PSA prima di iniziare il trattamento radioterapico <1 ng/ml [53] **Livello di evidenza II B.**

Radioterapia palliativa – Terapia radiometabolica

La radioterapia (con fasci esterni o radiometabolica) è un importante strumento di controllo dei sintomi e per la palliazione delle metastasi ossee da cancro prostatico.

Possono essere usati con sicurezza schemi di trattamento ipofrazionati (che cioè suddividono la dose totale in un numero limitato di frazioni) , che hanno il vantaggio di ridurre gli accessi in ospedale o la durata del ricovero.

Una recente review della Cochrane Library ha preso in considerazione 11 studi che hanno confrontato l'ipofrazionamento con frazione singola vs il frazionamento standard con finalità palliative sull'osso. È stata dimostrata un'eguale efficacia sulla palliazione a breve termine del sintomo, ma nel medio e lungo termine un significativo numero di ritrattamenti (26% vs 7.4%) e una differenza statisticamente significativa negli eventi scheletrici (3% vs 1.6%) tra i pazienti trattati con ipofrazionamento e quelli trattati con schedula classica [54]. Pertanto, nei pazienti con speranza di vita adeguata, è preferibile non utilizzare trattamenti in frazione singola **Livello di evidenza I A.** La scelta del tipo di trattamento rimane perciò legata alle facilities tecniche e alla valutazione prognostica sul singolo paziente.

L'uso di radioisotopi, come lo Stronzio 89 o il Samario 153, hanno dimostrato buona efficacia come trattamento palliativo in pazienti con metastasi osteoblastiche e vengono talora preferiti nei pazienti con metastasi multiple. Lo Stronzio, quando somministrato da solo, ha diminuito il dolore osseo nell'80% dei pazienti [55]. Quando impiegato come aggiunta alla radioterapia esterna si è evidenziata una progressione di malattia più lenta, con riduzione della necessità di analgesici [56] **Livello di evidenza II A.** Il Samario ha dimostrato la sua efficacia in un trial randomizzato verso placebo, riducendo il consumo di analgesici e oppiacei [57].

6.2.4 Algoritmo radioterapico

TERAPIA RADIANTE DEFINITIVA

INDICAZIONI

- T1, T2a** → RT esterna conformazionale
→ Brachiterapia per volumi prostatici >15-20 mg e <60 mg, no precedente TURP
- T2b, T2c, T3, T4** -----> RT esterna conformazionale

VOLUMI

- T1, T2** -----> Prostata ± vescichette seminali
(A seconda della estensione di malattia, del Gleason score e del PSA)

Esistono diversi nomogrammi per la definizione del rischio di invasione delle vescichette e sono egualmente giustificabili più scelte tecniche.

- T3, T4** -----> Prostata + vescichette seminali

DOSI

- T1-T2** (favorevoli): ≥70 Gy
T2 (sfavorevoli), **T3, T4**: ≥74 Gy (Per dosi superiori a 76 Gy si consiglia la tecnica IMRT)

FRAZIONAMENTO 2 Gy/fr

RADIOTERAPIA POSTOPERATORIA

INDICAZIONI

- pT3a, pT3b, 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; recidiva macroscopica** -----> RT esterna

VOLUMI

loggia prostatica

DOSI

almeno 66 Gy + sovradosaggio (almeno 4 Gy) su sedi di malattia evidenti

FRAZIONAMENTO 2 Gy/fr

RADIOTERAPIA PER MALATTIA METASTATICA

INDICAZIONI

- Metastasi ossee → RT esterna
→ RT metabolica (ev. associata a RT esterna)

VOLUMI

–

DOSI/FRAZIONAMENTO 30 Gy/10 fr
16 Gy/2 fr sulle sedi sintomatiche

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.

Ricaduta locale di malattia

I pazienti che mostrino esclusivamente una ricaduta a livello locale dopo chirurgia radicale possono beneficiare di un trattamento radioterapico sulla loggia prostatica [52, 58, 59]

Livello di evidenza II B.

I pazienti che mostrano una ricaduta locale dopo radioterapia, invece, sono in genere avviati ad un trattamento ormonoterapico sistemico, anche se non è provato un suo vantaggio in termini di sopravvivenza, considerato che solo nel 10% di tali pazienti è ipotizzabile una progressione solo a livello locale [59]. 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 **Livello di evidenza III B.**

L'HIFU (High-intensity focused ultrasound) consiste in trattamento che induce un danno meccanico e termico attraverso onde ad alta intensità. I dati in letteratura sono limitati e spuri. Ad oggi viene ritenuto un trattamento sperimentale [60].

Ricaduta solo biochimica

Un problema sempre più frequente è rappresentato dai pazienti che presentino esclusivamente una progressione biochimica dopo terapia locoregionale. Gli aspetti più importanti, ma anche più controversi nel definire i valori significativi per una ricaduta biochimica saranno esaminati nel Capitolo 8 del testo. In breve ci pare, però, giusto ricordare che i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale dovrebbero raggiungere un azzeramento del PSA dopo circa 6 settimane dall'intervento. Solitamente si raccomanda di effettuare almeno due determinazioni successive con valori > 0.2 ng/mL, prima di giudicare un paziente ricaduto [61].

Per i pazienti, invece radiotrattati, la definizione è più controversa, e recentemente i tre dosaggi del PSA con valori in salita progressiva per definire un paziente come ricaduto a livello biochimico, sono stati rivisti. [62, 63]. Infatti un criterio più valido per "identificare" la recidiva biochimica è la progressione del PSA di 2 ng/ml rispetto al nadir postradioterapico.

Questo nuovo criterio, detto "di Houston" perché proposto inizialmente dal gruppo del MD Anderson Cancer Center di Houston, è stato recentemente accolto dall'ASTRO anche perché si presta meglio all'analisi di casistiche includenti pazienti trattati in associazione con la ormonoterapia [63]. Grande importanza, dopo la diagnosi di recidiva biochimica, viene riposta nei seguenti parametri per cercare di individuare se ci si possa trovare di fronte ad una possibile ricaduta locale o a distanza: tempo intercorso tra la risalita del PSA e il trattamento locoregionale, PSA velocity e/o PSA doubling time, stadio isto-patologico e Gleason della neoplasia prostatica [64].

La maggior parte di questi pazienti è destinata 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 [65-67]. Pertanto, è accettabile 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. **Livello di evidenza III B.** Fanno eccezione i pazienti con recidiva/persistenza biochimica esclusiva dopo chirurgia con neoplasie primitive ben differenziate (Gleason score < 7), livelli iniziali di PSA < 10 ng/ml e soprattutto con un aumento molto lento dei livelli di PSA dopo chirurgia (tempo di raddoppiamento > 10 mesi) che possono essere avviati a radioterapia della loggia prostatica] **Livello di evidenza II B** (vedi paragrafo 6.2.3: radioterapia postoperatoria) [68-72]. Va sottolineata la crescente importanza della PET nella ristadiatione dei pazienti con recidiva locale [73].

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'ormonoterapia esclusiva viene talora proposta come trattamento alternativo rispetto alla radioterapia ai pazienti con malattia locale (T2-4) ma con aspettanza di vita <10 anni o affetti da comorbilità importanti, che non possano effettuare alcun trattamento loco regionale.

Livello di evidenza III B.

L'orchietomia bilaterale, che riduce permanentemente i livelli circolanti di testosterone a meno di 50 ng/dl, rappresenta tutt'oggi il metodo più rapido ed economico per conseguire tale obiettivo [74-76].

Il testosterone circolante può essere mantenuto a livelli minimi anche mediante l'impiego di diversi farmaci in grado di determinare, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione medica: gli estrogeni (diethylstilbestrolo, DES), gli analoghi agonisti del LH-RH (buserelin, goserelin, leuprolide e triptorelina), e gli antagonisti del LH-RH si sono dimostrati ugualmente efficaci a questo riguardo [77-82]. La castrazione ottenibile con tali farmaci è, almeno in parte, reversibile, consente di evitare un trauma chirurgico ed è spesso psicologicamente meglio accetta al paziente; ha tuttavia lo svantaggio di avere costi superiori e, con l'impiego di alcuni preparati, di instaurarsi con maggior lentezza e di poter indurre un transitorio peggioramento della malattia nella fase iniziale del trattamento.

In una metanalisi comprendente diversi studi controllati di confronto l'orchietomia, l'impiego di estrogeni e l'impiego di analoghi del LH-RH hanno dimostrato efficacia comparabile [75, 77-82]

Livello di evidenza I A. Tuttavia l'impiego degli estrogeni, specie se a dosi elevate (5 mg/dl), 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. [83, 84].

La castrazione, comunque ottenuta, è un trattamento in genere ben tollerato, ma tuttavia non scevro da effetti iatrogeni legati alla deprivazione androgenica (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, fatigue, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemizzazione), che possono ripercuotersi non solo sullo stato di salute generale del paziente, ma anche sulla sua qualità di vita [85].

Oltre a questi, che rappresentano gli effetti collaterali più noti e da tempo studiati, negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione da parte della comunità scientifica nei confronti di quella che viene ormai comunemente denominata "sindrome metabolica", correlata alla deprivazione androgenica.

Essa è contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica: è facile intuire come tale sindrome si associ inevitabilmente ad un aumentato rischio cardiovascolare [malattia coronarica (16%), infarto del miocardio (11%), morte cardiaca improvvisa (16%)] e di sviluppo di diabete mellito di tipo II (44%).

I risultati degli studi condotti in merito alla correlazione tra l'ipogonadismo fisiologico età dipendente e l'insorgenza della sindrome metabolica, hanno di fatto aperto la strada a più recenti studi prospettici che hanno valutato l'insorgenza di insulino-resistenza e di aterosclerosi nel preciso subset di pazienti affetti da cancro alla prostata in terapia androgeno-soppressiva: dallo stretto rapporto evidenziato tra trattamento androgeno deprivativo e incremento dei livelli di glicemia, insulineremia e obesità di tipo centrale, con il rischio di mortalità cardiovascolare conseguente, per cui la presenza della sindrome metabolica è stata stimata essere presente in più del 50% dei pazienti con carcinoma della prostata in terapia androgeno-soppressiva già dopo un solo anno di trattamento, emerge la necessità di valutare con attenzione il rischio cardiovascolare del singolo paziente cui il trattamento viene ad essere erogato, anche perché l'età sempre più giovane in cui tale malattia viene diagnosticata, inevitabilmente si traduce in una maggiore durata dei trattamenti, con possibili effetti collaterali evidenziabili a lungo termine **Livello di evidenza I A** [86-90].

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)[91]. Il flare up 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 [92] **Livello di evidenza I A.**

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 [93, 94]. Sono tuttavia necessari ulteriori studi per verificare se l'evitare il fenomeno del flare up si traduca in un vantaggio in termini di sopravvivenza.

Va peraltro sottolineato come il diverso meccanismo di azione che contraddistingue gli analoghi superagonisti dell'LH-RH dai suoi antagonisti, si traduca in un profilo ormonale di tipo differente a carico di alcuni dei più importanti fattori coinvolti in quest'asse ormonale, con possibili conseguenze anche sul controllo della malattia: se da un lato infatti con gli analoghi dell'LH-RH i bassi livelli di testosterone tipici dello stato di castrazione vengono raggiunti in un arco di tempo variabile tra le 3 e le 4 settimane e sono accompagnati da basse concentrazioni di LH e da un progressivo incremento di quelle di FSH, che ha un potenziale effetto proliferativo sulle cellule neoplastiche, dall'altro il meccanismo di competizione che è alla base dell'azione degli antagonisti dell'LH-RH comporta una riduzione dei livelli di testosterone circolante già dopo una settimana, con una riduzione delle concentrazioni di LH ed un consensuale decremento anche di quelle di FSH, il cui significato, dal punto di vista clinico, resta tuttavia ancora da dimostrare [95].

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 in più dell' 80% dei casi (per quanto di entità variabile) e a comparsa di mastalgia nel 40 -50% dei casi [96]. 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 [75].

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 [97-99]. Nella letteratura 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 [100-103]. 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 alcuni effetti della deprivazione androgenica.

Livello di evidenza I A.

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 rationale 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 [104-109]. La recente metanalisi del Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, che ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica, ha dimostrato come l'impiego del BAT determini un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni che va dal 2 al 3% (a seconda che vengano inclusi o, rispettivamente, esclusi dall'analisi gli studi con ciproterone acetato) [110].

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. Questi dati sono stati confermati in una review Cochrane e le stesse conclusioni sono state raggiunte in un'altra recente revisione della letteratura [111,112]. **Livello di evidenza I A.**

L'impiego del BAT può inoltre 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 I A.**

6.4.4 Trattamento intermittente o continuativo?

Il razionale alla base dell'impiego di un trattamento ormonale intermittente anziché continuativo, divenuto possibile dopo l'introduzione della castrazione medica, risiede nel fatto che lo stimolo ormonale mediato dagli androgeni è necessario alla differenziazione cellulare, per cui il blocco di tale via del segnale si traduce inevitabilmente anche in un arresto della differenziazione, con le conseguenze negative che tutto ciò comporta e che potrebbero essere evitate, secondo i sostenitori di tale strategia terapeutica, ripristinando ciclicamente, in maniera intermittente, i livelli circolanti di testosterone e consentendo così anche un ritardo nell'emergenza di cloni cellulari ormonoresistenti, come dimostrato dai risultati di studi sperimentali condotti in modelli murini che, tuttavia, non hanno ancora trovato conferma nella pratica clinica.

La terapia intermittente potrebbe consentire inoltre una riduzione degli effetti collaterali legati alla deprivazione androgenica, nonché una riduzione dei costi [113].

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 [114].

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. All'annual meeting dell'ASCO del 2006 sono stati presentati i primi risultati dello studio di Calais da Silva et coll, che hanno confrontato pazienti in BAT continuativo verso pazienti in terapia intermittente. I dati disponibili non sembrano evidenziare differenze significative in termini di progressione locale o mortalità tra i due gruppi di pazienti [115]. Tuttavia la bassa potenza statistica dello studio e la mancanza di maggiori dettagli, in primis in riferimento ai livelli di PSA cui il trattamento dovrebbe essere sospeso e quindi successivamente reintrodotta, non consentono di considerare pienamente la terapia intermittente come un'alternativa alla terapia tradizionale, e in attesa dei risultati di più ampi studi randomizzati di confronto, in primis il JPR7, in pazienti con risalita del PSA dopo radioterapia, e lo SWOG 9346, in pazienti metastatici, tale opzione appare concretamente ipotizzabile solo nei pazienti asintomatici, con basso carico tumorale e fortemente motivati da questa alternativa [116-118]. **Livello di evidenza II B.**

6.4.5 Trattamento immediato o differito?

Poiché il trattamento ormonale comporta effetti iatrogeni ed effetti sulla qualità di vita, oltre 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 Admini-

stration Cooperative Urological Research Group (VACURG) avevano in un primo tempo suggerito come il trattamento endocrino potesse essere dilazionato nel tempo, non avendo dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza fra pazienti con malattia metastatica trattati con DES (5 mg/die), DES + orchietomia, sola orchietomia o semplice osservazione; in particolare, per i pazienti trattati con DES si era osservata una ridotta mortalità cancro-specifica ma una più elevata mortalità non cancro-specifica, a causa degli effetti del trattamento sull'apparato cardiovascolare (VACURG I). Uno studio successivo, in cui il trattamento con DES a tre diverse dosi (0.2, 1 e 3 mg/die) è stato confrontato con la semplice osservazione, ha tuttavia dimostrato un certo vantaggio per il trattamento immediato in termini di sopravvivenza (VACURG II).

Successivamente 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 a favore del trattamento immediato, associato con una significativa riduzione della mortalità cancro specifica e con un significativo prolungamento della sopravvivenza. Va aggiunto tuttavia 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 II A.**

Anche i trials condotti più recentemente giungono ad analoghe conclusioni, sottolineando peraltro come il preciso setting dei pazienti non metastatici e con caratteristiche di malattia "ad alto rischio" sia quello che maggiormente si giovi dell'inizio immediato della endocrinoterapia, specie se effettuata in concomitanza ad un trattamento locale, così come emerge dai risultati a lungo termine di studi clinici controllati [119,120].

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 [121, 122]. 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 non sottoposti anche a prostatectomia radicale [123, 124].

All'annual meeting dell'ASCO del 2007, sono stati presentati i risultati dello studio di fase III EORTC 22961, che ha focalizzato l'attenzione sulla durata della androgeno-deprivazione in fase adiuvante, in combinazione con la radioterapia esterna, nelle forme localmente avanzate, ad alto rischio: tale studio, disegnato allo scopo di dimostrare la non inferiorità del trattamento ormonale adiuvante di breve durata (6 mesi) rispetto a quello a lungo termine (3 anni), nell'ipotesi che ad una eguale efficacia potesse aggiungersi anche un migliore profilo di tossicità, ha invece evidenziato una differenza statisticamente significativa a favore del braccio di trattamento a lungo termine; in particolare, l'overall survival a 5 anni è risultata maggiore per i 3 anni di terapia (85% vs 81%, $P = .019$), a dispetto di un profilo di tossicità sostanzialmente sovrapponibile [125]. Anche l'aggiornamento dei dati provenienti dal già citato studio 8531 RTOG ha portato a simili conclusioni, evidenziandosi una associazione significativa tra durata della terapia androgeno-deprivativa e sopravvivenza globale, con risultati migliori in termini di outcome per il trattamento ormonale a lungo termine [126].

Dai risultati provenienti da questi studi è pertanto ragionevole considerare un trattamento adiuvante con LH-RH analoghi, della durata superiore ai 2 anni, nei pazienti con neoplasie T3-T4 e comunque a prognosi più sfavorevole candidati a RT definitiva, **Livello di evidenza II A.**

Per quanto riguarda l'uso della castrazione dopo chirurgia, 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, anche ad un recente aggiornamento dei risultati, 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 [127]. Analoghi risultati sono emersi dallo studio randomizzato di Mes-

sing, che, ancorchè su numero ristretto di pazienti, ha dimostrato come dopo prostatectomia radicale con linfadenectomia 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. Tale vantaggio è confermato anche nella pubblicazione dell'aggiornamento dei dati a quasi 12 anni di follow up [128].

Alla luce di questi risultati, è legittimo considerare il trattamento adiuvante con castrazione chirurgica o farmacologia in tutti i pazienti con linfonodi positivi dopo prostatectomia radicale **Livello di evidenza II A.**

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 il rischio di progressione obiettiva di malattia. Tuttavia i risultati della più recente analisi, ad un follow-up di oltre 7 anni, sembrano evidenziare un effetto sulla mortalità solo per i pazienti con malattia extraprostatica ed in particolare solo per quelli trattati con RT o sottoposti a WW [129]. Nessun vantaggio significativo in termini di sopravvivenza è emerso inoltre dallo studio riportato da Wirth e coll [130,131] con la flutamide. Pertanto il trattamento adiuvante con antiandrogeni puri, ed in particolare con bicalutamide 150, sembrerebbe indicato nelle neoplasie extracapsulari (T3-T4) dopo RT definitiva **Livello di evidenza II B.**

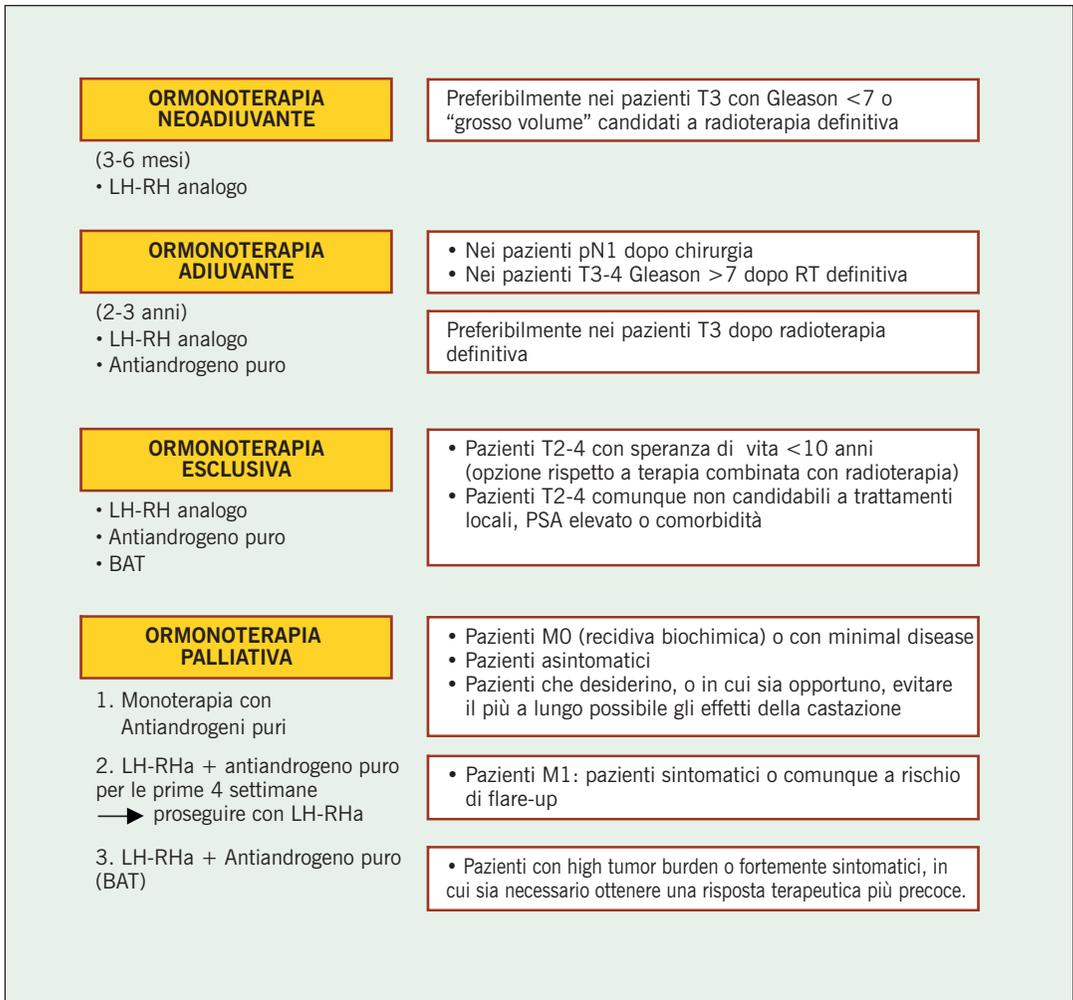
In conclusione, la terapia ormonale adiuvante appare ampiamente giustificata nei pazienti con linfonodi positivi sottoposti a trattamento chirurgico, nonché nei pazienti con malattia localmente avanzata e/o neoplasia scarsamente differenziata dopo trattamento radioterapico definitivo **Livello di evidenza II A.**

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 [132]. **Livello di evidenza IE.** Per contro, l'impiego della terapia ormonale neoadiuvante prima della radioterapia in alcuni studi – fra cui alcuni disegnati e condotti dall'RTOG – ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e una riduzione del tasso di recidive [133- 135].

I risultati dello studio RTOG 8610, recentemente riportati, mostrano una sopravvivenza globale a 10 anni pari al 43% nei pazienti sottoposti a terapia ormonale nei 2 mesi precedenti all'inizio della radioterapia esterna, e proseguita poi in concomitanza al trattamento radiante stesso, contro il 34% nel gruppo di soggetti sottoposti a sola radioterapia, con una mediana di sopravvivenza pari a 8.7 anni, contro 7.3 anni, rispettivamente; tuttavia tali differenze non sono statisticamente significative ($P = .12$); si è inoltre evidenziata una differenza statisticamente significativa a favore dei pazienti sottoposti a terapia endocrina neoadiuvante nella mortalità cancro-correlata (23% vs 36%, $P = .01$), nell'insorgenza di metastasi a distanza (35% vs 47%, $P = .006$), nella DFS (11% vs 3%, $P = .0001$) e nella ripresa biochimica (65% vs 80%; $P = .0001$), mentre non sono state registrate differenze nel rischio di eventi cardiaci [135].

Solamente nel trial RTOG 92-02 un aumento della sopravvivenza globale statisticamente significativo è stato riportato nel sottogruppo di pazienti con Gleason <7 [133]. 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 può pertanto essere proposto, specie nei pazienti cT2-T3 grosso volume. **Livello di evidenza II B.**

6.4.7 Algoritmo terapia endocrina



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 e/o da malattia metastatica che progredisce alla castrazione o al blocco androgenico totale [136].

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 [137-140].

Livello di evidenza IV B

Va 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 pos-

sibile 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 [141].

6.5.2 Obiettivi del trattamento

Quando il carcinoma prostatico diventa refrattario all'ablazione androgenica, ossia diventa androgeno indipendente, ulteriori trattamenti sistemici hanno finora dimostrato solo un modesto beneficio. Alla luce della letteratura più recente, in questa fase gli obiettivi del trattamento sono pertanto la palliazione dei sintomi, la prevenzione delle complicanze e quindi il miglioramento della qualità di vita; inoltre, ove possibile, si ricerca il prolungamento della sopravvivenza. Tuttavia questa fase della storia naturale della malattia mostra oggi 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 o alla miglior terapia di supporto (BSC) [142].

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) [143-147]. 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 [148,149].

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 bloccare 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 [150]. 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) [151, 152]. Tale manovra terapeutica, infatti, induce una riduzione dei valori sierici di PSA nel 15-35% dei pazienti. Ulteriori possibili manipolazioni ormonali sono la somministrazione di corticosteroidi, estrogeni, progestinici, inibitori della steroidosintesi surrenalica o antiandrogeni di diversa natura come per esempio la flutamida. Al riguardo si è osservato che l'utilizzo della flutamida comporta una buona risposta, in termini di riduzione del PSA, soprattutto nei pazienti che avevano precedentemente ottenuto un beneficio dall'antiandrogeno withdrawal. Anche il ketokonazolo, per quanto non registrato in Italia per tale indicazione, se introdotto dopo il withdrawal dell'antiandrogeno ha dimostrato attività [153-155]. 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).

Sulla base dell'esistenza di fenomeni epigenetici di adattamento, per cui, per selezione clonale, la terapia androgeno soppressiva andrebbe a favorire l'insorgenza di cloni cellulari supersensibili alla stimolazione ormonale, ovvero a minime quantità di testosterone circolante, sono state recentemente introdotte in commercio nuove formulazioni degli analoghi dell'LH-RH (Leuprore-

lina acetato depot) in grado di ridurre i livelli di testosterone circolante a valori simili a quelli ottenibili dopo castrazione chirurgica (inferiori ai 0,20 ng/dL, contro ai 0,50 ng/dL che si raggiungono con gli analoghi di prima generazione), per quanto la superiorità di questa deprivazione androgenica “massimale” rispetto a quella “classica” e soprattutto la sua capacità di tradursi in un decremento del PSA debbano ancora essere dimostrate [156].

Ancora in fase di sperimentazione sono invece due molecole ad azione differente, anche se entrambe accomunate dal già citato principio che “androgeno-resistenza” non vuol dire di conseguenza anche “ormono-resistenza”.

La prima è l'MDV 3100, un nuovo antiandrogeno che, da studi in vitro, si è dimostrato efficace nel bloccare la riattivazione di cloni cellulari divenuti insensibili all'azione degli antiandrogeni convenzionali quali la bicalutamide, e che attualmente è in fase di sperimentazione sull'uomo; la seconda invece è l'Abiraterone acetato, un potente e selettivo inibitore del citocromo P (CYP) 17, un enzima chiave della steroidogenesi surrenalica, che ha dato risposte incoraggianti negli studi di fase I/II ad oggi completati [157-160].

In attesa dei risultati di questi nuovi studi, va sottolineato come i criteri di scelta per l'impiego delle differenti manipolazioni ormonali di seconda linea ad oggi disponibili 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.

Alla luce delle attuali evidenze, tuttavia, un periodo adeguato di sospensione del trattamento con antiandrogeni puri, nei pazienti in progressione durante BAT, eventualmente seguito dal trattamento con una seconda linea ormonale, nei pazienti responsivi, è raccomandabile in tutti i pazienti che non presentino una evoluzione troppo rapida di malattia dopo la prima linea ormonoterapia **Livello di evidenza II B.**

Ovviamente tale sequenza andrà preceduta dall'aggiunta di un antiandrogeno puro, nei pazienti inizialmente assegnati al trattamento solo con LH-RH analogo, ovvero dall'aggiunta di un analogo del LH-RH nei pazienti assegnati inizialmente al trattamento con antiandrogeni puri. In entrambi i casi si dovrà prima documentare la progressione 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 [161,162].

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 antiblastico. 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 fosfati alcalina, lo stato nutrizionale, la presenza di infiltrazione massiva del midollo osseo. **Livello di evidenza IV B.**

Nell'ambito dei farmaci attivi si annoverano l'estramustina fosfato, le antracicline e il mitoxantrone, la ciclofosfamide, il carboplatino, l'etoposide, gli alcaloidi della vinca e i taxani [163-168]. Numerosi sono gli studi di fase II pubblicati, pochi quelli randomizzati. Due studi di fase III (Tanock 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 [169, 170] **Livello di evidenza II A.**

Nel 2005 sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati che hanno confrontato la combinazione mitoxantrone + prednisone, a lungo ritenuta lo standard per i pazienti sintomatici, vs la combinazione estramustine + docetaxel (studio SWOG 99-16) o docetaxel (scheda settimanale o trisettimanale) + prednisone (studio TAX 327) [171, 172]. Questi due studi, per la prima volta, hanno dimostrato che la polichemioterapia (in questo caso con taxanidi) possa aumentare la speranza di vita.

Entrambi gli studi dimostrano che il docetaxel è superiore al mitoxantrone, anche se nello studio TAX 327 la superiorità del docetaxel versus mitoxantrone è dimostrata solo per la schedula trisettimanale e se, in entrambi gli studi, l'impiego del docetaxel è risultato più tossico, sia quando questo farmaco è stato utilizzato in associazione con l'estramustine che quando è stato utilizzato settimanalmente. Peraltro, in entrambi i trials, l'obiettivo della palliazione del sintomo è stato raggiunto in tutte le braccia di trattamento [173].

Alla luce dei risultati di questi studi, il trattamento con docetaxel e prednisone sembra consigliabile nei pazienti metastatici e sintomatici ormonorefrattari **Livello di evidenza II A**. Studi prospettici sono tutt'ora in corso per chiarire quale possa essere la migliore sequenza di utilizzo del docetaxel rispetto agli altri farmaci disponibili, soprattutto nei pazienti con malattia limitata o asintomatici, e la possibilità di utilizzare vantaggiosamente schedule ad intermittenza. I risultati di analisi per lo più retrospettive dimostrano comunque la parziale non-cross resistenza dei trattamenti attualmente disponibili, ed in particolare tra docetaxel e mitoxantrone, e sembrano pertanto giustificare la possibilità di impiegare questi farmaci in sequenza a seconda della evolutività della malattia, della presenza o meno di sintomi disturbanti e delle prevedibili complicanze del paziente ai trattamenti più aggressivi. **Livello di evidenza IV B** [174].

Inoltre, in un selezionato sottogruppo di tali pazienti, responsivi ad una prima linea con docetaxel, è stato dimostrato come il riproporre il docetaxel dopo un certo intervallo di tempo possa indurre un decremento del PSA, anche se si sottolinea come manchino ad oggi studi prospettici su tale opzione terapeutica [175].

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 e con 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 [176].

Similmente uno studio condotto dal gruppo urologico dell'EORTC che ha confrontato la combinazione estramustine + vinblastina versus monoterapia con estramustina, non ha evidenziato vantaggi sostanziali in termini di sopravvivenza [177]. In entrambi gli studi invece il trattamento di combinazione ha causato una maggiore incidenza di effetti collaterali. Alla luce dei risultati di questi studi non sembra pertanto opportuno raccomandare l'impiego della polichemioterapia e in particolare l'associazione di farmaci che interferiscono con la polimerizzazione dei microtubuli **Livello di evidenza II E**.

Differenti classi di agenti citotossici sono stati sperimentati negli ultimi anni, incluso nuovi platino-derivati (satraplatino), farmaci ad azione inibente i microtubuli quali gli epotiloni (ixabepilone e patupilone) e nuovi taxanidi (XRP-6258), tuttavia i risultati ad oggi disponibili sono insoddisfacenti o non ancora maturi, per cui l'utilizzo di tali molecole è riservato a studi clinici controllati [178-180].

Come accade per molti altri tumori solidi, anche per il carcinoma della prostata sono attualmente in fase di sperimentazione numerosi altri farmaci o sostanze ancora investigazionali (antiangiogenetici, talidomide, lenalidomide, inibitori delle tirosino-kinasi, anticorpi monoclonali, vaccini, antagonisti dei recettori dell'endotelina, inibitori delle metallo-proteasi, etc), che per lo più vengono testati in associazione al docetaxel. I risultati clinici sono tuttavia ancora inconcludenti e anche in questo caso l'utilizzo di tali molecole è sconsigliato al di fuori di studi clinici rigorosamente controllati **Livello di evidenza II E** [181].

Interessanti sono inoltre a tale proposito gli sviluppi dello studio ASCENT, dove è stata testata l'efficacia di una nuova formulazione del calcitriolo nel potenziare la risposta al trattamento con taxotere: sebbene lo studio non abbia raggiunto l'end point primario (riduzione dei livelli di PSA basale), il trend nell'aumento della sopravvivenza media e il favorevole profilo di tossicità evidenziati giustificano un certo ottimismo e uno studio ASCENT-2 è già in corso [182, 183].

In conclusione, nonostante i risultati terapeutici ottenuti con l'introduzione dei taxanidi, la chemioterapia appare rivestire un ruolo ancora prevalentemente palliativo e in quest'ottica è lecito ricorrere a quei farmaci che comunque hanno una provata, ancorché limitata, attività terapeutica, adattando la scelta alle condizioni cliniche del paziente e alle varie situazioni di malattia e privilegiando le schedule in grado di garantire la minor tossicità.

6.5.6 È utile/necessario sospendere la terapia con LH-RHa 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 supersensibili agli stimoli androgenici, a causa di ben documentate mutazioni del recettore androgenico, e significativi in questo senso sono anche i dati emergenti dalle sperimentazioni cliniche sulle già citate nuove molecole ad azione antiandrogenica (MDV3100 e Abiraterone), per le quali va sottolineato come se ne sia evidenziata l'attività di azione nel preciso setting di pazienti ormonorefrattari, a riprova della limitatezza di tale definizione dal punto di vista biologico e a conferma dell'importanza del segnale trasmesso attraverso i recettori ormonali anche in questa fase [184-186]. 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 [187]. 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 [188].

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 [189,190].

Purtroppo mancano studi prospettici al riguardo. Ciononostante esiste un certo consenso nell'ambito della Comunità Scientifica sull'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 B.**

6.5.7 Terapia con difosfonati

Il tessuto osseo è sede predominante di localizzazione secondaria da neoplasia prostatica [191]. 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 [192, 193]. 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 [194, 195]. Da ciò ne consegue che le modificazioni del micro-ambiente osseo indotte dal carcinoma prostatico aumentano la fragilità del tessuto osseo colpito e le lesioni ossee che ne derivano, a dispetto della loro densità ossea aumentata, sono a rischio di complicanze scheletriche come fratture, compressione midollare, cedimenti vertebrali. Recentemente è stato altresì evidenziato come la stimolazione dell'attività osteoclastica, in pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario, non sia solo focale ma anche generalizzata, coinvolgendo cioè tutto lo scheletro ad opera di due meccanismi [196]:

- 1) iperparatiroidismo secondario in risposta all'abnorme fissazione di calcio nel tessuto osseo indotta dalla incrementata stimolazione osteoblastica,

2) osteoporosi indotta dall'androgeno deprivazione.

Da quanto sopra esposto si evince come vi sia un razionale per l'impiego dei bisfosfonati nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico. Nell'ambito dei bisfosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. 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 [197]. 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; si sono inoltre evidenziati un trend nella mediana di sopravvivenza a favore dei pazienti che hanno ricevuto l'acido zoledronico rispetto al placebo (18.2 mesi contro 15.6 mesi, rispettivamente) e una significativa riduzione degli scores legati alla presenza di dolore nei questionari sulla qualità di vita compilati dai pazienti, sempre a favore dei soggetti trattati; tuttavia, sebbene l'incidenza di fratture sia strettamente correlata con il rischio di morte, il tasso di mortalità si è dimostrato solo lievemente inferiore nei pazienti trattati con acido zoledronico rispetto al gruppo placebo (66% contro 73%, rispettivamente) [198-199]. **Livello di evidenza II A.**

La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti. Questo studio ha condotto alla deliberazione 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 [200].

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; è infine da tali presupposti che hanno preso spunto tutta una serie di trials volti a sperimentare l'efficacia della terapia con acido zoledronico nella prevenzione dell'osteoporosi indotta dal trattamento androgeno-deprivativo, che, come si diceva sopra, rappresenta l'altro versante della patologia scheletrica considerata in senso lato nel paziente affetto da carcinoma della prostata in fase avanzata, rispetto a quello delle complicanze scheletriche [201 - 204].

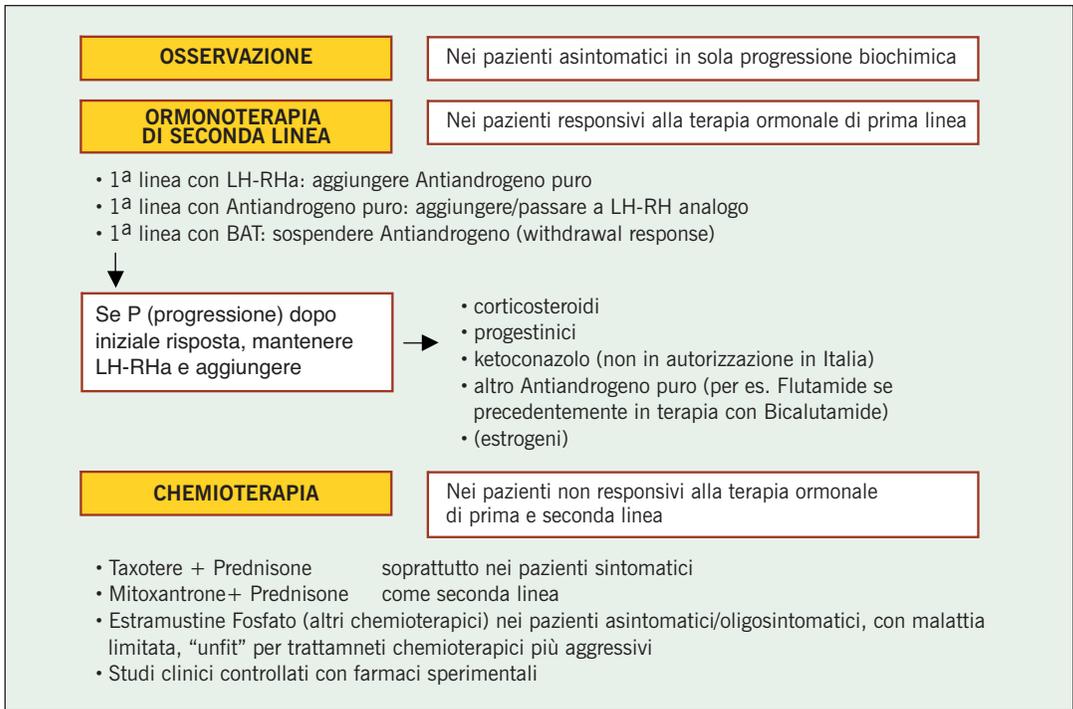
Questi risultati, ancorché interessanti, tuttavia non autorizzano ancora, ad oggi, l'impiego sistematico dell'acido zoledronico in questi pazienti.

La somministrazione di acido zoledronico non risulta comunque scevra di effetti collaterali, in particolare sono stati documentati e pubblicati i dati sulla tossicità renale e, più recentemente, sul manifestarsi di osteonecrosi mandibolare [205,206].

Al riguardo, onde minimizzare l'incidenza di necrosi mandibolari o dell'osso mascellare, è raccomandabile una attenta valutazione del rischio (associato inoltre a comorbidità quali il diabete, terapie corticosteroidi protrate, il danno osteopenico da chemioterapia e l'androgeno-soppressione) e dei benefici attesi, alla luce inoltre di un inquadramento odontostomatologico volto alla identificazione precoce ed alla bonifica di situazioni (granulomi, carie, lesioni da protesi...) il cui trattamento in corso di terapia con questi farmaci può risultare determinante per l'insorgenza di tale temibile complicanza **Livello di evidenza II A.**

Altri difosfonati in grado di ridurre il numero delle complicanze scheletriche e palliare i sintomi sono in fase di sperimentazione [207].

6.5.8 Algoritmo terapeutico nel carcinoma ormono-refrattario



BIBLIOGRAFIA

1. Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at the diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:975-980.
2. 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.
3. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JL, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology*, 2001; 58: 843-848.
4. 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.
5. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson JE, Norlen BJ, for the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2002; 347:781-789.
6. Barry MJ, Albertsen PC, Bagshaw MA, Blute ML, Cox R, Middleton RG, Gleason DF, Zincke H, Bergstralh EJ, Jacobsen SJ. Outcomes for men with clinically non metastatic prostate carcinoma managed with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or expectant management: a retrospective analysis. *Cancer* 2001; 91: 2302-2314.
7. Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Van Poppel H. Schmid H-P, Wolff JM, Zattoni F. EAU Guidelines on Prostate Cancer, *Eur Urology*, 2006.
8. Rassweiler J, Seemann O, Schulze M, Teber D, Hatzinger M, Frede T. Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol* 2003; 169: 1689-1693.
9. Abbou CC, Salomon L, Hoznek A, Antiphon P, Cicco A, Saint F, Acame W, Bellot J, Chopin DK. Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary results. *Urology* 2000; 55: 630-634.
10. Rassweiler J, Sentker L, Seeman O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: an analysis of the first 180 cases. *J Urol* 2001, 166: 2101-2108.
11. Davidson PJ, Van den Ouden D, Schroeder FH. Radical Prostatectomy. A prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol* 1996; 29:168-173.
12. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Waren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Eng J Med* 2002; 346: 1138-1144.

13. Gibbsson RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. NCI monogr 1988; 7: 123-126.
14. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. JAMA 2000; 283: 354-60.
15. Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. Urology 1994, 43: 47-51.
16. Catalona WJ, Basler JW: Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. J Urol 1993; 150: 905-907.
17. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Wichester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. J Urol 1994, 152: 1817-1819.
18. Bill-Axelson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2005; 352: 1977-1984
19. Corral DA, Bahson RR. Survival in men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. J Urol 1984, 151:1326-1329.
20. Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low grade prostate cancer on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume, and stage of the biopsied and multifocal tumor. Cancer 1990; 66: 1927-1932.
21. Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. J Urol, 140: 1340-1344, 1988.
22. Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. J Urol, 150: 379- 385, 1993.
23. Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. Eur Urol, 35: 492-495, 1999.
24. 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.
25. 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
26. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuysel I, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. Eur Urol 2000, 38:372-379.
27. Ekman P. Dilemma of microscopic lymph node metastases in human prostate cancer. Eur Urol. 1993; 24 2:57-60.

Terapia radiante

28. Zelefsky M, d' Amico A: External Beam Radiotherapy for Locally, Advanced and Recurrent Prostate Cancer, Course 402, 44th Annual Meeting ASTRO, 2002.
29. Leible SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. Sem Oncol 1994; 21:580-597.
30. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, Pinover WH, Movsas B, Epstein BE, Hunt MA. Dose escalation with 3D conformal treatment: five years outcome, treatment optimization, and future directions. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998; 41:501-510.
31. Nilsson S, Norlen BJ, Widmarks A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. Acta Oncol 2004; 43: 316-381.
32. Blasko JC, Grimm PD, Sylvestre JE, Cavanaugh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. Radiother Oncol 2000; 57:273-8.
33. Battermann JJ, van Es CA. The learning curve in prostate seed implantation. Cancer Radiother 2000 Nov;4 Suppl 1:119s-122s.
34. Wallnerk, Roy J, Harrison L. Tumour control and morbidity following transperineal Iodine 125 implantation for stage T1/T2 prostatic carcinoma. J Clin Oncol 1996, 14:449-53.
35. Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, Eley JW, Harlan LC, Potosky AL. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. J Clin Oncol 2001; 19: 2517-2526.
36. Ataman F, Zurlo A, Artignan X, Van Thienhoven, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. Eur J Cancer 2004, 40: 1674-1681.
37. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Yamada Y, Marion C, Ling CC, Amols H, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2000; 53: 1111-1116.
38. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002; 54: 1063-1068.
39. Hanks GE, Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Schultheiss TE. Survival advantage for prostate cancer patients

- treated with high dose three-dimensional radiotherapy. *Cancer JSCI AM* 1999, 5: 152-158.
40. Zelefsky MJ, Yamada Y, Fuks Z et al. Long-Term results of conformal radiotherapy for prostate cancer: impact of dose escalation on biochemical tumor control and distal metastases-free survival outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 71(4): 1028-1033.
 41. Kuban D, Tcker S, Dong L et al. Long-term results of the M.D.Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 70(1): 67-74.
 42. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Escen Bach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3904-3911.
 43. Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.Anderson phase III randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 53:1097-1105.
 44. Eade T N,Hanlon L,Horwitz E et al.What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68(3):682-689.
 45. Zietman AL, DeSilvio M, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 1233-1239.
 46. Stephanie TH, Peeters. Dose-Response in Radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch Multicenter randomized Phase III Trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *JCO* 2006; 13:1990-19.
 47. Al-Mamgani A,van Putten W L J. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 72(4):980-988.
 48. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS; 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; 21: 1904-11.
 49. Valicenti RK, Gomella LG, Ismail M, Mulholland SG, Strup S, Petersen RO, Corn BW, Lu JD. Durable efficacy of early postoperative radiation therapy for high-risk pT3N0 prostate cancer: the importance of radiation dose. *Urology* 1998; 52: 1034-1040.
 50. Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366:572-578.
 51. Van der Kwast T.H.,Bolla M.,Van Poppel H.et al :Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy:EORTC 22911.*JClin Oncol* 2007;25:4178-4186.
 52. Thompson MI, Tangen C, Miller G, et al: Adjuvant radiotherapy for pathologic T3 prostate cancer. Results of a randomised prospective clinical trial with metastasis-free survival endpoint. *J Urol*, 2005, (abstr).
 53. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:8204-8211.
 54. Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy (review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006.
 55. Robinson RG: Strontium-89-precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease. *Cancer* 1993; 72: 3433-3435.
 56. Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, et al.: Results of randomised phase III trial to evaluate the efficacy of Strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 25: 805-813.
 57. Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Eli PJ, Coleman RE, Kotler JA, Freeman LM, Olivier P; Quadramet 424Sm10/11 Study Group.Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 940-945.

Terapia delle recidive

58. MacDonald OK, Schild SE, Vora S, Andrews PE, Ferrigni RG, Novicki V, Swanson SK, Wong WW. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004; 64: 760-764.
59. Matthew S, Katz S, Zelefsky MJ, Leibel SA. Predictors of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 483-489.
60. Madersbacher S, Marberg M. High-intensity shockwaves and extracorporeal high- Intensity focused ultrasound (HIFU). *J Endourol* 2003, 17: 667-672.
61. Amling CL, Berstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 65:1146-1151.
62. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1035-1041.
63. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localised prostate cancer: recommendation of the RTOGASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 965-974.

64. 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.
65. 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.
66. Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Waroin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database. *J Urol* 1998; 160: 1398-1404.
67. Moul JW, WU H, Sun L, McLeod DG, Amling CL, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141-1147.
68. Moul JW. Prostate specific antigen only progression of prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1632-1642.
69. Bott, SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 211-216.
70. Pound CR, Partin AW, Eisenberg MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after the PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-1597.
71. 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.
72. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statement on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol* 1999, 17: 1155.
73. Chang CH, Wu HC, Tsai JJ, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Detecting metastatic pelvic lymph nodes by 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography in patients with prostate-specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *Urol Int.* 2003; 70: 311-315.

Terapia ormonale

74. Huggins C, Steven RE, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223.
75. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-577.
76. Huggins G, Hodges CV: Studies on prostate cancer. The effects of castration, of estrogen and of androgen injection on serum acid phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1991; 1: 293-297.
77. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, Allen L, Lightman SL. Orchiectomy versus longacting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59: 248-254.
78. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67:502-508.
79. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Caplan RJ, Kennealey GT. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Urology* 1995; 46: 220-226.
80. Peeling WB: Phase III studies to compare Goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33: 45-52.
81. The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311: 1281-1286.
82. Waymont B, Lynch TH, Dunn JA, Emtage LA, Arkell DG, Wallace DM, Blackledge GR. Phase III randomized study of Zoladex versus stilboestrol in the treatment of advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1992, 69: 614-620.
83. Byar DP: The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973; 32: 1126-1130.
84. Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI* 1998, Monogr: 165- 170.
85. Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1537-1544.
86. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Sep;63(3):280-93.
87. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005 90(5):2618-2623.
88. Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, Kitabchi AE, Wake RW. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1060-5. Epub 2007 Sep 14.
89. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3979-83.

90. Machado MT, Maia P, Wroclawski ER. The metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in prostate cancer patients receiving hormonal therapy for more than one year. ASCO educational book 2008.
91. Bubley GJ: Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001, 58: 5-9.
92. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987; 138: 804-806.
93. Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase III, multicenter, open-label, randomized study of Abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002, 167: 1670-1674.
94. McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Campion M, Garnick MB. A phase III, multicenter, open-label, randomized study of Abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001, 58: 756-761.
95. Beer TM, Garzotto M, Eilers KM, Lemmon D, Wersinger EM. Targeting FSH in androgen-independent prostate cancer: abarelix for prostate cancer progressing after orchiectomy. *Urology.* 2004 Feb;63(2):342-7.
96. Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91: 455-461.
97. Patterson SG, Balducci L, Pow-Sang JM: Controversies surrounding androgen deprivation for prostate cancer. *Cancer Control* 2002; 9: 315-325.
98. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Carroll K, Gotting-Smith V, Blackledge GR. Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with previously untreated non metastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998; 51: 389-396.
99. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579-1582.
100. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Balckledge G. A randomized comparison of Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447-56.
101. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Liliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2000, 42: 481-490.
102. Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Dittono P, Ferraris V, Liliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999, 17: 2027-2038.
103. Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Liliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002; 42: 481-490.
104. Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Varenhorst E, Lunglmayr G, Boccardo F, Holdaway IM, Haefliger JM, Jordaen JP, Sotarauta M. Multicenter randomized trial comparing Zoladex with flutamide in the treatment of advanced prostate cancer: survival update. *Cancer* 1993; 72: 3878-3879.
105. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998; 33: 144-51.
106. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM Jr, Bueschen AJ, Lowe BA. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med* 1998, 339: 1036-1042.
107. Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, Guarneri D, Decensi A, Oneto F, Martorana G, Giuliani L, Selvaggi F, Battaglia M, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1088-1093.
108. Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bernstein-Hahn L, Bracken B, Brisset JM, Da Silva FC, Chisholm G, Crawford ED, Debruyne FM, et al. orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational, double-blind randomized trial. *J Urol* 1993; 149: 77-83.
109. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial with leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-424.
110. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials: *The Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
111. Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer: *Cochrane Library Database Syst* 2000; 2.
112. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennet CL, Wilt TJ, Arosen N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002, 95: 361-376.
113. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1731-1739.
114. Pether M, Goldberg SL. Intermittent androgen suppression. *BJU Int* 2004, 93: 258- 261.
115. F. M. Calais Da Silva, F. Calais Da Silva, A. Bono, M. Brausi, P. Whelan, A. Queimadelos, J. Portillo, J. Portillo,

- Z. Kirkali, C. Robertson, South European Urological Group Phase III intermittent MAB vs continuous MAB. *J Clin Oncol* 2006. ASCO Annual Meeting Proceedings Vol 24, No. 18S, 2006: 4513.
116. Bruchovsky N, Klotz L, Crook J, Phillips N, Abersbach J, Goldenberg SL. Quality of life, morbidity, and mortality results of a prospective phase II study of intermittent androgen suppression for men with evidence of prostate-specific antigen relapse after radiation therapy for locally advanced prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer*. 2008 Mar;6(1):46-52.
 117. Conti PD, Atallah AN, Arruda H, Soares BG, El Dib RP, Wilt TJ. Intermittent versus continuous androgen suppression for prostatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17;(4):CD005009.
 118. Malone S, Perry G, Eapen L, Segal R, Gallant V, Dahrouge S, Crook J, Spaans JN. Mature results of the Ottawa phase II study of intermittent androgen-suppression therapy in prostate cancer: clinical predictors of outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Jul 1;68(3):699-706. Epub 2007 Mar 26.
 119. Schroeder FH. Early versus delayed endocrine therapy for prostate cancer. *Endocrine-Related Cancer* (2007) 14 1–11.
 120. Ryan CJ, Small EJ. Early Versus Delayed Androgen Deprivation for Prostate Cancer: New Fuel for an Old Debate. *Journal of Clinical Oncology* Volume 23 Number 32 November 10. 2005.
 121. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Gil T, Collette L, Pierart M. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 1997, 337: 295-300.
 122. Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002; 360:103-106.
 123. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesic JB, Hanks GE, Coughlin CT, Porter A, Shipley WU, Grignon D. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 1997, 15: 1013-1021.
 124. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
 125. Bolla M, van Tienhoven G, de Reijke TM, van den Bergh AC, van der Meijden AP, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Piérart M, Collette L. Concomitant and adjuvant androgen deprivation (ADT) with external beam irradiation (RT) for locally advanced prostate cancer: 6 months versus 3 years ADT: Results of the randomized EORTC Phase III trial 22961. *ASCO educational book* 2007.
 126. Souhami L, Bae K, Pilepich MV, Sandler H. Impact of Adjuvant Hormonal Therapy Duration and Timing of Salvage Hormonal Therapy in Prostate Cancer Patients With Unfavorable Prognosis Treated by Radiotherapy. A Secondary Analysis of RTOG 8531. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*; Volume 69, Issue 3, Supplement 1, 1 November 2007, Page S170.
 127. Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term follow up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176:544-7.
 128. Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di'SantAgnese PA, Trump D; Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol*. 2006; 76:472-9.
 129. Iversen P, Tammela TL, Vaage S, Lukkariinen O, Lodding P, Bull-Njaa T, Viitanen J, Hoisaeter P, Lundmo P, Rasmussen F, Johansson JE, Persson BE, Carroll K; Scandinavian Prostatic Cancer Group (SPCG). A randomised comparison of bicalutamide ('Casodex') 150 mg versus placebo as immediate therapy either alone or as adjuvant to standard care for early non-metastatic prostate cancer. First report from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study No. 6. *Eur Urol* 2002; 42:204-11.
 130. Wirth M, Tyrrell C, Delaere K, Sanchez-Chapado M, Ramon J, Wallace DM, Hetherington J, Pina F, Heyns C, Borchers T, Morris T, Armstrong J; 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide ('Casodex') 150 mg in addition to standard care in patients with nonmetastatic prostate cancer: updated results from a randomised double-blind phase III study (median follow-up 5.1 y) in the early prostate cancer programme. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2005; 8:194-200.
 131. McLeod DG, Iversen P, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer *BJU Int*. 2006; 97:247-54.
 132. Van Poppel H: Neoadjuvant hormone therapy and radical prostatectomy: the Jury is still out. *Eur Urol* 2001, 39: 10-14.
 133. Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler Hm, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cyoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3972-3978.
 134. Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive therapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50. 1243-1252.

135. Roach III M, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-Term Neoadjuvant Androgen Deprivation Therapy and External-Beam Radiotherapy for Locally Advanced Prostate Cancer: Long-Term Results of RTOG 8610. *Journal of Clinical Oncology* Volume 26 Number 4 February 1 2008.

Terapia della malattia ormonorefrattaria

136. Assikis VJ, Simons JW. Novel Therapeutic Strategies for Androgen-Independent Prostate Cancer: An Update. *Semin Oncol* 2004; 31:26-32.
137. Berry WR, Laszlo J, Cox E, Walker A, Paulson D. Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 44: 763-775.
138. Soloway MS, Handeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M. Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer* 1988, 61: 195-202.
139. Kramer SA, Tatum AC, Walker A, Hinshaw W, Cox E, Paulson DF. Histologic grading as predictor of response to chemotherapy in patients with prostatic adenocarcinoma. *Urology* 1981, 18: 377-379.
140. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, Levine EG, Blumenstein BA, Vogelzang NJ. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232-1237
141. Petrylak DP. Future directions in the treatment of androgen-independent prostate cancer. *Urology*. 2005; 65: 658-712.
142. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, Kelly WK, Kattan MW. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3972-3982.
143. Therasse P, Arbusk SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, van Glabbeke, von Oosterom AT, Christina MC, Gwyther SG. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumours. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 205-216.
144. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, Figg WD, Freidlin B, Halabi S, Hudes G, Hussain M, Kaplan R, Myers C, Oh W, Petrylak DP, Reed E, Roth B, Sartor O, Scher H, Simons J, Sinibaldi V, Small EJ, Smith MR, Trump DL, Wilding G, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the prostate-specific antigen working group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3461-3467.
145. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, Halabi S, Small EJ, Morris M, Kattan MW, Roach M, Kantoff P, Pienta KJ, Carducci MA, Agus D, Slovin SF, Heller G, Kelly WK, Lange PH, Petrylak D, Berg W, Higano C, Wilding G, Moul JW, Partin AN, Logothetis C, Soule HR. Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostate-specific antigen: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:537-556. Erratum in: *J Clin Oncol* 2004; 22: 3205.
146. Smith DC, Pienta KJ: The use of prostate specific antigen as surrogate endpoint in the treatment of patients with hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am* 1997; 24.
147. Small EJ, McMillan A, Meyer M, Chen L, Slichenmyer WJ, Lenehan PF, Eisenberger M. Serum prostate-specific antigen decline as a marker of clinical outcome in hormonerefractory prostate cancer patients: association with progression-free survival, pain end points, and survival. *J Clin Oncol*. 2001; 19:1304-1311.
148. da Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, Serbouti S, Denis L, Casselman J, Whelan P, Hetherington J, Fava C, Richards B, Robinson MR. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 72-7.
149. Fossa SD, Aaronson NK, Newling D, van Cangh PJ, Denis L, Kurth KH, de Pauw M: Quality of life and treatment of hormone resistant metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* 1990, 26: 1133-1136.
150. Small E, Vogelzang N. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15: 382-388.
151. Small EJ, Carrol PPR. Prostate specific antigen decline after Casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 86: 926-933.
152. Scher HI, Kell WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-1572.
153. Oh WK, Kanthoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK, Bok R, Smith MR, Bubley GJ, Rosen RT, DiPaola RS, Small EJ. Prospective multicentre, randomized phase III trial of the herbal supplement PC-SPES and diethylbestrol in patients with androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3705-3712.
154. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang N. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1025-1033.
155. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol*. 2003; 169:1742-1744.
156. Berges R, Bello U. Effect of a new leuprorelin formulation on testosterone levels in patients with advanced prostate cancer. *Curr Med Res Opin*. 2006 Apr; 22(4):649-55.
157. Sawyers C L, Tran C, Wongvipat J, Ouk S, Yoo D, Protter A A, Hung D T, Jung M E.Characterization of a new anti-androgen MDV-3100 effective in preclinical models of hormone refractory prostate cancer. *ASCO educational book*; 2007.
158. Attard G, Reid AH, Yap TA, Raynaud F, Dowsett M, Settatree S, Barrett M, Parker C, Martins V, Folkerd E, Clark

- J, Cooper CS, Kaye SB, Dearnaley D, Lee G, de Bono JS. Phase I Clinical Trial of a Selective Inhibitor of CYP17, Abiraterone Acetate, Confirms That Castration-Resistant Prostate Cancer Commonly Remains Hormone Driven. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1;26(28):4563-71. Epub 2008 Jul 21.
159. Danila D C, Rathkopf D, Fleisher M, Slovin S, Morris M, Solit D, Tanaka E, Anand A, Haqq C, Lee G, Scher H I. Preliminary phase II results of abiraterone acetate in patients with castration-resistant metastatic prostate cancer after failure of docetaxel-based chemotherapy. *ASCO educational book*; 2008.
 160. Reid A H, Attard A H, Mollife R, Olmos D, Babu Oommen N, Thompson E, Parker C, Dearnaley D, Lee G, De-Bono J S. Selective CYP17 inhibition with abiraterone acetate (AA) results in a high response rate (RR) in castration-resistant prostate cancer (CRPC) confirming the continued importance of targeting androgen receptor (AR) signaling. *ASCO educational book*; 2008.
 161. Beer T, Raghavan D. Chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: beauty is in the eye of the beholder. *Prostate* 2000; 45:184-193.
 162. Berry WR. The evolving role of chemotherapy in androgen-independent (hormonerefractory) prostate cancer. *Urology*. 2005;65:2-7
 163. Boccardo F, Decensi A, Guarneri D, Martorana G, Giberti C, Giuliani L. Estramustine phosphate (estracyt) following androgens in men with refractory stage D2 prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1988; 22:172-174.
 164. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, Cummings G, Esper PS, Appel C, Flaherty LE. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol* 1994; 12:2005-2012.
 165. DiPaola RS, Chenven ES, Shih WJ, Lin Y, Armenta P, Goodin S, Shumate A, Capanna T, Cardiella M, Cummings KB, Aisner J, Todd MB. Mitoxantrone in patients with prostate specific antigen progression after local therapy for prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 92:2065-2071.
 166. Raghvan D, Cox K, Pearson BS, Coorey GJ, Rogers J, Watt WH, Coates AS, McNeil E, Grygiel JJ. Oral Cyclophosphamide for the management of hormone-refractory prostate cancer. *Br J Urol* 1993; 72: 625-628.
 167. 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* 1995; 15: 2825-2828.
 168. Canobbio L, Guarneri D, Miglietta L, Decensi A, Oneto F, Boccardo F. Carboplatin in advanced hormone refractory prostatic cancer patients. *Eur J Cancer* 1993; 15: 2094- 2096.
 169. Kanthoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirsher J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormonerefractory prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2506-2513.
 170. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14:1756-1764.
 171. Petrylak D, Tangen M. et al. SWOG 99-16: Docetaxel and extramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1513-1520.
 172. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.
 173. Southwest Oncology Group; Berry DL, Moynour CM, Jiang CS, Ankerst DP, Petrylak DP, Vinson LV, Lara PN, Jones S, Taplin ME, Burch PA, Hussain MH, Crawford ED. Quality of life and pain in advanced stage prostate cancer: results of a Southwest Oncology Group randomized trial comparing docetaxel and estramustine to mitoxantrone and prednisone. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2828-2835.
 174. Berthold DR, Pond G, De Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: Updated survival of the TAX 327 study. *ASCO educational book*; 2007.
 175. Jankovic B, Beardsley E, Chi KN. Rechallenge with docetaxel as second-line chemotherapy in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) after previous docetaxel: A population based analysis. *ASCO educational book*; 2008.
 176. 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; 17: 3160-3166.
 177. Albrecht W, Van Poppel H, Horenblas S, Mickisch G, Horwich A, Serretta V, Casetta G, Marechal 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 prostate cancer. *Br J Cancer*. 2004; 90:100-105.
 178. Armstrong AJ, George DJ. Satraplatin in the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2007;3(5) 877-883.
 179. Dawson NA. Epothilones in prostate cancer: review of clinical experience. *Annals of Oncology* 18 (Supplement 5): v22-v27, 2007.
 180. Beardsley EK, Chi KN. Systemic therapy after first-line docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008 Sep; 2(3):161-6.
 181. Armstrong AJ, Carducci MA. New drugs in prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2006; 16:138-45.

182. Beer TM .ASCENT: the androgen-independent prostate cancer study of calcitriol enhancing taxotere. *BJU Int.* 2005; 96: 508-513.
183. Brawer MK. Recent Progress in the Treatment of Advanced Prostate Cancer With Intermittent Dose-Intense Calcitriol (DN-101). *Reviews in urology vol. 9 No.1* 2007.
184. Taplin ME, Bublely GJ, Shuster TD, Frantz ME, Spooner AE, Ogata GK, Keer HN, Balk SP Mutation of the androgen-receptor gene in metastatic androgen-independent prostate cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1393-1398.
185. Linja MJ, Savinainen KJ, Saramaki OR, Tammela TL, Vessella RL, Visakorpi T. Amplification and overexpression of androgen receptor gene in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 3550-3555.
186. Gregory CW, Johnson RT Jr, Mohler JL, French FS, Wilson EM. Androgen receptor stabilization in recurrent prostate cancer is associated with hypersensitivity to low androgen. *Cancer Res* 2001; 61:2892-2898.
187. 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: 1456-1466.
188. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-72.
189. Decensi AU, Guarneri D, Marroni P, Di Cristina L, Paganuzzi M, Boccardo F. Evidence for testicular impairment after long-term treatment with a luteinising hormone-releasing hormone agonist in elderly men. *J Urol* 1989; 142: 1235-1238.
190. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. 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.
191. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, Imbriaco M, Horak I, Conolly M, Ding C, Ouyang P, Kelly WK, Scher HI. The prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 948-957.
192. Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007.
193. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 170:55-57.
194. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer. Rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 66: 2023-2031.
195. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M, Torta M, Porpiglia F, Fontana D, Angeli A. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248-1253.
196. Smith MR. The role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Oncology (Huntingt)*. 2004; 18: 21-25.
197. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.
198. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostatecancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:879-882.
199. Saad F. Benefits of zoledronic acid in the treatment of prostate cancer: Survival and antitumor effects. *J Clin Oncol* 24[suppl]:230s. Abstract 4555.(2006).
200. Saad F. Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for the bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid. *Semin Oncol* 2002, 29: 19-27.
201. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian 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; 169:2008-2012.
202. Pandya MB, Bhoopalam N, Moritz T, Friedman N, Garewal H, Iyer P, Vanveldhuizen P, Arcenas A, Reda D, Campbell S. A multicenter VA study of zoledronic acid in men on androgen deprivation therapy for prostate cancer with preexisting osteoporosis. *ASCO educational book*; 2008.
203. Casey R. Zoledronic acid reduces bone loss in men with prostate cancer receiving goserelin: 12 -month results. *ASCO educational book*; 2007.
204. Broderick WR, Campbell SC, Moritz T, Friedman N, Garewal HS, Iyer P, Arcenas AG, Vanveldhuizen P, Reda D, Bhoopalam N. A phase III trial of zoledronic acid (Z) to prevent osteoporosis in men on early and prolonged androgen deprivation therapy (ADT) in a high risk VA population. *ASCO educational book*; 2008.
205. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *N Engl J Med.* 2003; 23; 349:1676-1679.
206. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a longterm complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol.* 2006; 7:508-514.
207. Heidenreich A, Elert A, Hofmann R. Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 231-235.

7. ALGORITMO TERAPEUTICO RIASSUNTIVO

(per i livelli di evidenza e forza della raccomandazione: vedi testo)

T1a Gleason score 2-4 NO MO

- Atteggimento di vigile attesa/sorveglianza attiva

T1a 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 oppure ormonoterapia esclusiva limitatamente ai pazienti con tumori ben differenziati (Gleason score <6), PSA di base non elevato 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 o T>T2 (e può essere 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 elevato 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 NO MO, N1 o M1

T4 NO MO:

- 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
- Radioterapia sulla prostata, se MO, nei casi non sottoposti a prostatectomia

N1

- Ormonoterapia esclusiva

M1

Malattia ormonosensibile

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

Malattia ormonorefrattaria:

1. Osservazione (nei pazienti asintomatici in sola progressione biochimica)
2. Ormonoterapia di 2a linea nei pazienti responsivi alla terapia ormonale di 1a linea
3. Chemioterapia nei pazienti non responsivi alla terapia ormonale di 1a o 2° linea (soprattutto se sintomatici)
4. Terapia di supporto
5. 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 [1].

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 possibile che l'identificazione precoce della progressione di malattia possa influire positivamente sulla qualità della vita del paziente.

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 più affidabile, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore. Il minimo livello di PSA misurabile dipende dal metodo di misura e dal criterio decisionale adottato. Livello, metodo analitico e criterio dovrebbero essere riportati nel referto del PSA. Si raccomanda comunque di confrontarsi con il laboratorio per definire un livello concordato [2-5].

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. È comunque necessario un livello di PSA >0,4 ng/ml per definire la ripresa biochimica di malattia. Il monitoraggio nel tempo può aiutare a discriminare fra incrementi spuri e incrementi legati alla ripresa di malattia. L'analisi dei dati seriati ed il calcolo del tempo di raddoppiamento è un criterio che permette di prevedere con ragionevole probabilità il rischio di ricaduta clinica; tuttavia, l'affidabilità del tempo di raddoppiamento è elevata nei suoi valori estremi (molto rapido o molto lento), mentre rimane controversa nei valori intermedi, che sfortunatamente sono di più frequente riscontro [6].

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 [7-11]:

1. il raggiungimento al nadir di un valore di PSA < 1.0 ng/ml 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 più differenziate ed è un indice prognostico favorevole.
3. Il Consensus Panel della Società americana ASTRO ha indicato come siano necessarie almeno tre rilevazioni successive del valore di PSA per definire la recidiva biochimica post-trattamento radiante. Questa raccomandazione è comunque oggetto di recente dibattito per vedere se si possa individuare un criterio ancora più pratico [10]. Un criterio più valido per “identificare” la recidiva biochimica è la progressione del PSA di 2 ng/ml rispetto al nadir post-radioterapico. Questo nuovo criterio, detto “di Houston” perché proposto inizialmente dal gruppo del MD Anderson Cancer Center di Houston, è stato recentemente accolto dall’ASTRO anche perché si presta meglio all’analisi di casistiche includenti pazienti trattati in associazione con la ormonoterapia.

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 [12-15]. 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 esami (incluso PETcolina) 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

Una recente review ha cercato di definire quali siano i controlli più opportuni nei pazienti che hanno effettuato un trattamento con intento radicale [16]. Nella discussione, gli autori ribadiscono come le attuali tecniche di immagine purtroppo non siano abbastanza sensibili, quindi, spesso, il clinico si trovi di fronte pazienti asintomatici con sola recidiva biochimica, nei quali la scelta del trattamento e la tempistica delle cure rimane molto dibattuta.

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 o phased array, ed eventualmente TC/ RMN addomino-pelvica possono trovare indicazione 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. Tuttavia di solito il risultato di queste indagini così come quello della PET è poco indicativo e di dubbia utilità nel decidere l’eventuale iter terapeutico. Le stesse considerazioni valgono per le biopsie perianastomotiche dopo chirurgia, in assenza di reperti obiettivi. È anche in discussione l’utilità delle biopsie prostatiche nei pazienti trattati con RT definitiva.

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

1. Boccardo E, Calais Da Silva F, Selvaggi EP, Debruyne MJ. Il ruolo del follow-up nella qualità della vita del paziente con carcinoma prostatico avanzato.
2. 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.
3. 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: 516-518
4. 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: 1821-1825
5. Amling CL, Berstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 65:1146-1151.
6. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA*, 294, 433-439. 2005.
7. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1035-1041.
8. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localised prostate cancer: recommendation of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006; 65: 965-974.
9. 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; 154:1412-1417.
10. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993; 149:519-522.
11. 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.
12. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North AM* 1993; 20: 749-56.
13. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144: 1415-1418.
14. 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: 907-920.
15. 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; 65:861-864.
16. Mohile SG, Petrylak DP. Management of asymptomatic rise in prostatic-specific antigen in patients with prostate cancer. *Curr Oncol Rep* 2006 ;8:213-220.

GLOSSARIO

ADT	androgen deprivation therapy
ASAP	atypical small acinar proliferation
ASTRO	American Society of Therapeutic Radiology and Oncology
BAT	blocco androgenico totale
DES	dietilstilbestrolo
ER	esplorazione rettale
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
HDR	High Dose Rate
HIFU	high-intensity focused ultrasound
HRPC	Hormone Refractory Prostate Cancer
IMRT	intensity modulated radiotherapy
LHRHa	analoghi del Luteinizing Hormone-Releasing Hormone
MAB	maximal androgen blockade
MRC	Medical Research Council
NCI	National Cancer Institute
PET	tomografia ad emissione di positroni
PIN	neoplasia prostatica intraepiteliale
PSA	prostate-specific antigen
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours Group
RMN	risonanza magnetica nucleare
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
TC	tomografia computerizzata
TNM	Tumour Node Metastasis (classification)
TPS	software per la pianificazione del trattamento
TURP	resezione prostatica transuretrale
VACURG	Veterans Administration Cooperative Urological Research Group
WHO	World Health Organization
WW	watchful waiting