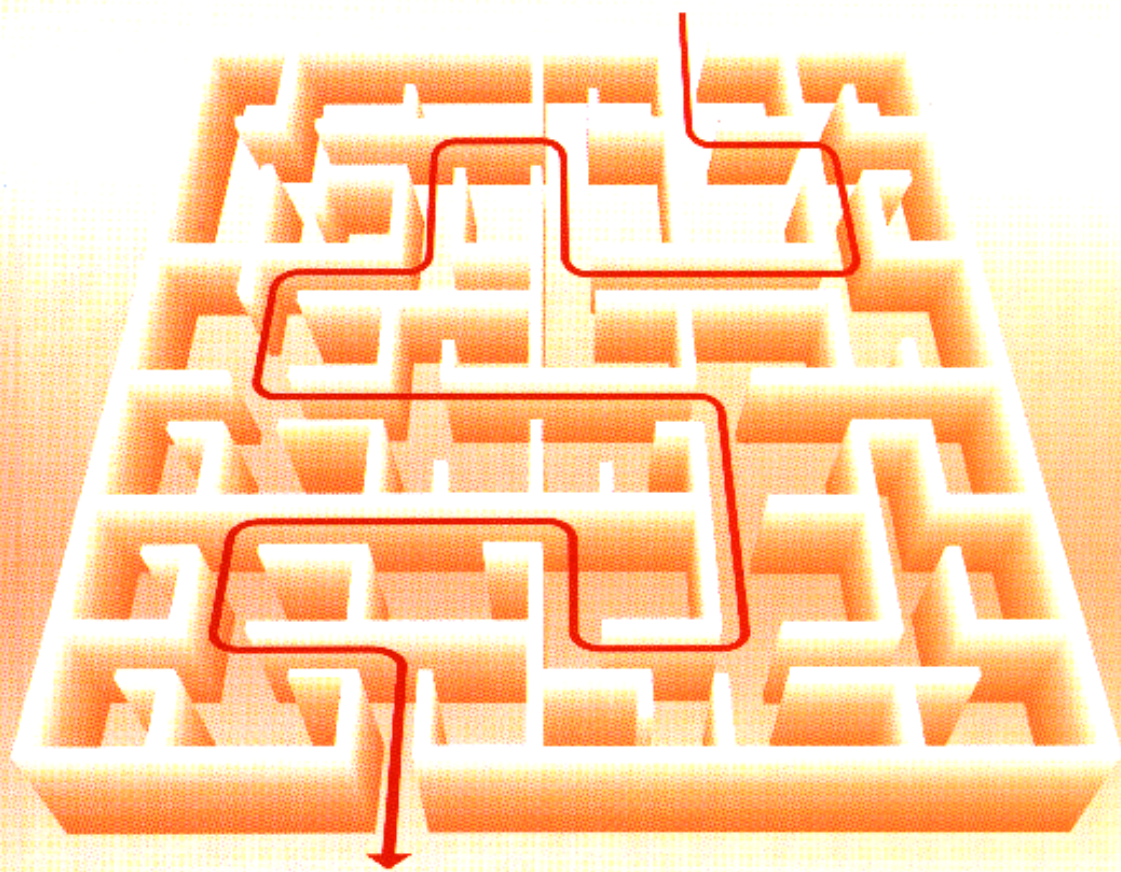


AUrO
Associazione Urologi Ospedalleri

AUrOline 3



**LINEE GUIDA PER IL
CARCINOMA PROSTATICO**

2. Trattamento del carcinoma intraprostatico

1999

Hoechst Marion Roussel

A.Ur.O.
Associazione Urologi Ospedalieri

3^a AUrOLINE

Linee guida per il
CARCINOMA
PROSTATICO:
2. Trattamento del carcinoma
prostatico
clanicamente localizzato
1999

A cura di:

Alberto Bossi (Como)
Giario Conti (Como)
Enrico Cortesi (Roma)
Francesco Francesca (Pisa)
Franco Melone (Firenze)
Roberto Rossi Cesolari (Reggio Emilia)
Sergio Serni (Firenze)
Ezio Vasario (Torino)
Filiberto Zattoni (Udine) *coordinatore*

Si ringraziano per la collaborazione:

Sergio **Bierti** (Udine)

Claudio **Valotto** (Udine)

Roberta **Gareri** (Roma)

Gruppo prostata **AIRO-Lombardia**

PRESENTAZIONE

Con la realizzazione di questa seconda linea guida sul carcinoma prostatico, l'impegno di A.UR.O. nel realizzare linee guida si va rendendo concreto sempre di più. Quest'AURoline é la terza iniziativa AURo nel campo delle linee guida e rappresenta la seconda linea guida delle tre previste nel progetto sul Carcinoma Prostatico. Ha per argomento "Il trattamento del Carcinoma Prostatico clinicamente localizzato" e fa seguito alla linea guida su "Diagnosi, Stadiazione e Follow up", pubblicata l'anno scorso. Il prossimo anno la collana si completerà con la linea guida su "Il trattamento del Carcinoma Prostatico metastatizzato".

Non é pleonastico ricordare che, essendo ben chiara la qualità quale obiettivo primario dell'A.UR.O., le linee guida rappresentano a pieno titolo un fatto concreto, visibile e forte di ciò che significa per l'A.UR.O. un'iniziativa di qualità. Un'associazione scientifica é qualificata dai suoi soci e da ciò che essi producono, e, parimenti, si qualifica per la qualità delle iniziative che offre ai soci. Orbene, le linee guida, come tutte le espressioni scientifiche, sono buone se prodotte attraverso una metodologia rigorosa. E queste linee guida lo sono, come quelle che l'hanno precedute e quelle che seguiranno. La metodologia é esplicita e perciò descritta nell'introduzione, la Commissione che le ha curate ha eseguito un lavoro metodologicamente ineccepibile e tutti i soci che, rispondendo al questionario o partecipando alla Consensus Conference, hanno contribuito, hanno supportato in modo metodologicamente corretto la costruzione di questa linea guida.

Credo sia doveroso ringraziare tutti: il coordinatore e la commissione tutta di questa linea guida che ha svolto un lavoro egre-

gio; i loro collaboratori, che direttamente o indirettamente hanno permesso ai protagonisti di ritagliare il tempo necessario, e non é stato poco, a realizzare questo lavoro; i radioterapisti che si sono entusiasticamente impegnati forse più degli urologi; gli oncologi, che con la loro visione 'medica' ci hanno spesso permesso di acquisire logiche cliniche inesplorate; la segreteria e lo staff tecnico dell'A.UR.O., senza i quali non avremmo potuto realizzare in tempo ed in modo tecnologicamente ottimale ciò che é stato fatto

Spero di non aver dimenticato nessuno, e se così fosse formalmente, di fatto non é stato dimenticato nessuno, perché chiunque sia associato all'A.UR.O. ha in ogni caso contribuito a questa iniziativa, in quanto espressione della società cui appartiene.

Ma un ringraziamento formale, e soprattutto di cuore, va allo sponsor Hoechst Marion Roussel che con la lungimiranza che la contraddistingue ha concretamente realizzato attraverso la joint venture della linea guida, quel supporto alla scienza di cui noi clinici abbiamo bisogno per esprimerci.

Il Segretario Generale

INDICE

1. INTRODUZIONE

1.1. PERCHÉ UNA LINEA GUIDA

1.2. METODOLOGIA DELLA LINEA GUIDA

1.3. GUIDA AL TESTO

2. STATO DELL'ARTE

2.1. DEFINIZIONE DEL CARCINOMA

PROSTATICO LOCALIZZATO

2.2. SORVEGLIANZA SENZA TRATTAMENTO

2.3. ORMONOTERAPIA

2.4. PROSTATECTOMIA RADICALE

2.5. RADIOTERAPIA

2.6. TERAPIE ALTERNATIVE

2.7. TRATTAMENTI INTEGRATI

2.8. COSTI

3. INDICAZIONI

3.1. PARAMETRI

3.2. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

4. BIBLIOGRAFIA

5. APPENDICE A: questionario

6. APPENDICE B: consensus conference

1. INTRODUZIONE

E' indubbio che, con l'avvento dell'Antigene Prostatico Specifico e con il suo esteso utilizzo, la frequenza con la quale è diagnosticato un carcinoma prostatico è aumentata; di conseguenza appare in costante incremento pure il numero dei tumori prostatici apparentemente localizzati.

Questa linea guida assume pertanto una notevole importanza se è vero che in questi ultimi 20 anni si sono verificati due importanti eventi, almeno nell'ambito dell'Urologia italiana. L'uno è l'inversione netta del rapporto tra tumore già esteso al momento della prima diagnosi e tumore ancora confinato: in un recente passato era piuttosto infrequente ritrovare un tumore clinicamente localizzato e più frequentemente si aveva a che fare con tumori in fase avanzata. L'altro, diretta conseguenza del primo ma anche di un modo di vedere le cose più ampio e se vogliamo meno fatalista, è l'estensiva applicazione di trattamenti, vuoi chirurgico vuoi radiante, con intento comunque definitivo e curativo.

Se lo spirito con cui è valutata questa linea guida è quello di voler trarre una risposta definitiva circa quello che sia il migliore trattamento per un tumore prostatico in stadio clinico localizzato, il lettore potrebbe rimanere deluso. La mancanza di studi randomizzati che mettano a confronto quanto meno le cosiddette opzioni standard (prostatectomia radicale, radioterapia con intento curativo, attesa senza terapia) limita la nostra capacità di stabilire con certezza scientifica quale sia il trattamento ottimale. Al presente il confronto più essere fatto solo su studi retrospettivi e su serie differenti di pazienti. Peraltro non è neppure da escludere che i mezzi a disposizione per valutare l'efficacia del trattamento o la validità di un non trattamento siano non perfettamente corrispondenti alla realtà delle cose. Ci riferiamo nel caso specifico all'utilizzo del PSA quale indicatore di ripresa biochimica di malattia che non è assolutamente detto possa correlarsi in modo ideale con la ripresa clinica di malattia e con la soprav-

vivenza del paziente.

A tutt'oggi affermazioni definitive non si possono fare. Ne deriva che le incertezze già sottolineate allorché si é parlato di diagnosi e ancor più di stadiazione, si ripresentano parimenti anche nel trattamento delle cosiddette forme localizzate di tumore. Abbiamo così provato a fornire uno spettro quanto più esauriente delle possibilità terapeutiche potenzialmente applicabili, sottolineando come alcuni aspetti siano più chiari ed altri meno.

1.1. Perché una linea guida?

Per rispondere a tale quesito, riproponiamo esattamente quanto detto nella precedente linea guida in quanto ci pare perfettamente congruente. Infatti, l'esigenza di disporre di linee guida si propone sempre più forte ogniqualvolta ci si trova a dover prendere decisioni cliniche in campi ancora controversi. Disporre di sintetiche informazioni sul razionale delle varie opzioni disponibili, permette al clinico una decisione, pur sempre soggettiva, ma peraltro fondata su solide basi logiche. Infatti, a questo servono le linee guida, a fornire al clinico raccomandazioni di comportamento, come recita la definizione più accettata: **le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità d'assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche.**

Con quest'affermazione si evince una seconda motivazione che sottende all'esigenza di disporre di linee guida: conoscere qual é l'azione più appropriata per risolvere un dato problema diagnostico o terapeutico. Ognuno di noi sente l'esigenza di avere dei sicuri riferimenti scientifici - non parliamo di certezze perché la medicina non é una scienza esatta come la matematica - per assistere efficacemente i propri pazienti e nel contempo rivendica una libertà d'azione per meglio personalizzare l'assistenza al singolo caso. Conoscere l'appropriatezza delle proprie prestazioni significa garantire l'efficacia della propria pratica clinica pur nell'individualità irrinunciabile della persona. In altre parole significa fornire la prestazione più congrua nel risolvere un determinato problema. Conviene ribadire che conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi é la base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica. Solo su questa base che si può organizzare l'attività clinica. In altre parole e ad onta di tante prassi consolidate ma illogiche, l'efficacia é propedeutica all'efficienza; infatti, nessuno può pensare di organizzare l'attività se non sa di quale attività si tratti.

Disporre di linee guida significa dunque disporre di un indirizzo di riferimento nel prendere decisioni, e ancora, disporre di una guida dell'efficacia delle prestazioni per una data problematica clinica. In quest'ultima accezione significa porre le basi razionali per

un'obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio, come da tante parti si viene sollecitati a fare da chi ha formazione mentale prettamente burocratica volta all'organizzazione del lavoro senza curarsi delle caratteristiche del lavoro stesso. Non a caso sentiamo sempre più spesso parlare di linee guida nelle nostre aziende sanitarie a livello amministrativo.

Ma a questo proposito occorre essere particolarmente attenti a non equivocare il significato e quindi il metodo di costruzione delle linee guida. Cosa sia una linea guida l'abbiamo riferito sopra, e una linea guida deve essere prodotta attraverso un processo metodologico sistematico. Anche se viene chiamata linea guida, una serie d'indicazioni prodotte in un ufficio da funzionari non è una linea guida.

Il metodo di costruzione di una linea guida e le sue caratteristiche si devono basare su un processo metodologico che è ben codificato ed accettato dalla comunità scientifica. Le linee guida sono uno strumento di metodologia clinica e sul rigore metodologico fondano la loro affidabilità. Qualsiasi altro modo di produrre indicazioni o consigli non è una linea guida: a questo proposito conviene anche riferire che la linea guida è ben diversa, sia nella costruzione che nell'uso, da altri strumenti metodologici comunemente impiegati.

Diversa dal **protocollo** - schema predefinito di comportamento diagnostico-terapeutico - che trova applicazione in ambiti peculiari e predefiniti, come ad esempio in un reparto o per uno studio clinico, ed è anche tutt'altra cosa rispetto ad uno **standard**: entità di riferimento dei livelli quantitativi di soglia minimi e massimi dell'assistenza sanitaria.

Poiché come abbiamo ribadito sopra nella elaborazione delle linee guida il metodo utilizzato è certamente il fattore caratterizzante, conviene evidenziarne le caratteristiche.

1.2. Metodologia della linea guida

Richiamandoci a quanto affermato nelle precedenti linee guida, è doveroso sottolineare come esistano ormai da tempo in molte nazioni i documenti ufficiali finalizzati a fornire i criteri metodologici per l'elaborazione e la diffusione delle linee guida [1-7]. Ricordiamo altresì il documento prodotto dalla commissione FISM (Federazione Italiana delle Società Medico-Scientifiche) riguardante la metodologia raccomandata per produrre e diffondere le linee guida [8], che nel 1998 è stato pubblicato a puntate su AUROnews.

Nella costruzione della presente linea guida abbiamo seguito i criteri raccomandati nel documento citato, peraltro già utilizzati per l'elaborazione delle due precedenti linee guida e specificamente è stato seguito il seguente percorso metodologico:

- Identificazione dell'argomento
- Identificazione degli utenti, che per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato sono principalmente: urologi, radioterapisti, oncologi, e medici di medicina generale.
- Identificazione di una commissione di esperti con il compito di analizzare l'evidenza scientifica esistente in letteratura sui singoli argomenti.

- Revisione della letteratura e definizione dello stato dell'arte.
- Stesura di una prima bozza in cui sono sottolineati i dati acquisiti e soprattutto i punti controversi.
- Compilazione di un questionario da inviare a tutti i potenziali utilizzatori della linea guida, per conoscere l'atteggiamento corrente tenuto da loro nei confronti della patologia.
- Valutazione dei risultati del questionario ed identificazione dei punti da discutere.
- Convocazione di una Consensus Conference in cui vengono discussi i punti controversi, ma anche i dati acquisiti nell'ambito della realtà del nostro sistema sanitario.
- Stesura del testo definitivo.
- Pubblicazione, diffusione ed applicazione delle linee guida.

E' intuitivo che ciò che oggi é stato prodotto con metodologia sistematica é destinato ad evolvere nel tempo e quindi potrà e dovrà essere domani aggiornato. Non solo ma una linea guida ha dignità di esistere se viene diffusa ed applicata e proprio dalla sua applicazione deve essere rilevata l'affidabilità di una linea guida. Quindi deve essere operato un controllo della sua qualità, ovvero un controllo di quanto una specifica linea guida sia in grado di influire sulle decisioni cliniche. In ogni caso la costruzione di una linea guida é un processo continuo mai finito, su cui l'organizzazione che l'ha prodotta deve avere un'irrinunciabile attenzione finché nell'utenza non ne scemi la necessità.

Le raccomandazioni esplicitate in una linea guida, risultato finale del processo metodologico costruttivo della medesima, non hanno tutte lo stesso valore, bensì sono caratterizzate da gradi diversi di forza: la **forza di una raccomandazione** deriva direttamente dalla sua fondatezza, cioè dalla consistenza scientifica su cui essa si basa.

Pertanto forza e conseguentemente fondatezza delle raccomandazioni rappresentano le caratteristiche qualificanti di una linea guida. Fondatezza significa consistenza con la letteratura scientifica. Chiaro che é ben diversa l'evidenza prodotta da uno studio scientifico controllato prospettico randomizzato con adeguato disegno e analisi dei risultati rispetto ad uno studio non controllato. Se una raccomandazione si basa su evidenze prodotte con metodologia incontrovertibile avrà dunque una forza molto maggiore che se si basa soltanto su studi non controllati o addirittura su opinioni di esperti.

Il lavoro enorme che grava sulla commissione che si deve occupare della costruzione di una linea guida é proprio quello di analizzare la letteratura in modo da evincere e quindi distinguere le evidenze metodologicamente incontrovertibili dalla materia dubbia, che richiede ulteriori approfondimenti e discussioni e che comunque non può avere la dignità di una raccomandazione. Ed é ciò che in questo lavoro é stato fatto.

1.3. Guida al testo

Nel **capitolo 2** (Stato dell'arte) vengono raccolti i contributi riguardanti le diverse opzioni terapeutiche proponibili nel caso in cui il tumore prostatico risulti clinicamente localizzato. Tali contributi vogliono riassumere da un lato quella che é l'esperienza nei diversi settori degli Autori, dall'altro riportare un aggiornamento attuale e preciso di quanto, sull'argomento, si ricava dalla letteratura. Nel **capitolo 3** (Indicazioni al trattamento) si é cercato di riassumere i principi ispiratori della scelta terapeutica e i criteri sui quali questa deve fondarsi. Sono espresse delle raccomandazioni che sintetizzano il parere clinico-scientifico degli esperti; si armonizzano con i dati della Consensus Conference; rispecchiano quanto ricavato dalla meta analisi della Letteratura.

A questo proposito i lavori più significativi riportati nel testo sono elencati consecutivamente in ordine di citazione nel **capitolo 4** (Bibliografia).

Nel **capitolo 5** (Appendici) sono elencate le domande proposte e le risposte ottenute sia con il questionario postale che con il dibattito interattivo della Consensus Conference.

Occorre da ultimo sottolineare un punto importantissimo riguardante le raccomandazioni espresse in questa linea guida. Come sopra accennato **le raccomandazioni hanno forza diversa a seconda dell'evidenza scientifica in primis e del consenso degli specialisti in secundis**: pertanto nelle indicazioni si é cercato di esplicitare il più possibile la forza delle raccomandazioni. Nel testo sarà quindi cura del lettore evincere tale forza, che é deducibile appunto dal contesto descrittivo.

Che **cosa si deve** fare distinguendolo da che **cosa si può** fare sarà quindi lasciato al clinico che nella valutazione del testo non ha un ruolo passivo di mera assunzione delle raccomandazioni (se così fosse si poteva riassumere tutto il lavoro della linea guida negli algoritmi) bensì di attiva responsabilità decisionale nell'applicare le raccomandazioni.

La scelta di usare quando sarà possibile le raccomandazioni più forti, lasciando le raccomandazioni on meno forza a circostanze particolari, deve essere un processo critico basato sulla valutazione di tutte le evidenze all'uopo fornite con il testo. In ogni caso sarà compito del clinico assumersi la responsabilità di preferire raccomandazioni deboli quando raccomandazioni forti sono possibili.

In conclusione si é voluto fornire con il testo così articolato una linea guida dinamica di riferimento alla pratica clinica applicabile nella quasi totalità delle circostanze che si presentano quotidianamente: sono semplicemente un supporto tecnico alle scelte cliniche che ha la presunzione di far risparmiare tempo e fatica ma soprattutto di ottimizzare il percorso terapeutico del carcinoma prostatico clinicamente localizzato.

FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

In parentesi quadra [] sono riportate le voci bibliografiche citate in ordine di comparizione. Es: [491]. Più voci per un medesimo punto sono raggruppate nella medesima parentesi. Es: [563,569]. Se i numeri di riferimento sono uniti da un trattino, es [444-488] significa che vengono citate tutte le voci comprese tra i due numeri.

In parentesi graffa { } sono richiamate le *TABELLE* contrassegnate con il medesimo numero del capitolo cui si riferiscono. Se ricorrono più tavole nel medesimo capitolo queste sono citate successivamente con il numero del capitolo cui viene aggiunto il numero d'ordine preceduto da -. Es: {*TABELLA 2.3.-2*}

Segni di richiamo nelle tabelle, es: †,°,*,§,#, ecc., rimandano alle didascalie della tabella stessa.

I rimandi ad altro capitolo o paragrafo o capoverso vengono citati in corsivo fra parentesi tonda. Es: (*VEDI 2.5.1.*)

fallisce la diagnosi di estensione extracapsulare.

2. STATO DELL'ARTE

2.1. Definizione del carcinoma prostatico clinicamente localizzato e mezzi di stadiazione.

Adottando il sistema di classificazione TNM, si intende per carcinoma prostatico (CaP) localizzato il tumore nelle categorie T1 e T2, cioè :

un tumore contenuto all'interno della capsula prostatica, qualora evidenziabile, senza diffusione ai linfonodi regionali e/o ad organi distanti [9].

Purtroppo i mezzi a nostra disposizione per stadiazione clinicamente il CaP sono piuttosto imprecisi. La corrispondenza tra T clinico (cT) e T patologico (pT) varia infatti tra il 40 e il 50%. Ciò significa che nella metà dei casi vengono operati di prostatectomia radicale, o sottoposti a radioterapia definitiva, pazienti affetti da un tumore localmente avanzato.

Tra i differenti mezzi che abbiamo a disposizione per stadiazione il CaP, i cosiddetti indici indiretti (PSA, Gleason score biptico, numero e percentuale delle biopsie positive) hanno un'accuratezza maggiore delle tradizionali tecniche di diagnostica per immagini (Ecografia Transrettale - Tomografia Computerizzata - Risonanza Magnetica). Nonostante ciò, dopo aver eseguito la diagnosi di CaP, occorre fare un bilancio di estensione di malattia, per offrire al paziente il migliore trattamento possibile in termini di controllo della malattia e di qualità della vita.

Quali sono dunque gli esami necessari per una stadiazione sufficientemente corretta, nell'ottica di un buon rapporto costo/beneficio? La risposta a questa domanda è già presente nel Capitolo "Indicazioni" del precedente manuale "Linee guida per la diagnosi, stadiazione e follow up del Carcinoma Prostatico" cui facciamo ampiamente riferimento in questo capitolo [10]. Qui di seguito analizziamo sinteticamente i mezzi a nostra disposizione rinviando alla {TABELLA 2. 1. - 1} per il riassunto finale.

2. 1. 1. PSA

Il PSA non è sufficientemente attendibile nel determinare lo stadio clinico su base individuale, essendoci una considerevole sovrapposizione fra tutti gli stadi clinici. Il rilievo invece del PSA libero e totale preoperatorio è utile nel predire il volume del tumore e potrebbe distinguere fra carcinomi significativi e non significativi. Dai dati della Letteratura risulta che il PSA usato da solo ha un limitato valore nella definizione dello stadio nei pazienti con CaP.

2. 1. 2. ESPLORAZIONE RETTALE

L'esplorazione rettale, pur mantenendo un ruolo importante nella diagnosi del CaP,

non é uno strumento affidabile nella stadiazione locale, in quanto in quasi la metà dei casi fallisce la diagnosi di estensione extracapsulare.

2. 1. 3. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

2. 1. 3. 1. Ecografia Transrettale (TRUS)

L'ecografia, in mani esperte, trova applicazione nella stadiazione locale del tumore, consentendo la visualizzazione dell'infiltrazione della capsula e delle vescicole seminali; la sua accuratezza in questo senso é inferiore a quella della risonanza magnetica con bobina endorettale, che però é un esame sicuramente non di facile accesso né di costo contenuto. L'importanza della TRUS risiede inoltre nella possibilità di misurare con sufficiente precisione il volume prostatico, a cui é legato il concetto di densità del PSA (PSAD, PSADTZ), pur con le dovute limitazioni e riserve di tale strumento. L'ecografia é importante anche per un corretto ed uniforme campionamento biptico della ghiandola prostatica, che deve essere eseguito sempre bilateralmente anche in presenza di aree focali. Infatti da studi recenti la percentuale di tessuto neoplastico calcolato sulla totalità dei frammenti biptici, la bilateralità della neoplasia ed il grading biptico rappresentano parametri ben correlati con la stadiazione anatomo-patologica [11-15].

2. 1. 3. 2. Radiologia tradizionale

La radiografia dello scheletro trova impiego nel chiarire gli accumuli di tracciante radioattivo di natura dubbia alla scintigrafia. Pertanto trova spazio solo nella definizione della categoria M, quando la scintigrafia ossea é dubbia.

2. 1. 3. 3. Tomografia computerizzata (CT) e Risonanza Magnetica (MRI)

La CT non é metodica adeguata per la stadiazione del CaP. Questa affermazione é condivisa dalla grande maggioranza dei cultori della materia. La CT ha invece un ruolo propedeutico al trattamento radiante curativo del CaP. Essa pertanto andrebbe eseguita solo dopo aver posto diagnosi di CaP, definito con altri mezzi lo stadio clinico e quindi quando si é deciso di avviare il paziente alla radioterapia definitiva.

La MRI con bobina corporea non migliora significativamente l'accuratezza della ecografia transrettale nella stadiazione locale del CaP. La ECMRI (Risonanza magnetica con bobina endorettale) rappresenta invece la metodica di immagine migliore oggi disponibile per definire la categoria T. Purtroppo la scarsissima diffusione dell'apparecchiatura ed il limitato numero di radiologi esperti nella sua interpretazione rendono la ECMRI ancora una tecnica sperimentale, i cui risultati non sono facilmente riproducibili. Inoltre il rapporto costo/beneficio della ECMRI nella stadiazione locale non ne giustifica al momento l'impiego routinario.

Un gruppo di pazienti che potrebbero beneficiare della ECMRI per la stadiazione é quello con PSA tra 10 e 20 nG/mL e Gleason score tra 5 e 7. In questo sottogruppo il rischio di estensione extracapsulare (ECE) e/o invasione delle vescicole seminali (SVI)

varia considerevolmente, dal 13 al 58%. La MRI é in grado di prevedere correttamente la SVI nel 71% dei pazienti di questo sottogruppo e la ECE nel 27%. In tal modo potrebbe essere ottimizzato il rapporto costo-beneficio dell'impiego della ECMRI nella stadiazione locale del CaP [16,17].

2. 1. 3. 4. Scintigrafia ossea

In Letteratura esistono numerosi lavori che concordano sulla pressoché completa inutilità di eseguire una scintigrafia ossea preoperatoria stadiante a pazienti asintomatici con PSA < 10 nG/mL. In pazienti con sintomatologia dolorosa scheletrica ed elevato grading bioptico la scintigrafia ossea trova indicazione anche con valori di PSA < 10 nG/mL [18-20].

Il razionale nel prescrivere una scintigrafia ossea a tutti i pazienti trova tuttavia fondamento nel fatto che spesso questo esame é gravato da dubbi interpretativi che devono essere ulteriormente valutati con radiografie mirate dello scheletro o meglio con CT e MRI mirate. Avere quindi un esame basale di confronto durante il periodo di follow-up può risultare molto utile.

2. 1. 4. VALUTAZIONE LINFONODALE

Poiché CT e MRI hanno dei grossi limiti nell'identificazione dei linfonodi pelvici metastatici, il più affidabile metodo di valutazione dei linfonodi é rappresentato dalla linfoadenectomia.

Il concetto che indica la linfoadenectomia pelvica locoregionale il metodo più affidabile per la valutazione dei linfonodi regionali 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 di metastatizzazione linfonodale.

La combinazione dei 3 parametri descritti, ed 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, B), permette di individuare pazienti nei quali il rischio di metastasi linfonodali appare così ridotto (< 3%) da non giustificare la necessità della linfoadenectomia pelvica [21-25].

L'omissione della linfoadenectomia 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 dei costi sociali della medicina. Al contrario, l'esecuzione della linfoadenectomia nella categoria di pazienti selezionati in base ai fattori di rischio elevato permette di individuare quei pazienti che, avendo linfonodi negativi, possono essere sottoposti a terapia curativa. Ciò appare indipendente dalla tecnica con cui si effettua la prostatectomia radicale, retropubica, perineale o transcoccigea.

In base alle evidenze della Letteratura più qualificata appare giustificato quindi affidarsi per la valutazione dello stato linfonodale ai nomogrammi costruiti utilizzando il livello di PSA, il punteggio di Gleason delle agobiopsie ed il volume del tumore, basando su questi le successive decisioni di trattamento.

2. 1. 5. **MARKERS**

I markers di metastatizzazione ossea, benché offrano interessanti possibilità di sviluppo, non sono oggi in grado di sostituire routinariamente la scintigrafia ossea. Potrebbero trovare impiego in caso di scintigrafia ossea dubbia, in alternativa a CT o MRI, la fosfatasi alcalina ossea e il procollagene I [10].

2. 1. 6. **MARGINI CHIRURGICI POSITIVI**

Un particolare aspetto della stadiazione patologica del CaP dopo chirurgia radicale é rappresentato dai margini chirurgici positivi (MP). Essi si riscontrano mediamente nel 28% delle prostatectomie radicali (7 - 46%) [26, 27].

2. 1. 6. 1. **Definizione**

Per MP si intende la presenza di tessuto neoplastico alla superficie chinata del pezzo anatomico asportato. Intuitivamente si può pensare che MP significhi persistenza di tumore nella sede della exeresi chirurgica. Ciò non é sempre vero. Infatti se così fosse ci aspetteremmo la progressione clinica della malattia in tutti i pazienti con MP non sottoposti a trattamenti complementari alla chirurgia, la qual cosa non avviene. La discrepanza tra MP e progressione clinica di malattia può essere spiegata in diversi modi:

- un follow-up sufficientemente lungo potrebbe rivelare in tutti i MP progressione di malattia;
- MP potrebbe non significare automaticamente tumore residuo nella sede dell'exeresi chirurgica, in quanto il pezzo anatomico inviato in esame, per una non corretta manipolazione, potrebbe non rappresentare esattamente tutto il tessuto asportato;
- il tessuto neoplastico residuo potrebbe andare incontro a necrosi ischemica o a distruzione ad opera del tessuto di granulazione postoperatorio.

Certamente é opportuno distinguere MP con estensione extraprostatica del tumore da MP senza estensione extraprostatica. Nel primo caso i MP sono da mettere in relazione alla malattia, nel secondo possono essere causati da una incisione chirurgica eseguita all'interno della capsula prostatica o anche da una scorretta manipolazione postchirurgica del pezzo anatomico da parte del patologo (MP iatrogeni). Differente sarà l'impatto prognostico dei tre tipi di MP.

2. 1. 6. 2. **Valore prognostico**

I MP rappresentano un fattore prognostico sfavorevole. Nei pazienti con MP la probabilità di essere liberi da progressione di malattia a 10 anni é pari al 41,9% contro il 74,8% di quelli con margini negativi [27]. I MP hanno invece scarso valore prognostico in presenza di linfonodi positivi o invasione delle vescicole seminali, che sono fattori di rischio di progressione di malattia più importanti dei MP.

2. 1. 6. 3. Trattamento

Non esiste consenso circa il trattamento dei MP. Le diverse opzioni (radioterapia esterna adiuvante, ormonoterapia adiuvante o semplicemente sorveglianza e trattamento alla ripresa biochimica o clinica di malattia) sono attualmente tutte egualmente accettabili. Pur esistendo in Letteratura dati a sostegno delle diverse opzioni non esistono al momento studi clinici prospettici conclusivi. Pertanto ciascuna delle suddette opzioni può essere adottata.

2. 1. 6. 4. Conclusioni

Pur nell'incertezza esistente circa il significato clinico dei MP, la maggioranza (72,9%) dei partecipanti alla Consensus Conference (vedi appendice) ha espresso parere favorevole a segnalare sempre, accanto alla categoria T patologica del tumore, anche la presenza dei MP. Tale atteggiamento è motivato, allo stato attuale delle conoscenze, più da esigenze di ricerca e di studio che da implicazione pratiche terapeutiche.

TABELLA 2.1. - 1

modificata da Auroline 2: "Linee guida per la diagnosi, stadiazione e follow up del Carcinoma Prostatico" [10]

T La correlazione tra stadiazione clinica e stadiazione patologica é molto debole, intorno al 50%. Ciò significa che i mezzi a nostra disposizione per stadiazione clinicamente il carcinoma prostatico (parametro T del TNM) sono insoddisfacenti. Di fatto sono più affidabili i cosiddetti metodi indiretti, qui di seguito riportati:

- v Gleason grade e score
- v PSA totale
- v % di biopsie positive

Attualmente la diagnostica per immagini (TRUS - CT - MRI - ECMRI) non é in grado da sola di guidare la decisione terapeutica.

Valutando il rapporto costo/beneficio dei mezzi attualmente a nostra disposizione riteniamo di proporre come necessarie solo le seguenti indagini prima di procedere al trattamento del paziente:

- v PSA
- v Esplorazione Rettale
- v Ecografia Transrettale
- v Biopsie prostatiche con indicazione del Gleason grade e del Gleason score

N La categoria N non é valutabile con attendibilità con alcuna tecnica di diagnostica per immagini.

M SCINTIGRAFIA: in pazienti asintomatici é raccomandabile se PSA > 10 nG/mL. Se la scintigrafia risulta dubbia considerare:

- v Esami radiologici tradizionali
- v Fosfatasi alcalina ossea
- v Procollagene I
- v CT / MRI

2. 2. Sorveglianza senza trattamento

Attualmente il carcinoma della prostata (CaP) rappresenta oltre il 25% dei tumori maschili; tale percentuale è destinata a crescere grazie allo screening delle patologie prostatiche con il dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) [28, 29].

Questione cruciale è se la diagnosi e il trattamento precoci riducano la mortalità da CaP o se invece portino ad un eccesso diagnostico e terapeutico, con morbidità iatrogena inaccettabile [30]. Queste osservazioni comportano sia un'attenta valutazione delle possibilità terapeutiche, alla diagnosi, per il CaP clinicamente localizzato, sia un rinnovato interesse per la scelta di differire il trattamento al momento della comparsa della sintomatologia clinica [31].

Il concetto di vigile attesa nel trattamento del CaP clinicamente localizzato implica l'astensione da qualsiasi forma di terapia, dal momento della diagnosi fino a quando il paziente non diventi sintomatico o per ostruzione delle vie urinarie o per malattia metastatica.

La definizione esatta del ruolo "terapeutico" della vigile attesa presuppone la conoscenza della storia naturale del CaP clinicamente localizzato, intendendosi per storia naturale il decorso della malattia in un individuo non sottoposto a terapia. In realtà questo decorso non è mai stato studiato, in quanto, dal momento dell'introduzione degli ormoni nel trattamento di tale neoplasia, in tutti gli studi i pazienti risultano sottoposti almeno a terapia ormonale, precocemente o al momento della progressione [32]. Tuttavia l'incertezza sulle caratteristiche biologiche del CaP ha fatto sì che la sola osservazione sia stata talvolta ritenuta una forma di trattamento valida per un numero variabile di pazienti, a seconda dell'orientamento terapeutico dei vari autori [32-36]. La disparità di giudizio dipende, oltre che dalla scarsa conoscenza della storia naturale della malattia, dalla mancanza di certezze su determinati aspetti inerenti l'epidemiologia, la biologia e la terapia della neoplasia prostatica.

La distinzione tra carcinomi clinicamente significativi e non (carcinomi latenti) attualmente si basa principalmente sul calcolo delle dimensioni della neoplasia; non possiamo tuttavia ignorare che anche i tumori letali hanno inizio come foci microscopici, la cui progressione a neoplasie di maggiori dimensioni è imprevedibile. Essendo sconosciuta la storia naturale del CaP localizzato, non conosciamo la velocità di progressione locale o a distanza della malattia e l'intervallo presunto tra diagnosi e morte correlata. Esiste ampia disparità tra la prevalenza e la mortalità della malattia: il CaP è infatti istologicamente presente in circa il 30% degli uomini con 50 anni d'età e in oltre il 50% di quelli con 80 anni, anche se solo un'esigua percentuale (3-4%) di uomini muore per questa malattia [37].

Il rischio durante la vita di ammalarsi di carcinoma prostatico per i nati negli Stati Uniti è del 10%, mentre il rischio di morire per questa malattia è del 3% [28]. Circa il 50% di nuovi casi sono diagnosticati in uomini di età superiore a 70 anni, quando altre cause di morte sono comunemente in incremento [37]. L'età media dei pazienti deceduti per CaP risulta superiore all'aspettativa di vita media della popolazione maschile [31].

Il trattamento ottimale per il CaP clinicamente localizzato rimane controverso per la mancanza di studi controllati randomizzati. Non esistono dati certi comparativi sull'efficacia e morbilità e sui costi dei vari trattamenti.

2. 2. 1. LA LETTERATURA

Tra i numerosi studi sul ruolo della vigile attesa nel trattamento del CaP clinicamente localizzato, solo il Veterans Administration Cooperative Trial (VACURG) è stato condotto con i criteri di una ricerca prospettica randomizzata [38]. In questo studio, 61 pazienti (età media 63 anni) sottoposti a prostatectomia radicale sono stati confrontati con 50 pazienti (età media 66 anni) non sottoposti ad alcun trattamento curativo precoce. Questo studio non riporta differenze statisticamente significative nei tassi di mortalità, ma una serie di difetti metodologici rende le conclusioni non affidabili. L'analisi statistica è stata basata sul dato della sopravvivenza cruda (numero di pazienti sopravvissuti in un dato momento rispetto al numero al tempo zero) con un follow-up di 15 anni. In questi casi la sopravvivenza cruda è un indice (endpoint) inappropriato, poiché la mortalità intercorrente, non correlata alla malattia, è elevata ed è influenzata dall'età media delle varie serie. Infatti anche se una gran parte di pazienti con età di 65 anni ed un'aspettativa di vita di 15 anni venisse guarita dalla prostatectomia radicale, questo non potrebbe essere dimostrato dall'analisi della sopravvivenza cruda, data l'elevata incidenza di altre cause di mortalità. Inoltre se la randomizzazione non è stata in grado di fornire due gruppi comparabili per una variabile quale l'età, ciò potrebbe essere avvenuto anche per altri fattori quali la co-morbilità.

Tutte le altre ricerche sul trattamento dilazionato del CaP non sono state condotte secondo un criterio di randomizzazione, pertanto nella valutazione dei risultati è importante tenere presente i criteri impiegati nella selezione dei pazienti. Tali criteri prevedono una serie di requisiti di inclusione variabili, così riassumibili [39]:

- ☛ assenza di sintomi clinici;
- ☛ assenza di metastasi (M0);
- ☛ un periodo determinato di non progressione della malattia;
- ☛ basso stadio;
- ☛ basso grado;
- ☛ stadio, grado ed età compatibili per un intervento di prostatectomia radicale;
- ☛ neoplasie diagnosticate incidentalmente (T1 a-b).

La diversità nei criteri di reclutamento dei pazienti influenzerà dunque i risultati, così come la differenza dei protocolli di follow-up, che normalmente prevedono la visita medica e l'esecuzione di analisi ematochimiche ogni 6-12 mesi e la scintigrafia ossea ad intervalli variabili tra 6 e 18 mesi.

Due studi prospettici non randomizzati illustrano l'esperienza svedese, una delle principali, sulla terapia d'attesa. La ricerca condotta al Karolinska Institute da Adolfsson è un'analisi sul trattamento di vigile attesa in 172 pazienti con malattia in categoria T1-3 arruolati tra il 1978 e il 1982. La diagnosi delle neoplasie, in gran parte clinicamente localizzate, era stata ottenuta mediante esame citologico su agoaspirato. La maggioranza dei casi era in categoria T2 (63%) e la minoranza in categoria T3 (17%). Solo in 2 casi (0,01%) la neoplasia era di grado 3 (WHO), mentre nel 62% dei casi era di grado 1. L'età media dei pazienti era di 68 anni, il follow-up medio di 80 ± 32 mesi. Una sintomatologia

disurica ostruttiva richiedente una resezione transuretrale della prostata si è sviluppata nel 22% dei casi, una progressione locale nel 58% e una progressione a distanza nel 19%. Il 52% dei pazienti fu sottoposto a trattamento per progressione locale o a distanza, nel 72% dei casi ad ormonoterapia, nel 23% a radioterapia e nel 5% a prostatectomia radicale. Il CaP fu considerato la causa di morte in 20 pazienti (12%), mentre 55 (32%) morirono per altre cause. A 10 anni la sopravvivenza libera da malattia fu il 68%, la sopravvivenza specifica l'80% e la sopravvivenza cruda il 47% [40].

Lo stadio della neoplasia risultò un indice prognostico statisticamente significativo (analisi di Cox) per la progressione a distanza e per la mortalità correlata alla malattia, a differenza del grado (grado 1 vs grado 2+3). Adolfsson ha concluso che "la storia naturale del carcinoma prostatico di basso grado e localizzato sembra essere una lenta ma costante progressione locale, con una bassa incidenza di metastatizzazione e un'ancor più bassa mortalità entro i primi 10 anni dalla diagnosi. Perciò la terapia differita può essere un'alternativa al trattamento attivo in pazienti affetti da CaP clinicamente localizzato nei quali l'aspettativa di vita sia inferiore a 10 anni".

La seconda ricerca svedese, pubblicata da Johansson et al., riguarda uno studio prospettico di popolazione che comprende tutti i pazienti con CaP di una cittadina con popolazione di 190.000 persone. I 654 casi diagnosticati dal Marzo 1977 al Febbraio 1984 corrispondono a 46 casi per 100.000 all'anno. Dei 329 pazienti con CaP clinicamente localizzato solamente 223 risultarono adempiere ai criteri di selezione adottati per il trattamento differito. La diagnosi su agoaspirato fu eseguita in tutti i pazienti con neoplasia prostatica palpabile (53%), in tutti gli altri casi la diagnosi fu incidentale. In questo studio, il principale criterio di selezione dei pazienti fu la presenza, fino al Febbraio 1979, di un carcinoma prostatico di grado 1 (WHO). Successivamente furono inseriti anche alcuni pazienti con tumori di grado 2 e 3. Il gruppo studiato appare quindi come una tipica popolazione di pazienti affetti da CaP, essendo rappresentati tutti i gradi della malattia; tuttavia per l'anomalia della selezione iniziale la maggior parte dei tumori era di grado 1 (66%) mentre solo 9 neoplasie erano di grado 3. Il 32% (72/223) era in categoria T1 ed il 47% in categoria T2. Johansson ha evidenziato come le neoplasie di grado 1 possedessero una buona prognosi, 91% di sopravvivenza specifica a 10 anni, mentre il rischio di morire per CaP era superiore di 2,5 volte per le forme a medio grado di differenziazione e di oltre 58 volte per quelle di grado 3. In questo studio è rilevante il dato del 10% di pazienti deceduti per morte correlata alla malattia rispetto al 56% (125/223) di pazienti deceduti per malattie intercorrenti ad una distanza media di 12,5 anni dalla diagnosi [41].

Confrontando lo studio di Johansson con quello di Adolfsson, si evidenzia una minore incidenza di progressione locale (22% vs. 58%) e di metastatizzazione (12% vs. 19%), una minore mortalità per CaP (10% vs. 12%) e una più elevata mortalità per altre cause (56% vs. 32%). Due fattori possono contribuire a spiegare queste differenze. In primo luogo, l'età media della popolazione nello studio di Johansson era di 72 anni, di 4 anni maggiore di quella di Adolfsson, perciò in tale popolazione era prevedibile una mortalità più elevata per patologie intercorrenti e di conseguenza una riduzione del rischio di morte per CaP. In secondo luogo, un terzo dei pazienti nella casistica di Johansson era in categoria T1a mentre il 90% dei pazienti in quella di Adolfsson erano in categoria T2. In uno studio successivo, con follow-up prolungato a 12 anni, Johansson ha riferito che la diffusione metastatica è passata dal 12% al 22% e la progressione locale è cresciuta dal 22% al 35%; dunque anche partendo da uno stadio iniziale più basso, in un periodo di

tempo sufficiente la malattia va incontro a progressione [42]. Una critica valida per entrambi gli studi, ma soprattutto per quello di Adolfsson nel quale oltre il 90% dei casi è rappresentato da neoplasie rilevate clinicamente, riguarda il ricorso per la diagnosi all'agoaspirato. Infatti nei casi diagnosticati come carcinoma di grado 1 con esame citologico è stata riportata una percentuale di falsi positivi variabile dal 4 al 30% correlando i dati dell'esame citologico con quelli della prostatectomia radicale [43, 44]. Da una revisione di oltre 4.000 pazienti sottoposti simultaneamente ad agoaspirato e a biopsia con ottenimento di frustolo tissutale è stata rilevata un'incidenza di falsi positivi con l'agoaspirato mediamente del 17% con punte del 40% [45]. Pertanto alcuni pazienti, che non erano realmente affetti da CaP, potrebbero essere stati inclusi nei protocolli di vigile attesa sulla base di una diagnosi falsamente positiva ottenuta sull'esame citologico dell'aspirato. Anche Chodak ha evidenziato come le curve di sopravvivenza specifiche per la malattia, nei pazienti con CaP di grado 1, diagnosticato con l'esame citologico dell'aspirato, fossero più elevate, anche se non in modo significativo, rispetto a quelle dei pazienti nei quali la diagnosi era stata posta mediante esame istologico [46].

Johansson ha recentemente aggiornato i suoi risultati riferendo una mortalità correlata dell'11% dopo 15 anni di follow-up [47]. Il tasso di sopravvivenza attuariale corretta dei 223 pazienti sottoposti a trattamento differito è risultato simile a quello dei 77 che avevano ricevuto un trattamento attivo iniziale. Gli autori concludono che "i pazienti con carcinoma prostatico localizzato possiedono una prognosi favorevole se sottoposti a vigile attesa, e il numero di decessi potenzialmente evitabile con una terapia radicale iniziale è limitato".

Tale casistica, oltre ai limiti già sottolineati relativi all'elevata età media (72 anni), alla metodica diagnostica impiegata (agoaspirato), alla mancata revisione patologica, alla predominanza di neoplasie ad alto e medio grado di differenziazione, manca di un'analisi statistica multivariata dei fattori di rischio per la progressione. Sebbene l'incidenza di progressione locale e metastatica sia stata esaminata singolarmente in rapporto all'età, allo stadio clinico e al grado, questi fattori di rischio non sono mai stati combinati.

Pertanto è impossibile da tale studio estrapolare ad esempio il rischio di progressione per un paziente di età inferiore a 70 anni con una neoplasia palpabile moderatamente differenziata. Sebbene sia stato rilevato che il 46% dei pazienti di età inferiore a 60 anni ed il 40% di quelli di età compresa tra 61 e 70 anni siano morti direttamente o indirettamente per la neoplasia prostatica, il preciso impatto dello stadio e del grado tumorale sul tasso di sopravvivenza non è stato specificato. Una progressione metastatica è stata rilevata nel 5% dei pazienti ultraottantenni e nel 36% di quelli di età inferiore a 61 anni. Da questi dati esce nuovamente rafforzato il concetto che i pazienti più giovani con maggiore aspettativa di vita sono a più elevato rischio di mortalità causa specifica. La conclusione sul ruolo marginale della terapia attiva precoce nel CaP non risulta supportata dai dati. Nel presente studio il trattamento attivo è consistito in una terapia ormonale precoce o in una radioterapia e solo in 2 casi in una prostatectomia radicale. In conclusione i dati hanno dimostrato solamente che la terapia ormonale tardiva ha la stessa efficacia di quella precoce.

Data la mancanza di risultati attendibili da parte di precedenti studi comparativi e la possibile presenza di squilibri nei vari criteri di arruolamento ed analisi negli studi dei singoli istituti, Chodak et al. hanno eseguito un'analisi multivariata dei dati individuali di ciascun paziente, riuniti in un pool, relativi a 6 studi non randomizzati sulla vigile attesa

eseguiti in 4 paesi diversi (Stati Uniti, Svezia, Israele, Scozia), pubblicati tra il 1987 ed il 1992 [30, 46]. Il principale vantaggio di un'analisi condotta sui dati individuali, riuniti in un unico pool, rispetto ad una convenzionale meta-analisi sta nel fatto che si ottengono dati originali, che consentono un riequilibrio di eventuali sbilanciamenti presenti nei risultati dei singoli lavori originali. In questo studio sono stati valutati 828 pazienti con CaP clinicamente localizzato, relativamente alla comparsa di metastasi e alla sopravvivenza, senza alcuna considerazione sulla qualità di vita. A 10 anni presentava metastasi il 19% dei pazienti con neoplasia di grado 1 ed il 13% era deceduto per tale causa, il 42% dei pazienti con carcinoma di grado 2 con il 13% di decessi ed il 74% di quelli con grado 3 con il 66% di mortalità. Le conclusioni di Chodak sono state:

- ▀ la vigile attesa è un'opzione terapeutica ragionevole per i pazienti con carcinoma di grado 1 o 2 (corrispondenti, in alcune delle casistiche considerate, a Gleason score £ 7) e con un'aspettativa di vita inferiore a 10 anni,

- ▀ dovrebbe essere lasciata alla libera decisione del paziente la valutazione se una maggior sopravvivenza libera da malattia oltre i 10 anni valga il rischio delle complicanze del trattamento attivo,

- ▀ esiste la necessità di studi randomizzati sulla vigile attesa vs. il trattamento radicale. In questo lavoro si possono riscontrare vari limiti: una rivalutazione istopatologica dei casi per la conferma della diagnosi e del grading della neoplasia non è stata eseguita; il 42% delle diagnosi è stato effettuato su citoaspirato, con il noto rischio di falsi positivi; la distribuzione per grado delle neoplasie è sbilanciata. Una questione non chiarita dallo studio è rappresentata dal fatto che nonostante il 42% dei pazienti con carcinoma moderatamente differenziato avesse sviluppato metastasi soltanto il 13% fosse deceduto. Questo dato è in contraddizione con il preciso parallelismo tra incidenza di malattia metastatica e mortalità. Quando i pazienti sviluppano malattia metastatica il tempo medio di progressione dopo terapia ormonale è di 18-24 mesi e molti pazienti muoiono entro un anno dallo sviluppo di una neoplasia ormono-resistente.

Albertsen et al. hanno pubblicato uno studio retrospettivo su 451 pazienti con CaP localizzato diagnosticati nel Connecticut tra il 1971 e il 1976. Tale studio ha ricevuto particolare attenzione in quanto presenta un ampio numero di pazienti seguiti per un periodo più lungo rispetto ai lavori precedentemente pubblicati. Tutti i pazienti ricevettero o nessun trattamento oppure una terapia ormonale precoce o tardiva; il follow-up medio fu di 15,5 anni. 44 di questi pazienti avevano una neoplasia con Gleason score 2-4, 160 con Gleason score 5-7 e 130 con Gleason score 8-10. Per 117 pazienti non fu disponibile l'esame istologico per la rivalutazione da parte di un singolo anatomopatologo.

Gli autori hanno seguito questi pazienti trattati conservativamente al fine di determinare l'indice di mortalità correlato all'età e alla malattia specifica, mentre non hanno valutato la sopravvivenza libera da malattia. I risultati dello studio rilevano che per i pazienti con neoplasie con Gleason score 2-4 il tasso di mortalità a 10 anni fu del 9%, per quelli con Gleason score 5-7 del 24% e per quelli con Gleason score 8-10 del 49%. Quando compararono la sopravvivenza con un gruppo di pazienti di pari età senza CaP abitanti nello stesso Stato, gli autori trovarono che i pazienti con carcinoma ben differenziato non presentavano apparente diminuzione nella durata della vita, quelli con neoplasie moderatamente differenziate erano esposti ad una perdita di 4-5 anni di vita e quelli con neoplasie scarsamente differenziate ad una perdita di 6-8 anni.

Gli autori conclusero che:

- ☛ il Gleason score è l'indice prognostico più importante per la sopravvivenza;
- ☛ un trattamento aggressivo per i carcinomi di basso grado è ingiustificato;
- ☛ la possibilità di un trattamento attivo di recuperare la perdita potenziale di vita per le neoplasie di alto grado è opinabile.

La conclusione che un trattamento aggressivo per le neoplasie ben differenziate non sia necessario è probabilmente corretta, sebbene questa conclusione sia basata su un ristretto numero di 44 pazienti, dei quali oltre la metà con neoplasia in categoria T1a. Lascia perplessi come a dispetto di una perdita potenziale di vita dai 4 agli 8 anni il ruolo di una terapia attiva per le forme a medio-basso grado di differenziazione sia discusso [48].

Fleming et al. [49] hanno esaminato la Letteratura pubblicata sul trattamento del CaP clinicamente localizzato usando la tecnica dell'analisi decisionale allo scopo di predire l'impatto del trattamento sulla aspettativa di vita aggiustata alla qualità (QALE). Nello studio è stato impiegato il modello di Markov che è un modello decisionale in grado di simulare il complicato decorso della malattia nel tempo. Lo scopo finale dello studio analitico era la correlazione di diversi tipi di trattamento con la capacità di ridurre la mortalità e la morbilità secondaria alla malattia metastatica, sottraendo all'efficacia terapeutica le conseguenze di eventuali complicanze collegate alla terapia stessa.

Il modello è stato creato mediante il ricorso a indici di probabilità e di frequenza dei principali eventi clinici e dei loro trattamenti, ottenuti mediante una revisione della Letteratura; infine valori di utilità sono stati assegnati ai diversi stati di salute correlati con la malattia. Questo articolo non descrive una nuova casistica ma impiega un modello matematico per stabilire le conseguenze di 3 strategie terapeutiche (prostatectomia radicale, radioterapia esterna, terapia ormonale tardiva) sulla aspettativa e qualità di vita nei pazienti di età compresa tra 60 e 75 anni con CaP clinicamente localizzato. Gli autori concludono che un trattamento aggressivo può essere utile in pazienti selezionati di età relativamente giovane e con neoplasie di alto grado, ma che i benefici sono marginali tanto che la decisione sul trattamento deve essere guidata dalle scelte del paziente opportunamente informato sulle varie possibilità terapeutiche e sui rischi connessi. La scelta di una vigile attesa, per gli autori, rappresenta un'alternativa al trattamento invasivo per molti uomini con CaP localizzato [49].

I limiti dello studio di Fleming sono rappresentati dal basso rischio di metastasi riportato dall'autore, in accordo con la revisione di 5 casistiche comprendenti neoplasie prostatiche di basso stadio e grado, molte delle quali clinicamente insignificanti. Un importante difetto dello studio risiede nel metodo di assegnazione dei vari valori di utilità ai differenti stati di salute. Il valore di utilità attribuito ai vari stati di salute è stato assegnato senza interpellare direttamente i pazienti e quindi non riflette le reali sensazioni di questi ultimi; ad esempio, complicanze del trattamento quali l'impotenza o l'incontinenza sono state considerate più gravi della presenza di malattia metastatizzata. Un altro limite è rappresentato dal presupposto che la penetrazione della capsula prostatica da parte della neoplasia sia sinonimo di malattia non trattabile radicalmente, quando il follow-up a lungo termine di questi pazienti ha mostrato una storia naturale variabile.

La mancanza di consenso sul fatto se il CaP localizzato vada trattato è il risultato, come sappiamo, della peculiare biologia di questa neoplasia. Una significativa percentuale di pazienti muore con il CaP piuttosto che per esso, soprattutto per la maggiore inci-

denza della neoplasia in età avanzata quando è elevato il tasso di mortalità intercorrente. Il principale argomento per un trattamento di vigile attesa è quello di evitare un “overtreatment” nei casi di neoplasie clinicamente non significative o quando l’elevata incidenza di mortalità intercorrente renda poco probabile un decesso correlato al lento sviluppo della malattia. Purtroppo conserva tutta la sua attualità l’aforisma di Whitmore: “E’ possibile la terapia in quelli per i quali è necessaria ed è la terapia necessaria in quelli per i quali è possibile?” [31]. Questa contraddizione teorica è alimentata dal drammatico aumento del numero di casi di CaP diagnosticati in seguito al dosaggio per screening dell’antigene prostatico specifico (PSA), sul significato clinico dei quali non vi è unanimità di giudizio [50]. Molti dei carcinomi prostatici diagnosticati mediante uno screening con il PSA sono più estesi di quelli diagnosticati incidentalmente all’autopsia o nei preparati istopatologici relativi alle cistoprostatectomie. Il volume medio dei tumori diagnosticati incidentalmente è solamente di 0,04 mL mentre in quelli diagnosticati grazie al PSA è approssimativamente di 2 mL con un incremento di 50 volte [51, 52]. Sebbene i tumori diagnosticati con il PSA non siano palpabili al momento della diagnosi, circa il 50% hanno già penetrato la capsula prostatica e meno del 10% sono ad elevato grado di differenziazione [53, 54]. Non ci sono motivi per pensare che i tumori diagnosticati mediante il PSA rappresentino un tipo di neoplasie più favorevoli, essendo infatti il rischio di diagnosticare neoplasie insignificanti (vol. < 0.5 ml, Gleason score 2-4) inferiore al 10% [50].

La quantità di tumore presente nella prostata al momento della resezione endoscopica è stata originariamente valutata da Cantrell come indice prognostico della progressione della malattia [55]. L’autore ha riportato una percentuale di progressione dei CaP incidentali, a 4 anni, nel 32% dei pazienti nei quali più del 5% del campione istologico era invaso dal carcinoma, e del 2% quando l’invasione del tumore era inferiore al 5%. Questi risultati hanno portato alla suddivisione nel TNM della categoria pT1 in pT1a e pT1b. Le neoplasie di categoria pT1a in trattamento di vigile attesa a 10 anni presentano una progressione media nel 16% dei casi (range 0-27%) e una mortalità dell’8% [56].

Un trattamento differito del CaP clinicamente localizzato comporta frequentemente una progressione locale della malattia, con i sintomi conseguenti. In uno studio di Aus su 149 pazienti in categoria M0 al momento della diagnosi e deceduti successivamente per la malattia è riportato che il 58% dei casi è stato sottoposto a resezione transuretrale della prostata, il 35% a radioterapia palliativa e il 22% a derivazione dell’alto apparato urinario [57].

Nel computo dei costi da tale studio si ricava che i pazienti con CaP non trattato precocemente hanno in media un periodo di ospedalizzazione di 5 settimane.

2.2.2. CONCLUSIONI

Un CaP clinicamente significativo può comportare la progressione e la morte. Perciò l’aspetto biologico del carcinoma, l’età e le condizioni generali di salute del paziente andranno prese in considerazione per determinare con quale probabilità un dato tumore, in un particolare individuo, sia suscettibile di progredire e di determinarne la morte. In base a queste considerazioni e da quanto di ragionevolmente certo è emerso dalla disamina della Letteratura attuale sul trattamento del CaP clinicamente localizzato, possiamo suggerire che i pazienti che dovrebbero essere considerati come possibili candidati per un trattamento di vigile attesa dovrebbero avere le seguenti caratteristiche:

- neoplasia con Gleason score inferiore o uguale a 7;
- aspettativa di vita, basata sull'età e sulla co-morbilità, inferiore o uguale a 10 anni.

Il valore e l'andamento del PSA non si sono dimostrati indicatori attendibili di progressione [58]. Il PSA è stato approvato come uno strumento diagnostico per il CaP, e non come un indice predittivo del comportamento del tumore. Probabilmente il tempo di raddoppiamento del PSA può rappresentare un migliore indicatore dell'attività della neoplasia [59] rispetto alle singole valutazioni.

2. 3. L'ormonoterapia

2. 3. 1. BASI LOGICHE

L'indicazione al solo trattamento ormonale nella neoplasia localmente confinata (cT1-2, N0) è molto particolare e limitata a casi quali:

- ▀ pazienti non trattabili con terapie locali definitive (chirurgia e radioterapia) per età o patologie associate o che rifiutino in modo consapevole di essere sottoposti a terapie locali
- ▀ pazienti per i quali venga programmato un differimento temporale del trattamento locale definitivo (chirurgia o radioterapia)

Considerando quali debbano essere gli obiettivi del trattamento per i pazienti affetti da neoplasia prostatica localmente confinata (guarigione, sopravvivenza globale e libera da malattia, qualità di vita), non esistono dati clinici convincenti circa il beneficio di un trattamento endocrino precoce.

Infatti, in oncologia medica la terapia neoadiuvante (primaria o preoperatoria) viene definita come il trattamento farmacologico effettuato come primo atto di una serie di interventi terapeutici che comprendono la chirurgia e la radioterapia.

L'obiettivo della terapia medica neoadiuvante è la riduzione delle dimensioni della neoplasia per limitare l'estensione della successiva terapia chirurgica o rendere asportabili "radicalmente" lesioni non operabili in prima istanza (impatto sulla radicalità oncologica del trattamento definitivo).

L'impiego molto precoce della terapia sistemica colpirebbe in una fase precoce le eventuali micrometastasi e potrebbe ridurre il rischio della presenza di cloni neoplastici farmacoresistenti nella popolazione residua dopo la rimozione del tumore primitivo (impatto sulla sopravvivenza libera da malattia e globale).

Non si può parlare in questo contesto di un trattamento ormonale a scopo "neoadiuvante", in quanto, essendo la categoria cT1-2 N0 trattabile comunque in modo radicale con chirurgia e radioterapia, mancano i presupposti razionali di un trattamento pre-operatorio o pre-radioterapico, vale a dire la sottostadiazione clinica e patologica per un trattamento radicale o per un migliore controllo locale di malattia.

Data la frequente sottostadiazione della diagnostica strumentale, si può asserire che un trattamento ormonale preoperatorio e la conseguente riduzione di massa tumorale possa ridurre il rischio di intervenire con una chirurgia o una radioterapia su di una malattia locale la cui estensione periferica possa essere considerata "dubbia".

Mancano, a conforto di questa ipotesi, dati sperimentali derivati da larghi studi prospettici effettuati in questa categoria di pazienti.

Il punto critico riguarda comunque l'eventuale impatto rispetto alla sopravvivenza: non essendo mai stati condotti studi in tal senso in questo tipo di malati, è necessario

estrapolare informazioni da altre esperienze.

Isaacs [60] ha dimostrato in un modello animale di neoplasia prostatica, utilizzando ratti Dunning R3327H, che la castrazione precoce può aumentare la sopravvivenza di circa il 30% in caso di malattia considerata “locale”.

Il Gruppo Cooperativo Urologico inglese coordinato dal Medical Research Council ha dimostrato che il trattamento ormonale precoce può incrementare la sopravvivenza dei pazienti allo stadio D2, specialmente del D2 precoce, rispetto allo stesso trattamento “ritardato” [61]. Questi dati suggeriscono che il trattamento ormonale precoce possa ritardare l’eventuale progressione di malattia extracapsulare e/o linfonodale. Non indicano però quale ne possa essere l’impatto in termini di sopravvivenza, di farmacoeconomia e di qualità della vita.

Per quanto riguarda l’impatto del trattamento “neoadiuvante” in questa categoria di pazienti, i due studi di Fair [62] e Witjes [63], che hanno considerato gli stadi cT1-2 nei criteri di inclusione, non hanno dimostrato ancora un incremento della sopravvivenza globale o libera da malattia rispetto al solo trattamento definitivo; siamo in attesa comunque di un aggiornamento degli studi con un più lungo follow up.

È pur vero che recenti studi randomizzati hanno dimostrato che l’ormonoterapia “neoadiuvante”, termine però da considerarsi improprio per gli stadi cT1-2, può ridurre i livelli di PSA, l’estensione locale del tumore ed il rischio di un coinvolgimento linfonodale.

Si può comunque lasciare l’indicazione che nei pazienti che abbiano un’attesa di vita superiore ai 10 anni e che rifiutino o non possano tollerare un trattamento definitivo locale (chirurgia o radioterapia), l’ormonoterapia può rientrare tra le opzioni terapeutiche da discutere con il paziente consapevole del proprio stato di malattia.

Il trattamento ormonale viene spesso proposto quando si preveda un differimento temporale della terapia locale definitiva, in genere per un periodo di due-tre mesi: in questi casi l’indicazione è comprensibile ma, anche qui criticabile.

Comprensibile perché risponde ad un ovvio stato di ansia e preoccupazione del paziente e, molto spesso del medico/urologo, per cui il prescrivere tre mesi di blocco androgenico totale “non nuoce” e rende tutti più tranquilli.

Criticabile perché siamo ancora in uno stadio clinico in cui la decisione della “attesa attesa” è un’opzione giudicata valida per la maggior parte degli urologi di formazione anglosassone: non si comprende quindi quale possa essere il rischio di una simile scelta per un periodo di tempo molto limitato. Spesso l’urologo interpreta tale decisione come un breve test di trattamento “neoadiuvante”.

Ricordo ancora che non esiste, in questo stadio, alcun razionale per un trattamento neoadiuvante, per quanto almeno sia la sua comune accezione in oncologia medica!

2.3.2. CONCLUSIONI

Gli obiettivi del trattamento della neoplasia prostatica, stadio cT1-2, N0, sono la guarigione, la sopravvivenza globale e libera da malattia e la qualità della vita.

In attesa che diventi più accettabile, da un punto di vista culturale e farmacoeconomico, l’opzione del solo monitoraggio clinico, si ritiene che questi obiettivi siano raggiungibili per la maggior parte dei pazienti con trattamenti locali definitivi, quali la chirurgia e la radioterapia esterna o per infissione [64]

Il trattamento endocrino, che sia con antiandrogeni in monoterapia o BAT (Blocco

androgenico Totale) non è un'indicazione terapeutica accettabile in questo stadio e quindi non debba mai essere prescritta. Può essere indicato unicamente per quei pazienti che non possano tollerare il trattamento locale oppure che, consapevolmente, lo rifiutino. Tale scelta dovrà ovviamente essere discussa con il paziente informato del proprio stato di malattia e dopo aver ampiamente esaminato le opzioni terapeutiche alternative.

2. 4. La prostatectomia radicale

2. 4. 1. DEFINIZIONE DI PROSTATECTOMIA RADICALE

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. Deve essere preceduto 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.

2. 4. 2. INDICAZIONI ALL'INTERVENTO DI PROSTATECTOMIA RADICALE

La selezione del paziente dipende da stadio clinico, aspettativa di vita, condizioni psico-fisiche. In generale è ritenuto candidabile ad intervento di prostatectomia radicale con intenti curativi il paziente con neoplasia clinicamente localizzata ($\leq T2b$), con aspettativa di vita di almeno 10 anni e condizioni generali soddisfacenti. Un rigido criterio di età probabilmente non è più accettabile alla luce anche del prolungamento della vita media.

2. 4. 3. STADIAZIONE

Come riferito nel capitolo 2.1. (*VEDI 2.1*) la stadiazione clinica del carcinoma prostatico è piuttosto inaffidabile; nella maggior parte delle casistiche vi è una sottostadiazione sia per quanto riguarda lo stadio locale sia per quanto riguarda il coinvolgimento linfonodale. In letteratura è riportato un errore di stadiazione del 60-75% con una sottostadiazione del 50% ed una sovrastadiazione fino al 34% [65-68].

Catalona e coll. trovarono, dopo prostatectomia radicale, uno stadio patologico C o D1 in una percentuale variabile dal 5 al 40% dei pazienti con stadio clinico B1 e nel 65% di quelli con stadio clinico A2-B2 [69]. Per quanto riguarda il coinvolgimento linfonodale, il 10-30% dei pazienti in stadio clinico B1 ed il 20-60% di quelli in stadio clinico B2 presentano metastasi linfonodali. A questi bisogna aggiungere un certo numero di pazienti in cui l'esame estemporaneo dei linfonodi risulta negativo, ma viene poi smentito da quello definitivo [70].

Peraltro è stato anche dimostrato che in oltre il 20% dei pazienti con neoplasia clinicamente sconfinata il tumore risulta in realtà intracapsulare dopo asportazione del-

l'organo [68]. Nella nostra personale esperienza viene riportata globalmente una percentuale di sottostadiazione pari al 56,6% e di sovrastadiazione pari al 12%.

Lo stadio patologico B o pT2 rappresenta solo il 32% dei pazienti sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale [71].

2. 4. 4. ACCESSO CHIRURGICO ALLA PROSTATA NEOPLASTICA

Sono descritte tre modalità di accesso chirurgico alla prostata neoplastica:

- retropubica
- perineale
- transcoccigea.

2. 4. 4. 1. Prostatectomia radicale retropubica versus prostatectomia radicale perineale: vantaggi e svantaggi delle due procedure

Prostatectomia retropubica:

aspetti favorevoli:

- offre la possibilità di eseguire una linfadenectomia pelvica stadiante sfruttando la stessa incisione;
- prevede riferimenti anatomici più familiari all'urologo;
- consente, al bisogno, una maggiore estensione dei limiti chirurgici.

aspetti sfavorevoli:

- difficoltà di controllare il complesso venoso dorsale con notevoli perdite ematiche;
- confezionamento della anastomosi vescico-uretrale talora impreciso per la difficoltà di passare agevolmente i fili di sutura a livello distale (specie sul contorno posteriore);
- possibilità talora problematica di compiere un intervento con tecnica "nerve-sparing", per la non facile visualizzazione dei tronchi nervosi in prossimità dell'apice prostatico e dell'uretra.

Prostatectomia perineale:

aspetti favorevoli:

- maggiore esposizione dell'apice prostatico, che facilita la dissezione fra uretra membranosa ed apice stesso, permette la realizzazione di un'anastomosi vescico-uretrale più precisa e, qualora si opti per una tecnica "nerve-sparing", rende possibile una migliore visualizzazione del fascio neurovascolare in sede distale;
- non essendo manipolato il complesso venoso dorsale, l'intervento comporta minori perdite ematiche.

aspetti sfavorevoli:

- necessità di ricorrere ad un altro accesso, chirurgico o laparoscopico, per effettuare la linfoadenectomia pelvica stadiante;
- anatomia chirurgica meno familiare alla maggioranza degli urologi;
- può essere problematica un'eventuale estensione dei limiti chirurgici;
- posizionamento del paziente più complicato che richiede più tempo al personale di sala [72].

2. 4. 4. 2. Confronto tra i risultati delle due tecniche

I diversi tentativi fatti per comparare i risultati delle due tecniche sono inevitabilmente falliti a causa della disomogeneità delle casistiche in termini di pazienti selezionati, stadi di malattia, Centri e chirurgi operatori.

Merita, tuttavia, di essere menzionato uno studio retrospettivo realizzato da Frazier e Coll. in cui furono confrontati nello stesso Centro due gruppi di 122 e 51 pazienti sottoposti rispettivamente a prostatectomia radicale perineale e retropubica {**TABELLA 2.4. - 1**}.

	Gruppo 1: pr. perineale 122	Gruppo 2: pr. retropubica 51
pazienti		
età mediana	66, 2	66, 9
stadio clinico AUS		
A	14, 8%	9, 8%
B	85, 2%	90, 2%

Dal confronto dei due gruppi {**TABELLA 2.4. - 2**} è emersa una differenza significativa solo per quanto riguarda la quantità di perdite ematiche, il numero di unità di sangue trasfuse e la durata del tempo operatorio.

Tabella 2.4. - 2

	Gruppo 1: pr. perineale	Gruppo 2: pr. retropubica	
	mediana (range)	mediana(range)	p
perdite ematiche cm ³	565 (150-1850)	2000 (600-10000)	< 0. 001
unità trasfuse	0 (0-4)	3 (0-27)	< 0. 001
tempo operatorio min.	203 (135-355)	225 (150-500)	0. 001
tempo di anestesia min.	268 (185-435)	280 (190-555)	n. s.
giorni di degenza	12 (6-27)	10 (7-20)	n. s.
giorni di catetere	11 (8-42)	18 (10-86)	n. s.
peso pezzo operatorio	31, 6 (7, 2-106, 8) g	35 (12, 4- 95, 5) g	n. s.

Nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata tra i due gruppi nella incidenza di margini chirurgici positivi e complicanze a lungo termine {**TABELLA 2.4. - 3**} [73].

Tabella 2.4. - 3

	Gruppo 1: pr. perineale (%)	Gruppo 2: pr. retropubica (%)	p
incontinenza urinaria	4	4	n. s.
stenosi anastomosi	7	8	n. s.
potenza	77, 3	-	-
margini chir. positivi	29	31	n. s.

È stato comunque suggerito che la prostatectomia radicale perineale possa esporre ad un più elevato rischio di avere margini chirurgici positivi (43 versus 29%) e quindi ad una maggiore probabilità di progressione biochimica (37% in più) [74].

2. 4. 5. COMPLICANZE INTRAOPERATORIE, PRECOCI E A DISTANZA

La prostatectomia radicale è considerata un intervento di chirurgia maggiore e come tale non scevro da complicanze. Il tasso di mortalità perioperatoria varia dall'1 al 4, 6%, mentre la mortalità operatoria è inferiore allo 0, 5% [75,76].

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%.

La {**TABELLA 2.4. - 4**} riassume l'incidenza delle principali complicanze riportate dalle maggiori e più recenti casistiche internazionali, per ciò che riguarda la prostatectomia radicale condotta per via retropubica.

L'emorragia intraoperatoria si verifica in meno del 10% dei casi e la quantità di sangue perso non supera in media i 1200-1500 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 al 4, 7%.

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

La stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata in una percentuale variabile tra lo 0, 6 e il 32% dei casi.

Per ciò che riguarda il problema della incontinenza urinaria, l'approccio "anatomico" descritto da Walsh nella asportazione radicale della prostata ha consentito di ridurre l'incidenza della incontinenza urinaria postoperatoria. I meccanismi ai quali viene riconosciuto un possibile ruolo nella prevenzione della incontinenza sono essenzialmente tre:

- la più precisa dissezione dell'apice prostatico resa possibile dal dominio del complesso venoso dorsale;
- il risparmio delle strutture nervose deputate alla innervazione dello sfintere uretrale;
- la preservazione delle strutture muscolari sfinteriali.

L'incidenza storica dell'incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale varia dal 2, 5 al 47% dei casi in relazione alla definizione di incontinenza utilizzata [82]. Alcuni Autori infatti ritengono presente una incontinenza in tutti i pazienti con minima incontinenza da stress, mentre altri considerano nei loro dati solo l'incontinenza totale. Nelle casistiche disponibili sulle prostatectomie radicali, l'incidenza della incontinenza totale varia dallo 0 al 12, 5% [83].

La {**TABELLA 2.4. - 5**} riassume l'incidenza di incontinenza urinaria osservata in alcune delle principali casistiche operatorie. Si fa riferimento alla standardizzazione proposta da Walsh, in base alla quale si distinguono:

- una continenza completa, se il paziente non fa uso di assorbenti;
- un'incontinenza minima, che si verifica prevalentemente sotto stress (colpi di tosse, Valsalva, riso) e che è tale da richiedere non più di un assorbente al giorno;
- un'incontinenza severa, se è tale da richiedere due o più assorbenti al giorno. In quest'ultima forma rientra anche la cosiddetta incontinenza totale per la quale è richiesto il posizionamento di uno sfintere artificiale [84].

Una continenza completa viene raggiunta in una percentuale variabile dal 37 al 95% dei pazienti, in un periodo di tempo che può arrivare fino a 18 mesi. È riportata una minima incontinenza, prevalentemente sotto stress, nel 6-17% dei casi, mentre un'incontinenza severa si ha nel 2-8%. In questo gruppo la necessità di ricorrere alla riposizione di uno sfintere artificiale è descritta nello 0, 3-5, 8% dei casi.

Per il mantenimento della continenza sono importanti adeguate misure volte ad assicurare la massima lunghezza di uretra membranosa durante la dissezione apicale. Sono stati recentemente confrontati gli effetti della tecnica nerve-sparing e delle tecniche classiche sulla continenza dopo l'intervento. Nel gruppo di pazienti con conservazione dei fasci neurovascolari non vi erano pazienti con incontinenza totale e solo nel 6% si osservava incontinenza da stress tale da richiedere più di un assorbente/die. I tassi d'incontinenza totale e da stress nel gruppo senza conservazione erano rispettivamente del 12 e del 18% [88]. Va segnalato, tuttavia, che un analogo tentativo fatto più recentemente da Walsh di correlare il tasso d'incontinenza urinaria postoperatoria con l'uso della tecnica nerve sparing o meno non ha evidenziato alcuna relazione significativa [84].

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. Come riassunto in **{TABELLA 2.4. -6}**, vengono riportate percentuali variabili dal 10 al 75% dopo chirurgia nerve-sparing mono o bilaterale.

In generale sono emerse le seguenti considerazioni:

- il recupero della potenza si correla con l'età, lo stadio clinico e patologico, la tecnica chirurgica;
- con l'avanzare dell'età il recupero della funzione sessuale è migliore nei pazienti in cui sono stati preservati entrambi i fasci neurovascolari;
- i pazienti che hanno un migliore recupero della funzione sessuale sono quelli più giovani e con neoplasia intraprostatica;
- le differenze tra le casistiche possono essere spiegate sulla scorta della diversa età dei pazienti operati e sul diverso tipo di intervento chirurgico eseguito;
- l'incidenza dei margini chirurgici positivi dopo preservazione dei fasci neurovascolari è risultata nell'esperienza di Walsh pari al 4, 7% [84].

2. 4. 6. **RISULTATI: SOPRAVVIVENZA A DISTANZA**

L'uso sistematico del PSA nel monitoraggio del paziente sottoposto ad intervento di prostatectomia radicale ha, da un lato, introdotto il concetto di progressione biochimica, dall'altro, messo in discussione i risultati storici riportati dalle precedenti casistiche operatorie.

È opinione comune che un'elevazione del valore del PSA anticipi sempre la recidiva neoplastica evidente clinicamente. Nella esperienza di Catalona, tuttavia, viene riportata una percentuale di progressione clinica pari al 6% dei casi in assenza di dosabilità del PSA [77].

Da una revisione della letteratura più recente, la probabilità di sopravvivenza libera da progressione biochimica {**TABELLA 2.4. -7**} a 5, 10 e 15 anni per neoplasia prostatica patologicamente confinata è risultata compresa tra l'83 ed il 94%, tra il 53 ed il 91% e tra il 40 ed il 57% rispettivamente.

Tabella 2.4. -7.:

probabilità di sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5, 10 e 15 anni per neoplasia patologicamente confinata (< o = pT2b) dopo prostatectomia radicale retropubica

Autore a 15 anni %	N° Pazienti	a 5 anni %	a 10 anni %
Paulson 1990 [89]	242		88
Walsh 1994 [84]	356		85
Catalona 1994 [90]	590	91%	
Ohori 1994 [91]	226	94	90
Gerber *1996 [92]	1354		91
Pagano 1996 [71]	99	90	65
Oefelein 1997 [93]	24	83	53

➡ studio multicentrico meta-analitico

Il dato concorda sostanzialmente con quanto osservato da Catalona che, nel porre a confronto i risultati di 5 grossi Centri urologici americani, trovò per malattia patologicamente confinata una sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni compresa tra il 72 ed il 97% {**TABELLA 2.4. -8**} [77].

Tabella 2.4. -8.:

Probabilità di sopravvivenza libera da progressione biochimica a 5 anni
dopo prostatectomia radicale

	Ohori [91]	Paulson[89]	Partin [94]	Trapasso[95]	Catalona [90]
N° pazienti	606	468	955	425	925
Stadio clinico %					
T1a	95	-	100	-	90
1b	-	91	-	-	-
T1c 100	-	100	-	97	-
T2a 75	-	87	-	74	-
T2b	-	71	-	-	-
T1/T2	80	-	87	80	78
Grado %					
ben diff.	-	-	98	-	89
mod. diff.	-	-	62-92	-	78
poco diff.	-	-	46	-	51
PSA %					
<4	-	92	-	95	-
4-10	-	83	-	93	-
>10	-	45-56	-	71	-
Categoria patologica %					
pT1/pT2	92	72	97	92	91
pT3a 79	23-32	78-90	74	74	-
pT3b 38	-	47	56	32	-
pN+ 47	0	15	-	0	-
Follow up medio	3	-	<5	<3	2

È stata notata una correlazione tra grading tumorale e tasso di recidiva: quest'ultima è risultata pari al 22% e 49% rispettivamente per le forme moderatamente e scarsamente differenziate; 11% per quelle ben differenziate. È stata segnalata anche una relazione con i valori di PSA preoperatori: il tasso di recidiva era 5% per valori di PSA < 4 ng/ml, 7% per valori compresi tra 4 e 10 ng/ml, 29% per valori >10 ng/ml.

Una significativa correlazione tra mortalità cancro specifica e grado di differenziazione della neoplasia è stata affermato da Gerber nel 1996: il tasso di mortalità attuariale cancro-specifica a 10 anni risultò nei pazienti con neoplasia ben differenziata, moderatamente differenziata e poco differenziata rispettivamente pari al 6%, 20% e 23%. Parimenti la percentuale di metastatizzazione a distanza risultò nei tre gruppi di pazienti pari al 13%, 32% e 48% [92]. Altri Autori sottolineano tale correlazione relativamente al Gleason score {**TABELLA 2.4. - 9**}.

Il tasso di recidiva locale dopo prostatectomia radicale per neoplasia localmente confinata risulta compreso tra l'8 ed il 26% a 5 anni **{TABELLA 2.4. - 10}**.

Alle medesime conclusioni arriva anche Studer che, nel confrontare i risultati a lungo termine dell'intervento chirurgico radicale con il "non trattamento", rilevava dopo un periodo d'osservazione di 10 anni un tasso di progressione locale significativamente inferiore nel paziente operato rispetto al non operato (17-32% versus 72-84%) [101].

Tabella 2.4. - 9.:

Sopravvivenza libera da progressione a 10 anni, in accordo con il Gleason score, per neoplasia localmente confinata.

Autore	Gleason score < 3	Gleason score 4-6	Gleason score > 7
Zincke, 1994 [80]	71 %	53 %	35 %
Catalona 1994 [90]	89 %	78 %	51 %
Pagano, 1996 [71]			32, 5 %
Ohori 1994 [91]			45 % a 5 anni
Oefelein 1997 [93]			53 %

Tabella 2.4. - 10:

Tasso di recidiva locale dopo prostatectomia radicale per neoplasia localmente confinata

Autore	stadio patologico	% recidiva locale
Myers [96]	organo-confinato	8
Anscher [97]	organo-confinato	26
Oesterling [98]	organo-confinato	25
Walsh [99]	organo-confinato	10
Blute [100]	organo-confinato	22

2. 4. 7. **PROSTATECTOMIA RADICALE versus RADIOTERAPIA versus “NO_TREATMENT”**

In alternativa alla prostatectomia radicale, possono essere proposti al paziente con tumore clinicamente confinato:

- ☛ un atteggiamento di “vigile attesa”
- ☛ un trattamento radiante.

L'atteggiamento di “vigile attesa” in genere viene considerato per pazienti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni, con neoplasia a basso grado e basso stadio (T1a). Il razionale è rappresentato dal fatto che questi tumori raramente progrediscono entro i primi 5 anni dalla loro diagnosi e anche nei successivi 5 anni la percentuale di progressione varia dal 10 al 25% [102, 103].

La terapia radiante con intento curativo è in grado di offrire probabilità di sopravvivenza libera da malattia a 15 anni variabili dal 45 all'85% dei casi [104]. In pazienti oltre i 70 anni, in condizioni generali non ottimali ed in coloro con neoplasia ad elevato rischio di progressione, la radioterapia può rappresentare l'opzione di prima scelta.

È stato osservato che, al pari della prostatectomia radicale, la radioterapia non è in grado di curare pazienti con metastasi occulte né può eradicare tutte le cellule tumorali all'interno del campo di irradiazione [105]. Inoltre, rispetto alla prostatectomia radicale, la radioterapia sarebbe caratterizzata da un più elevato (30-40% in più) tasso di progressione biochimica (50-75% a 5 anni, 80% a 10 anni) [106, 107]. L'aumento dei valori del PSA si accompagna alla positivizzazione della biopsia prostatica nel 20-63% dei pazienti, mediamente dopo 18 mesi dal trattamento [108].

Confrontando le tre opzioni terapeutiche in termini di sopravvivenza a distanza e qualità di vita, Fleming e coll. arrivarono alle seguenti conclusioni:

- ☛ per le neoplasie ben differenziate, prostatectomia radicale e radioterapia sono in grado di offrire solo un marginale vantaggio rispetto al non trattamento;
- ☛ per le forme moderatamente-poco differenziate, il trattamento invasivo consente un significativo vantaggio sia in termini di sopravvivenza che di qualità di vita;
- ☛ un paziente con età superiore a 75 anni probabilmente non trae alcun beneficio dalla prostatectomia radicale o dalla radioterapia rispetto al non trattamento [49].

A dispetto delle conclusioni portate da Fleming secondo cui possono beneficiare della prostatectomia radicale o della radioterapia con intento curativo solo i pazienti con carcinoma prostatico scarsamente differenziato sotto i 70 anni, uno studio svedese del 1997 ha osservato favorevoli risultati con un iniziale “non trattamento” anche in questi pazienti. In particolare la percentuale di sopravvivenza a 15 anni risultò pari all'80% sia nei pazienti trattati che in quelli non trattati [47].

Va segnalato, infine, che la chirurgia radicale è stata confrontata con il regime di attesa solo in uno studio randomizzato, il quale dopo 23 anni di follow up non rivelerebbe alcuna differenza tra i due atteggiamenti [38].

2. 5. La Radioterapia Definitiva

L'efficacia di ciascuna delle terapie cui può essere sottoposto con intendimento definitivo il carcinoma della prostata clinicamente localizzato deve passare al vaglio dell'asserzione di Whitmore [109], il quale ha sottolineato che i risultati del trattamento in questi pazienti può essere la combinazione di fattori intrinseci dell'ospite, storia naturale e comportamento del tumore, ed efficacia del trattamento stesso.

2. 5. 1. RISULTATI DELLA RADIOTERAPIA TRANSCUTANEA.

Vengono presi in considerazione unicamente i lavori esprimanti sopravvivenza causa specifica e/o priva di malattia (DFS = Disease-free Survival) e/o libera da malattia chimica, con un follow-up adeguato.

Di grande interesse sono i lavori del gruppo di Hanks e coll. [110, 111], nei quali viene esaminato un gruppo di 104 pazienti cT1b-T2, enucleati tra quelli compresi nel trial RTOG 7706. 53 pazienti, nell'ambito di quelli randomizzati, furono irradiati solamente su volume comprendente prostata e tessuti periprostatici (mediana 69 Gy), mentre gli altri 51 ricevettero una dose di 45 Gy anche sui linfonodi regionali. Il trial non dimostrò differenze statisticamente significative tra i due gruppi, che possono quindi essere considerati insieme. La sopravvivenza causa specifica a 10 anni risultò dell'86%.

	N°	DFS 10 aa
Perez 1995 [112]		
A1 (T1a) 65-68 Gy	16	100%
A2 (T1b)	112	69%
B (T2)	373	57%

Numerosa e studiata in modo articolato è la casistica di Hahn e coll. [113]. Trattandosi di un'esperienza ventennale, le tecniche d'irradiazione sono diverse, ma discretamente omogenee, con dosi di 64-70 Gy alla prostata e di 44-50 Gy ai linfonodi pelvici. Trattasi per la quasi totalità di Nx.

La sopravvivenza priva di malattia (DFS) è la seguente (follow-up mediano 91 mesi):

		10 anni	15 anni
T1a	16	100%	100%
T1b	135	98%	71, 4%
T2a	77	87, 6%	57, 2%
T2b	269	62, 9%	37, 7%

Rilevante, sia per la numerosità sia per il modo di esprimere i risultati, è la casistica del Massachusetts General Hospital presentata da Zietman e coll. [114]. Trattasi di 504 T1-2, con follow-up mediano di 49 mesi, cui si era somministrata dose di 68, 4 Gy alla prostata e di 50, 4 Gy ai linfonodi, eccetto che nei T1a e nei G1T1b-T2a. Ben consapevoli dell'importanza del criterio biochimico di guarigione, piuttosto che di quello clinico, i criteri di fallimento sono così definiti:

- clinico: recidiva locale palpabile o metastasi sintomatica o radiologica;
- criterio biochimico stretto: PSA > 1 a 2 o più anni, o 2 risalite successive del PSA anche se < 1 ng/ml.

I risultati:

sopravvivenza attuariale priva di malattia a 10 anni

	clinica	con PSA < 1
T1-2 Nx	65%	40%
T1-T2a		47%
T2b-c		29%
T1-T2	G1	53%
	G2	42%
	G3	20%

La guarigione biochimica è ben predetta da fattori quali il T e il G; inoltre lo stesso Zietman già aveva enfatizzato il ruolo del PSA pretrattamento [115]:

probabilità di PSA < 1 nG/mL a 4 anni

PSA pretratt. < 15 = 65%

PSA pretratt. > 15 = 7%

Quando il PSA è > 15, la prognosi dei T1-T2 si avvicina a quella dei T3-T4.

Tabella 2.5. - 1

LA RADIOTERAPIA DEFINITIVA DEL CA. CLINICAMENTE LOCALIZZATO:

SINTESI

AUTORE	CASISTICA	SOPRAVVIVENZA		
		Libera da malattia (DFS)	causa specifica	PSA free survival (anni)
Hanks 1994 [111]	104 T1b-T2	67% 10 anni	86% 10 anni	
Fowler 1995 [116]	138 A2-B	43% 10 anni	67% 10 anni	34% PSA < 1 a 10

Zietman 1995 [114]	504 T1-T2	65% 10 anni	52% PSA < 4	40% PSA < 1 a 10
Perez 1995 [112]				
16 A1		100% 10 anni		
112 A2		69% 10 anni		
373 B		57% 10 anni		
Kuban 1995 [117]				
27 A2		66% 10 anni	83% 10 anni	35% PSA < 4 ng/ml
60 B1		57% 10 anni	93% 10 anni	18% PSA < 4 ng/ml
246 B2		48% 10 anni	78% 10 anni	21% PSA < 4 ng/ml
Hahn 1996 [113]				
16 T1a		100% 10 anni		
135 T1b		98% 10 anni		
77 T2a		88% 10 anni		
269 T2b		63% 10 anni		
Keyser 1996 [118]				
140 T1-T2		93% 5 anni		PSA ≤10 ng/ml
Zagars 1997 [119]				
643 T1-T2		66% a 6 anni DFS + PSA DFS		

2. 5. 2. ESISTONO FATTORI PREDITIVI DEL RISULTATO NEI PAZIENTI SOTTOPOSTI A RADIOTERAPIA TRANSCUTANEA

Riteniamo meritevole di rilevante attenzione il lavoro, complesso e articolato, del gruppo di Houston [119], in cui si è studiato l'andamento di una casistica di 643 T1-T2 con un follow-up medio di 43 mesi; la radioterapia era stata eseguita con tecnica tradizionale a 4 campi isocentrici senza irradiazione elettiva delle catene linfatiche, con una dose media di 66, 55 Gy nei T1 e di 68 Gy nei T2. L'analisi statistica dei risultati è stata condotta prendendo in esame le recidive locali, le metastasi e la risalita di due o più dosaggi consecutivi di PSA.

I valori sono i seguenti (T1 e T2):

incidenza a 6 anni di ripresa di malattia o di PSA in risalita	34%
incidenza a 6 anni di recidiva locale	21%
incidenza a 6 anni di metastasi	5%

indice di rischio per ripresa di malattia o risalita del PSA:

Gleason score	PSA \leq 4	4 < PSA \leq 10	10 < PSA \leq 20	PSA > 20
2-6	1	2, 7	4, 3	11, 1
7	1, 3	3, 5	5, 7	14, 5
8-10	2	5, 3	8, 6	22

Tutte le correlazioni tra i fattori di rischio sono altamente significative. Su queste basi, gli autori propongono di suddividere i T1 e i T2 (considerati insieme in quanto non vi sono differenze statisticamente significative tra di loro) nelle seguenti classi di rischio:

classe I	Gleason score 2-6	PSA \leq 4
classe II	Gleason score 7-10 Gleason score 2-7	PSA \leq 4 4 < PSA \leq 10
classe III	Gleason score 8-10 Gleason score 2-7	4 < PSA \leq 10 10 < PSA \leq 20
classe IV (sfavorevole)	Gleason score 8-10 Gleason score 2-10	10 < PSA \leq 20 PSA > 20

I risultati, considerando i suddetti raggruppamenti, possono così essere espressi:

incidenza a 6 anni di ripresa di malattia o di PSA in risalita:

classe I	6%
classe II	30%
classe III	40%
classe IV	88%

recidive locali a 6 anni:

classe I	3%
classe II	24%
classe III	26%
classe IV	43%

metastasi a 6 anni:

classe I	0%
classe II	1%
classe III	4%
classe IV	12%

Gli indirizzi terapeutici proposti sono:

- ☛ classe I: prognosi favorevole, eventuale trattamento ritardato
- ☛ classi II-III: chirurgia equivalente a radioterapia
- ☛ classe IV: candidati ad approcci terapeutici sperimentali; consigliata radioterapia + blocco androgenico

2. 5. 3. LA BRACHITERAPIA: TECNICHE E RISULTATI

Il razionale della brachiterapia interstiziale nel carcinoma prostatico consiste nella possibilità di somministrare una dose anche assai elevata, seppure a discapito dell'omogeneità, a un volume bersaglio strettamente conforme alla sola ghiandola, con grande risparmio dei tessuti circostanti; a ciò si associa il modestissimo impegno di tempo richiesto al paziente, un'assai bassa morbilità e un'elevata probabilità di conservazione della potenza. La moderna brachiterapia interstiziale, iniziata negli anni '50 con impianti permanenti di ^{198}Au e ^{125}I , è stata condotta negli ultimi trent'anni con risultati talvolta comparabili con quelli della miglior radioterapia transcutanea (sovente grazie a un'accurata selezione dei casi). Gli impianti sovrapubici permanenti con semi di ^{125}I , associati a linfadenectomia pelvica bilaterale, secondo la tecnica di Hilaris e Whitmore [120], conducevano a una sopravvivenza attuariale del 95% a 5 anni. Erano però numerose le persistenze, con una sopravvivenza libera da malattia del 63%.

Nell'ultimo decennio la tecnica si è alquanto modificata: dagli impianti sovrapubici si è passati a quelli perineali, con l'uso di "template", sotto guida ecografica; molte scuole hanno quindi sostituito all'impianto permanente con semi di ^{198}Au e ^{125}I gli impianti temporanei con fili di ^{192}Ir ; alcuni autori hanno enfatizzato l'uso dei semi di ^{103}Pd , che comportano un più elevato rateo di dose con alcuni possibili vantaggi radiobiologici.

Le casistiche risalenti agli anni ottanta prevedevano quasi routinariamente la linfadenectomia pelvica di stadiazione, e molti autori, per migliorare l'omogeneità della dose assorbita dal volume bersaglio, hanno introdotto l'associazione della brachiterapia con la radioterapia transcutanea (RT), considerando l'impianto come un sovradosaggio ed estendendo il trattamento anche ai pazienti con linfonodi positivi [121].

Nella {TABELLA 2.5. -2} Vengono prese in considerazione le casistiche più recenti che offrano risultati in termini di sopravvivenza priva di recidive e\o "PSA free survival".

Tabella 2.5. - 2.

AUTORE	CASISTICA	BRACHITERAPIA TRATTAMENTO	SOPRAVVIVENZA
Fuks, 1991 [122]	191 B1 328 B2 71 B3 87 C	linfadenectomia + ¹²⁵ I retropubico	# 42% °15 aa*15 aa §S15 aa 21% 77%
Syed, 1991 [121]	11 A2 56 B1 97 B2 36 C	lfnx + ¹⁹² Ir 30-35 Gy + RT 30-40 Gy	# 5 aa § 5 aa 100% 85% 93% 90% 83%
Khan, 1992 [123]	68 T1b 55 T2a 141 T2b 263 N0 58 N1 106 G1 182 G2 33 G3	biopsia lfn + ¹⁹² Ir 31 Gy + RT 34 Gy	# 5 aa ° 5 aa 95% 90% 93% 90% 84% 65% 88% 77% 84% 33% 94% 81% 82% 66% 72% 45%
Dattoli, 1996 [124]	RT 41 Gy + ¹⁰³ Pd 80 Gy 2 T2a 16 T2b 19 T2c		* 3 anni 100% 95% 70%
Wallner, 1996 [125]	¹²⁵ I 140-160 Gy 34 T1 58 T2	PSA pretrattamento < 4 4 – 10 10 – 20 > 20	* 4 anni 63% 100% 80% 45% 40%

Ragde, 1997 [126]	¹²⁵ I 160 Gy 122 T1-T2		* 7 anni 89%	† 7 anni 100%	§ 7 anni 77%
			87% 1		79% ≤ 0,5
Borghede, 1997 [127]	RT 50Gy + ¹⁹² Ir 10 Gy x 2 38 T1-T2 12 T3	a 18 mesi biopsie negative 37/38 11/12		† a 45 mesi 100%	PSA ≤ 1 ng/ml 39 > 1-2 7 > 4 4

* LRFS = Local relapse free survival: sopravvivenza libera da malattia locale

° DMFS = Distant Metastases Free Survival: sopravvivenza libera da metastasi a distanza

? BPFR = Biochemical Progression Free Rate (PSA < 1 ng/ml): % liberi da progressione biochimica

CL = Controllo Locale

§ S = Sopravvivenza Globale

† SCS = Sopravvivenza causa specifica

È nel complesso possibile sostenere che la brachiterapia interstiziale conduce a risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia e di guarigione biochimica non inferiori alle migliori casistiche di radioterapia transcutanea e di prostatectomia radicale. Attualmente la scelta di questa metodica come standard di trattamento non è ancora possibile nel nostro paese, per quanto negli ultimi tempi l'interesse che essa attira stia crescendo. Sarà necessario poter disporre di sufficienti confronti, in termini sia di controllo locale sia di guarigione sierologica sia di tossicità tardiva, con la radioterapia conformazionale. Non sarà da trascurarsi inoltre il bilancio costo/beneficio, gravato dai costi del radioisotopo e delle manovre chirurgiche.

2. 5. 4. IL COMPORTAMENTO DEL PSA DOPO RADIOTERAPIA E IL SUO VALORE PROGNOSTICO

Non è opportuno praticare controlli del PSA nel corso dell'irradiazione:vi sono numerose segnalazioni in letteratura di incremento transitorio dei suoi valori, addirittura già dopo la prima seduta [128, 129]. L'interpretazione più probabile è quella del brusco rilascio in circolo dell'antigene da parte delle cellule parenchimali danneggiate dall'irradiazione.

Dopo prostatectomia radicale, il valore del PSA scende bruscamente con un'emivita di pochi giorni a livelli indosabili ed esiste un rapporto stretto tra la sua risalita e la recidiva. L'interpretazione dei valori di PSA sierico dopo radioterapia definitiva è per contro meno netta e priva di problematiche:essi scendono a valori bassi, ma dosabili. I valori considerati come auspicabili oscillano intorno a 1 nG/mL:

Ritter 1992	[129]	1, 1 ng/ml
D'Amico 1995	[130]	1 ng/ml
Roach 1996	[131]	1 ng/ml

È opportuno tuttavia sottolineare che non necessariamente un paziente privo di segni di malattia, per essere considerato guarito, deve presentare valori di PSA < 1 nG/mL:dalle biopsie prostatiche postirradiazione si può documentare la presenza di elementi ghiandolari anatomicamente indenni, e che quindi possono produrre PSA. In effetti tra i lungosopravvissuti clinicamente esenti da malattia della casistica di Zietman e coll. [114] il 12% presenta dosaggi > 1 ng/ml £ 4 ng/ml.

Poiché in realtà il comportamento del PSA postirradiazione risulta chiaramente una funzione delle variabili prognostiche dimostrate da Zagars [119], e in particolare del livello del PSA pretrattamento, è proponibile come criterio di ricaduta sierologica la risalita del PSA a > 1 ng/ml dopo nadir, o di due o più valori di PSA dopo il nadir, indipendentemente dal valore di essi;secondo questo autore ciò costituisce un ottimo indicatore di ricrescita tumorale:su 126 recidive locali, confermate da biopsia, ben 118 furono diagnosticate sulla base della sola crescita del PSA, mentre 2 erano rappresentate da noduli clinicamente sospetti e altre 6 furono evidenziate da biopsie di routine in pazienti con PSA non in risalita;anche 36 delle 41 metastasi ossee documentate con scintigrafia furono ricercate in seguito alla risalita del PSA. In un precedente lavoro Zagars [132] aveva enfatizzato il concetto che il nadir deve essere raggiunto tra 6 e 12 mesi dal termine della radioterapia;un nadir £ 1 ng/ml si associa a un basso rischio (12%) di ripresa di malattia a 5 anni;valori superiori si associano a crescenti percentuali di ricaduta, e quasi i due terzi dei pazienti con nadir > 4 ng/ml vanno incontro a ricaduta entro 2 anni. Il criterio suggerito pare più restrittivo di quelli (nadir < 1 ng/ml come indice di guarigione sierologica; innalzamento di 1 ng/ml rispetto al nadir o 3 innalzamenti consecutivi dopo nadir, come indice di ripresa di malattia) espressi nella 2a AURoline "Linee guida per il carcinoma prostatico: 1. Diagnosi, stadiazione, follow-up", 1998, pag. 102, sulla scorta delle linee guida dei radioterapisti americani [133].

2. 5. 5. LA BIOPSIA PROSTATICA DOPO RADIOTERAPIA DEFINITIVA

Non è ancora sopito il dibattito sul controverso significato della dimostrazione biotica di persistenza tumorale dopo la radioterapia, sia essa transcutanea sia brachiterapia. I dati biotici vanno interpretati alla luce delle conoscenze radiobiologiche: il lungo tempo di raddoppiamento di molti tumori prostatici fa sì che cellule cancerose possano essere presenti in un campione pur avendo perduto la loro potenzialità di accrescimento neoplastico. Inoltre le biopsie prostatiche postirradiazione sono di difficile valutazione in quanto è spesso problematico distinguere tra ghiandola prostatica normale solo alterata dalla radioterapia e ghiandola sempre alterata ma neoplastica. Poichè il numero delle biopsie positive diminuisce con il passar del tempo dal termine della radioterapia, è anche controverso il termine temporale di significatività: secondo Cox [134] solo le persistenze dimostrate oltre i 18 mesi possono presentare significato clinico; tuttavia alcuni casi possono ancora negativizzarsi più tardivamente: 19% di positività a 24 mesi e 15% a 42 mesi. Anche Scardino [135] enfatizza la scarsa attendibilità delle biopsie precoci: il 32% dei suoi pazienti con biopsia positiva a 12 mesi hanno poi presentato un reperto negativo a 24 mesi. Crook e coll. [136, 137] hanno condotto su 100 pazienti biopsie ripetute, la prima a 12 e poi ogni 6 mesi sino a negativizzazione o a evidenza clinica o biochimica di recidiva; in 21 pazienti biopsie inizialmente positive si sono negativizzate a un tempo mediano di 19 mesi; nessun paziente con biopsia negativa ha ancora presentato recidiva locale clinica, e solo 8 dei 26 pazienti la cui ultima biopsia era positiva ha presentato recidiva locale clinica; in 39 casi biopsie dapprima positive si sono negativizzate a un tempo mediano di 26 mesi. Più recentemente, la letteratura mostra arricchirsi di contributi in cui lo stato biotico postirradiazione si confronta con i valori di PSA. Babaian e coll. [138] hanno biopsiato 31 pazienti tra 34 e 77 mesi dal termine della radioterapia, dimostrando persistenza nel 71% dei casi; la correlazione con il PSA era la seguente:

PSA pre trattamento	> 10 ng/ml	—>	12/13 (92%)	biopsie positive
PSA pre trattamento	< 10 ng/ml	—>	7/14 (50%)	biopsie positive
PSA post irradiazione	> 2 ng/ml	—>	15/16 (94%)	biopsie positive

Emerge una correlazione forte tra positività biotica e valori di PSA post irradiazione in crescita. Dugan e coll. [139] hanno dimostrato un rapporto nei seguenti termini:

PSA < 1	ng/ml	—>	92%	biopsie negative
PSA > 1, 1-2, 5	ng/ml	—>	50%	biopsie negative
PSA > 2, 5	ng/ml	—>	29%	biopsie negative

Zagars e coll. [140] correlano un PSA in crescita con l'80% di biopsie positive, ma ammettono di non poter fornire dati sulla positività biotica nei casi con PSA normale.

2. 5. 6. IL COSTO BIOLOGICO

2. 5. 6. 1. Radioterapia tradizionale.

Tossicità acuta.

Essa compare generalmente al termine della seconda settimana di trattamento e tende ad aumentare gradualmente sino alla quinta-sesta settimana, con intensità e caratteristiche variabili da paziente a paziente; terminata l'irradiazione, la sintomatologia decresce rapidamente sino ad annullarsi entro 3 -4 settimane, mantenendosi tuttavia non infrequentemente qualche fastidio proctitico e cistouretritico sino a 2-3 mesi.

Prenderemo in esame i sintomi:

- ☛ diarrea
- ☛ proctite, con o senza rettorragia
- ☛ cistite, con o senza ematuria macroscopica (la microematuria è quasi sempre presente)

esprimendone l'intensità secondo le scale RTOG-EORTC [141]

TOSSICITÀ ACUTA INTESTINALE

0 - Nessuna variazione

I - Modificazioni nella frequenza o nelle caratteristiche dell'alvo, senza necessità di terapia; tenesmo rettale non richiedente analgesici

II - Diarrea richiedente farmaci bloccanti la peristalsi; mucorrea non necessitante dell'uso di pannolini; tenesmo o dolori addominali richiedenti analgesici

III - Diarrea richiedente supporto parenterale; emissione di muco o sangue necessitante dell'uso di pannolini; distensione di anse intestinali

IV - Occlusione o subocclusione intestinale; fistola o perforazione; emorragia digestiva richiedente trasfusioni; dolori addominali o tenesmo richiedente posizionamento di sonde o diversione intestinale

TOSSICITÀ ACUTA URINARIA

0 - Nessuna variazione

I - Pollachiuria o nicturia di frequenza raddoppiata rispetto alle abitudini, disuria, minzione impellente, senza necessità di terapia

II - Pollachiuria o nicturia con intervalli superiori a un'ora; disuria e stranguria necessitanti terapia

III - Pollachiuria, nicturia o minzione impellente con intervalli inferiori a un'ora; disuria, algie pelviche o stranguria necessitanti regolare e frequente assunzione di farmaci; ematuria macroscopica con o senza emissione di coaguli

IV - Ematuria richiedente trasfusioni; uropatia ostruttiva acuta non secondaria all'emissione di coaguli; ulcerazione o necrosi

Soffen e coll. [142] segnalano un'incidenza di tossicità acuta relativamente a questi sintomi, di grado 1-2, del 60%; analoga (57%) è la percentuale di tossicità di grado II della casistica di Hanks e coll. [141], con un 3% di tossicità di grado III. Del tutto sovrapponibili sono i dati di Hahn e coll. [113]: cistite 59%, proctite 53%, diarrea 59%.

Tossicità persistente. Tossicità tardiva.

Per tossicità persistente s'intende la sintomatologia che persiste oltre il primo mese dal termine della radioterapia; essa costituisce abitualmente il prolungamento della tossicità acuta, e può manifestarsi quando diventano sintomatiche le normali reazioni tardive dei tessuti in seguito agli effetti vascolari e sul connettivo dei parenchimi (disepitelizzazione e fragilità delle mucose; teleangectasie; fibrosi). Si esaurisce in genere entro qualche mese, ma può talvolta trasformarsi in tossicità tardiva; quest'ultima a sua volta può manifestarsi anche a ciel sereno, in pazienti in cui le fasi precedenti si erano già risolte. comparando in tempi molto variabili, da pochi mesi a molti anni dal termine della radioterapia.

La classificazione più seguita è quella della scala RTOG [143]:

- Grado 1 Sintomatologia modesta, non richiedente terapia
- Grado 2 Sintomatologia per la quale è sufficiente trattamento ambulatoriale; qualità di vita non compromessa

- Grado 3 Sintomatologia che compromette la qualità di vita; possono essere necessari brevi periodi di ospedalizzazione per procedure diagnostiche o manovre interventive (e. g. dilatazione uretrale)
- Grado 4 Possono essere necessari periodi prolungati di ospedalizzazione o interventi chirurgici maggiori (laparotomia, colostomia, cistectomia)
- Grado 5 Complicazioni letali

Shiple e coll. [144], relativamente ai soli stadi T1 e T2, hanno unito 74 pazienti appartenenti alla propria casistica del Massachusetts General Hospital a 153 pazienti della casistica del M.D. Anderson Hospital [145] e a 104 pazienti del trial RTOG 77-06 [110]; i risultati sono i seguenti:

n° pazienti	331
periodo di trattamento	dal 1978 al 1988
follow-up mediano	6, 1 anni
mortalità	0 %
complicazioni grado 4	0 %
incontinenza	0, 4%
impotenza (totale o parziale)	63 %
diarrea	3, 6%
persistente	0 %
stenosi uretrale	5, 4%
persistente	1, 2%
ematuria	5, 1%
persistente	0, 9%
rettorragia	5, 4%
persistente	0, 6%

Tra le complicanze più temibili, Lawton e coll. [146] hanno riscontrato, tra 1020 pazienti reclutati nei trials RTOG 7506 e 7706, con follow-up > 7 anni, le seguenti (evidentemente tra i pazienti del trial 7506, con radioterapia più pesante):

piccola vescica postattinica	0, 5% grado 3°
	02% grado4°

rettorragia o ulcera rettale	1, 2% grado 3°	0, 4% grado 4°	0, 1% grado 5°
ostruzione o perforazione	0, 5% grado 4°	0, 1% grado 5°	

La valutazione della conservazione della capacità di erezione è difficile; molteplici sono le cause che possono interferire, tra cui le abitudini sessuali prima del trattamento: Banker [147] riscontrò potenza conservata nel 73% dei pazienti che avevano più di tre rapporti sessuali al mese e solo nel 43% dei precedentemente meno attivi.

Berger e coll. [148] da un questionario cui risposero 34 pazienti hanno calcolato

potenza conservata a 1 anno	20/34	(59%)
alterazioni: erezione	28/34	(82%)
eiaculazione	20/34	(59%)
orgasmo	16/34	(47%)
libido	2/34	(6%)

Tra i 68 pazienti con potenza conservata prima della radioterapia che risposero al questionario di Jønler e coll. [149], dopo l'irradiazione solo 15 (22%) mantenevano un'erezione completa, e 28 (41%) avevano un'erezione incompleta.

2. 5. 6. 2. **Brachiterapia.**

Nei vari autori la descrizione e la valutazione dell'intensità degli effetti collaterali, precoci e tardivi, è variabile secondo che la brachiterapia sia esclusiva o associata a radioterapia transcutanea, secondo un discreto ventaglio di variabili tecniche e dosimetriche. Prenderemo quindi in considerazione sinteticamente le varie combinazioni, soffermandoci solamente sulle complicanze peculiari della metodica.

{TABELLA 2.5. -3}.

Tabella 2.5. -3.

Tossicità della brachiterapia

AUTORE	CASI	TECNICA	ANNO	morbilità principale
Syed, 1991 [121]	200	¹⁹² Ir 30-35 Gy transperineale + RT 30-40 Gy	1977-83 1983-85	colostomie temporanee = 6% proctite grado 3 = 15% incontinenza grado 3 = 4% proctite = 1% incontinenza = 2% impotenza = 25% dei potenti
Khan, 1992 [123]	321	¹⁹² Ir 31 Gy transperineale + RT 34 Gy		proctite -grado 2 = 4, 4% stenosi uretrale -grado 3 = 0,6% ematuria - grado 3 = 0, 3%
Dattoli, 1996 [124]	73	RT 41 Gy + ¹⁰³ Pd 80 Gy transperineale		TURP per ostruzione = 2, 7% Impotenza = 23% dei potenti
Blasko, 1996 [150]	226	¹²⁵ I/ ¹⁰³ Pd		proctite grado 2-3 = 7, 5% stenosi uretrale = 6 %
Wallner, 1996 [125]	92	¹²⁵ I 160 Gy transperineale	1988-91 1991-94	14% cateterismo entro 24 h, con minzione recuperata entro 4 sett. - 2 TURP - sintomi urinari persistenti 14% a 2 anni - 5 casi di ulcerazioni rettali tra 11 e 22 mesi, con 3 colostomie per fistola prostatorettale, di cui 1 su precedente TURP e 1 in soggetto precedentemente irradiato rischio 10% rischio 2% impotenza: 14 % dei potenti
Borghede, 1997 [127]	50	RT 50Gy + ¹⁹² Ir 10 Gy x 2 transperineale		rettorragia 2% impotenza: 12% dei potenti

2. 5. 7. IL TRATTAMENTO RADIANTE: TECNICA

2. 5. 7. 1. Introduzione.

Molti dei risultati della radioterapia definitiva riportati nei più recenti lavori testé esaminati sono particolarmente significativi non solo per la riconosciuta autorità dei Centri nei quali sono stati ottenuti, ma soprattutto poiché si riferiscono a pazienti trattati con tecniche che, oggi, non verrebbero certo considerate ottimali [151].

Originariamente il trattamento radiante del carcinoma prostatico comportava l'irradiazione dell'intera pelvi ("whole pelvis") seguita da una sovradosa, "boost", sulla sola ghiandola [152]. A fronte di una certa uniformità delle tecniche adottate per il primo tempo pelvico (quattro campi a "box", paralleli a due a due), almeno due sono le tecniche che si sono imposte nel trattamento del volume prostatico: cinetiche, (tramite due archi bilaterali di 120° ciascuno) e statiche, (box di 4 campi, da 8-10 cm di lato) [153].

L'introduzione della TC a scopo dosimetrico e dei sistemi computerizzati di pianificazione del trattamento ha rivoluzionato completamente la dosimetria applicata alla radioterapia offrendo l'opportunità di sviluppare tecniche di trattamento dette "conformazionali" nelle quali la ricostruzione tridimensionale del volume bersaglio permette la esatta conformazione dei campi, che risultano così personalizzati, ottenendo il massimo risparmio dei tessuti sani adiacenti a fronte di dosi elevate al bersaglio [151-156].

Considerando tuttavia l'intento di queste linee-guida, è bene sottolineare che l'irradiazione conformazionale non può ancora essere considerata tecnica "standard" poiché attualmente sono limitati, nel nostro Paese, i Centri in possesso di adeguata tecnologia ed esperienza.

2. 5. 7. 2. Tecnologia adeguata

In letteratura sono presenti evidenze convincenti sulla relazione direttamente proporzionale esistente tra tecnologia adeguata nella preparazione, condotta e controllo del trattamento radiante e risultati ottenibili in termini sia di controllo locale di malattia sia di minor effetti collaterali [157, 158].

Tali considerazioni valgono principalmente per l'utilizzo di:

- TC a scopo dosimetrico eseguita nelle condizioni di trattamento [159]
- fotoni X di adeguata energia (almeno 6 MeV) [160]
- schermatura della parete posteriore del retto [161, 162]
- sistemi di immobilizzazione del paziente [163-165]
- laser longitudinali e laterali nelle fasi di simulazione, verifica e trattamento [166]
- sistemi di controllo di qualità della adeguatezza geometrica del trattamento [167].

2. 5. 7. 3. Relazione dose-risposta

Pare certa l'esistenza di una relazione dose-risposta per l'adenocarcinoma prostatico. Appare anche provato che il livello di dose associato alla più elevata probabilità di controllo locale sia direttamente proporzionale al volume della neoplasia. Risulta quindi

consigliabile modulare la dose totale alla prostata secondo la categoria T di malattia [168-170].

2. 5. 7. 4. Trattamento dei linfonodi pelvici: stima del rischio di localizzazioni linfonodali subcliniche

Non esiste nessuna evidenza certa in letteratura della utilità dell'irradiazione dei linfonodi pelvici né in termini di controllo locale di malattia, né in termini di sopravvivenza [171-175]. I due studi randomizzati dell'RTOG statunitense [176, 177] che sono stati promossi con l'intento di risolvere la questione non hanno dimostrato differenze statisticamente significative, ma non sono stati considerati conclusivi. Si lascia, quindi, alla responsabilità di ogni Centro l'adozione della scelta ritenuta più idonea; sembra tuttavia prudente, nella pratica clinica quotidiana, adottare una stima del rischio di coinvolgimento subclinico dei linfonodi pelvici per decidere l'eventuale irradiazione dello scavo pelvico [21, 178-180]: si suggerisce a tal proposito l'adozione dell'algoritmo di calcolo proposto da Roach [181]:

$$\text{rischio } N^+ = 2/3 \text{ PSA} + [(GPS - 6) + (TG - 1, 5)] \times 10$$

dove:

PSA = PSA alla diagnosi

TG = 1 nei T1c e T2a

GPS = Gleason Pattern Score biptico = 2 nei T1b e T2b

= 3 nei T2c e T3

Si sottolinea, comunque, che l'irradiazione dei linfonodi pelvici è mantenuta opzionale per la disuniformità dei dati emergenti in letteratura [171-177].

2. 5. 7. 5. Controindicazioni relative

Nella prescrizione e nella preparazione del trattamento radiante del carcinoma prostatico è opportuno considerare le condizioni cliniche che possono incrementare l'intensità degli effetti collaterali acuti e delle sequele tardive, soprattutto per quanto concerne l'irradiazione pelvica. Queste sono rappresentate da [182-185]:

- ☛ precedenti trattamenti radianti;
- ☛ entità e numero di pregressi interventi chirurgici addominali;
- ☛ patologie infiammatorie dell'intestino;
- ☛ diabete mellito;
- ☛ ipertensione arteriosa.

L'età avanzata del paziente non costituisce di per sé una controindicazione al trattamento radiante.

2. 5. 7. 6. Tecnica di irradiazione

2. 5. 7. 6. 1. Generalità.

Per quanto riguarda il posizionamento del paziente sono ammesse sia la posizione prona sia quella supina [161]. È suggerito l'utilizzo di siste-

mi di compressione e spostamento dei visceri addominali, particolarmente in caso di irradiazione dei linfonodi pelvici. L'uso di sistemi di immobilizzazione è fortemente consigliato e si ritiene indispensabile l'uso routinario di laser longitudinali e laterali per le fasi di simulazione, verifica e trattamento [163-165].

La TC a scopo dosimetrico deve essere effettuata nella posizione di trattamento. Si ritiene altresì opportuno ricordare che l'individuazione dell'apice prostatico per mezzo delle sole scansioni TC è ritenuta metodica incompleta: è quindi fortemente consigliata l'esecuzione di una uretrografia retrograda [186-189].

È consigliato l'uso di fotoni di energia uguale o superiore ai 6 MeV.

È raccomandata l'archiviazione delle radiografie di simulazione di ogni campo riportanti l'eventuale sagomatura dei campi nonché di ogni documentazione ritenuta idonea alla ricostruzione del trattamento. Tutti i campi devono essere trattati giornalmente.

L'accuratezza e la riproducibilità del trattamento devono essere verificate mediante "portal film" o "imaging on-line" per ogni campo di terapia: un primo controllo deve essere eseguito durante la prima seduta di trattamento. Ogni Centro deve però attivare a questo proposito un Programma di Controllo di Qualità del trattamento integralmente inserito nel Programma Generale di Assicurazione di Qualità di Reparto in accordo anche con quanto riportato da documenti nazionali ed internazionali, ai quali si rimanda [166, 167, 190-192].

2. 5. 7. 6. 2. Radioterapia esclusiva

2. 5. 8. 6. 2. 1. Individuazione dei Volumi di interesse

Vengono qui di seguito riportate le definizioni dei volumi di interesse radioterapico stadio per stadio, così come raccomandato dal documento ICRU-50 per la Radioterapia esclusiva [193].

Volume bersaglio clinico (CTV)

T1 N0: il CTV è rappresentato dalla sola prostata, escluse le vescicole seminali [158, 194], salvo in casi particolari, come nel sospetto di presenza di malattia in prossimità della base prostatica.

T2 N0: il CTV è rappresentato dalla prostata e dalle vescicole seminali [195]. Queste ultime possono essere escluse dal trattamento oltre i 54 Gy in caso di malattia localizzata verso l'apice prostatico.

Linfonodi pelvici: l'irradiazione dei linfonodi pelvici è mantenuta opzionale. Si ritiene comunque opportuno raccomandare ad ogni Centro l'adozione sistematica di una delle metodologie recentemente proposte in letteratura per la valutazione della probabilità di interessamento linfonodale pelvico: se il rischio di localizzazioni linfonodali è maggiore o uguale al 15 % si consiglia di estendere il CTV ai linfonodi pelvici.

Volume bersaglio pianificato (PTV)

Pelvi: il PTV è rappresentato dal CTV con un margine* di sicurezza geometrica di 0, 5–1 cm [162]. Utilizzando fasci di adeguata energia e collimazione, con tecniche isocentriche convenzionali, il Volume di Trattamento che include il PTV è generalmente ottenibile con

i seguenti limiti di campo:

- ☛ limite craniale: quinta vertebra lombare
- ☛ limite caudale: almeno 1, 5 cm caudalmente all'apice prostatico, individuato con uretrografia retrograda (fortemente consigliata) e/o TC
- ☛ limiti laterali: 1, 5-2 cm lateralmente alle rime pelviche
- ☛ limite posteriore: comprendente i linfonodi pre-sacrali (S1-S3), deve essere esclusa con opportune schermature la parete posteriore del retto.

È raccomandato l'utilizzo di 4 campi sagomati, anteriore, posteriore e laterali a due a due paralleli e contrapposti [152].

Prostata e vescicole seminali: il PTV è rappresentato dal CTV con un margine* di sicurezza geometrica di 0, 5-1 cm [162]. Utilizzando fasci di adeguata energia e collimazione, con tecniche isocentriche convenzionali, il Volume di Trattamento che include il PTV è generalmente ottenibile con i seguenti limiti di campo:

- ☛ limite craniale: almeno 1, 5 cm cranialmente all'apice delle vescicole seminali localizzate mediante TC
- ☛ limite caudale: almeno 1, 5 cm caudalmente all'apice prostatico, individuato con uretrografia retrograda (fortemente consigliata,) e/o TC
- ☛ limiti laterali: almeno 1, 5 cm di margine rispetto all'immagine TC della prostata
- ☛ limite posteriore: almeno 1, 5 cm di margine rispetto all'immagine TC della prostata con schermatura della parete posteriore del retto.

È raccomandato l'uso di tecnica rotatoria (consigliati due archi laterali di 120°) [152] o di tecniche statiche multiportali [157, 196, 197].

2. 5. 7. 6. 2. 2. Prescrizione delle dosi.

La normalizzazione e la specificazione di dose sono attuate secondo le norme ICRU-50 [193], utilizzando almeno il livello 2.

Si suggeriscono [170] le seguenti:

dose per frazione:

-linfonodi pelvici, prostata, vescicole seminali: 1, 8 - 2 Gy

dosi totali:

-linfonodi pelvici, 44-50 Gy

(eventuale sovradosa fino a 60 Gy sulle metastasi linfonodali)

-prostata _ vescicole seminali	T1 e T2a	65-69 Gy
	T2b	70 Gy.

☛ Ogni Centro dovrebbe rilevare l'entità degli errori nel set-up (accuratezza geometrica) per valutare l'adeguatezza dei margini proposti.

2. 5. 7. 6. 3. Radioterapia post-operatoria

2. 5. 7. 6. 3. 1. Individuazione dei Volumi di interesse

Vengono qui di seguito riportate le definizioni dei volumi di interesse

radioterapico, così come raccomandato dal documento ICRU-50 per la Radioterapia post-operatoria [193].

Volume bersaglio clinico (CTV)

1. pT3-4 pN0, margini chirurgici positivi (residuo microscopico), PSA elevato dopo chirurgia: il CTV è rappresentato dal letto operatorio. Se il rischio di localizzazione linfonodali è maggiore o uguale al 15 % o se il numero di linfonodi rinvenuti nel pezzo operatorio è inferiore a 8, si consiglia di estendere il CTV ai linfonodi pelvici [198].

2. Qualsiasi T pN1: il CTV è rappresentato dal letto operatorio e dai linfonodi pelvici.

3. Residuo macroscopico, recidiva locale post-chirurgia: il CTV è rappresentato dal tessuto prostatico identificabile alla TC.

Volume bersaglio pianificato (PTV)

Letto operatorio: Il PTV è rappresentato dal CTV con un margine* di sicurezza geometrica di 0, 5-1 cm. Utilizzando fasci di adeguata energia e collimazione, con tecniche isocentriche convenzionali, il Volume di Trattamento che include il PTV è generalmente ottenibile con i seguenti limiti di campo:

1. -limite craniale: piano passante per le teste femorali
2. -limite caudale: piano passante per le tuberosità ischiatiche
3. -limiti laterali: a comprendere i forami otturatorii
4. -limite posteriore: deve essere esclusa la parete posteriore del retto.

Nella determinazione del PTV devono inoltre essere valutati nel singolo caso:

1. -imaging prostatico pre-chirurgia,
2. -descrizione dell'intervento chirurgico,
3. -referto anatomo-patologico,
4. -imaging post-chirurgia.

Si ritiene inoltre raccomandabile il posizionamento di clips metalliche amagnetiche da parte del chirurgo.

È raccomandato l'uso di tecnica rotatoria (consigliati due archi laterali di 120°) [152] o di tecniche statiche multiportali [157, 196, 197].

➡ Ogni Centro dovrebbe rilevare l'entità degli errori nel set-up (accuratezza geometrica) per valutare l'adeguatezza dei margini proposti.

2. 5. 8. 6. 3. 2. Prescrizione delle dosi.

La normalizzazione e la specificazione di dose sono attuate secondo le norme ICRU-50 [193], utilizzando almeno il livello 2.

Si suggeriscono [170] le seguenti:

dose per frazione: linfonodi pelvici, letto operatorio 1,8 - 2 Gy

dosi totali: -pT3-4, margini chirurgici positivi
(residuo microscopico),

PSA elevato 60 Gy

-residuo macroscopico e recidive post-chirurgiche 70 Gy

Tali tecniche si propongono sia come tecniche d'elezione nel carcinoma localizzato o localmente avanzato (categorie T1-T3), non metastatico, sia di secondo impiego dopo fallimento di radioterapia e/o ormonoterapia. Esse vengono presentate come scarsamente invasive, e hanno come indicazione, limitatamente agli stadi indicati: pazienti in cui la prostatectomia radicale e la radioterapia definitiva sono controindicate; pazienti che rifiutano le terapie convenzionali.

I vantaggi indicati dalla Letteratura sono:

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

Svantaggi:

- tecniche sperimentali;
- limitati trials clinici retrospettivi, non randomizzati;
- limitati follow up;
- elevata morbilità sia per complicanze precoci che tardive.

2.6. TERAPIE ALTERNATIVE

2.6.1. INTRODUZIONE

Non esiste attualmente un unanime consenso sulla terapia ottimale del carcinoma prostatico localizzato. Le principali opzioni terapeutiche, la prostatectomia radicale e la radioterapia, sono gravate secondo alcuni da una non trascurabile morbilità. La prostatectomia radicale è associata ad incontinenza, impotenza, importanti perdite ematiche con necessità di trasfusioni, lesioni ad organi circostanti. Inoltre nel 33-56% dei casi è presente positività dei margini chirurgici. Anche la radioterapia è gravata da complicanze rappresentate da impotenza, incontinenza, proctite e cistite da radiazione. Vi sono inoltre incertezze riguardo alla sua radicalità.

La ricerca di opzioni terapeutiche alternative, con minore morbilità associata, ha portato negli ultimi anni sia alla riscoperta di vecchie tecniche (crioterapia) sia alla sperimentazione di metodi nuovi, grazie allo sviluppo ed al perfezionamento di tecnologie già utilizzate per altre patologie, urologiche e non urologiche: HIFU (High Intensity Focused Ultrasounds), ILA (Interstitial Laser Ablation), fotochemioterapia, RITA (Radiofrequency Interstitial Transperineal Ablation).

In larga parte tali nuove metodiche devono essere considerate ancora sperimentali. Quest'asserzione comprende anche la crioterapia, per la quale tuttavia una già ampia Letteratura, correlazioni con le terapie convenzionali, follow-up significativi permettono una, seppur parziale, valutazione del possibile ruolo nel trattamento del carcinoma prostatico. Tuttavia, prima di trarre una conclusione finale, saranno necessari studi prospettici, randomizzati e controllati. Solamente trials così condotti potranno comparare la crioterapia alle altre modalità di trattamento.

Tali tecniche si propongono sia come tecniche d'elezione nel carcinoma localizzato o localmente avanzato (categorie T1-T3), non metastatico, sia di secondo impiego dopo fallimento di radioterapia e/o ormonoterapia. Esse vengono presentate come scarsamente invasive, e hanno come indicazione, limitatamente agli stadi indicati:

pazienti in cui la prostatectomia radicale e la radioterapia definitiva sono controindicate; pazienti che rifiutano le terapie convenzionali.

I vantaggi indicati dalla Letteratura sono:

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

Svantaggi:

- tecniche sperimentali;
- limitati trials clinici retrospettivi, non randomizzati;
- limitati follow up;
- elevata morbilità sia per complicanze precoci che tardive.

2. 6. 2. CRIOTERAPIA

2. 6. 2. 1. Presupposti

La crioterapia si basa sul principio che temperature estremamente basse determinano la morte delle cellule neoplastiche. Il meccanismo della morte cellulare che si realizza durante il congelamento produce la denaturazione delle proteine, una disidratazione cellulare, la concentrazione di soluti tossici e la formazione di cristalli di ghiaccio intracellulare, un danno alle membrane cellulari, stasi vascolare, un lento scongelamento e uno shock termico. Temperature inferiori a -20°C determinano la distruzione tissutale. Nel 1964, Gonder e coll. dimostrarono che il congelamento produceva una distruzione tissutale nella prostata del cane [199]. La tecnica fu applicata all'uomo due anni dopo, per trattare l'ostruzione vescicale da carcinoma e da ipertrofia benigna, eseguita con criosonde transuretrali [200, 201]. Gli entusiasmi iniziali furono alimentati dalla constatazione della regressione, in alcuni casi, di metastasi, per cui fu ipotizzata l'attivazione di meccanismi immunologici secondari alla crioterapia [202].

Con lo scopo di ridurre le complicanze ostruttive che il trattamento transuretrale provocava per la necrosi uretrale, prima Flocks introdusse l'accesso perineale a cielo aperto in cui la criosonda era posizionata direttamente nel nodulo tumorale attraverso un'incisione perineale [203]. In seguito Megalli e coll. introdussero la criochirurgia transperineale chiusa, in cui una singola criosonda era posizionata e controllata con l'esplorazione rettale [204].

Nel 1988 Onik e coll. dimostrarono che l'ecografia transrettale in tempo reale poteva essere utilizzata per monitorare le varie fasi della crioterapia prostatica percutanea transperineale [205].

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

2. 6. 2. 2. Indicazioni

I pazienti che rappresentano i migliori candidati per il trattamento sono:

- soggetti con età superiore a 70 anni;
- pazienti con problemi medici, ad elevato rischio per la chirurgia maggiore;
- pazienti ad elevato rischio per malattia extracapsulare [206, 207];
- pazienti con ripresa di malattia dopo radioterapia e senza altre opzioni potenzialmente curative [208];
- volumi prostatici $> 40\text{-}50$ ml.

2. 6. 2. 3. Complicanze

La crioterapia prostatica, nei primi 10-20 anni della sua applicazione, è stata associata ad una significativa morbilità, per l'elevato rischio di danno da congelamento della parete rettale, dell'uretra, del collo vescicale e dello sfintere uretrale esterno, con conseguenti fistole rettouretrali, incontinenza o ritenzione urinaria. L'introduzione della "nuova

criochirurgia” con sonde transperineali sotto controllo ecografico transrettale, più recentemente associata al controllo della temperatura periprostatica mediante termocoppie interstiziali, l’uso di dispositivi per il riscaldamento uretrale, ha notevolmente ridotto la morbilità complessiva e, prevalentemente, quella dovuta alle lesioni maggiori (fistole rettouretrali, ostruzione, incontinenza, impotenza).

COMPLICANZE DELLA CRIOTERAPIA		Riferimenti bibliografici
Fistole rettouretrali:	0-6%	[206, 207, 209-211]
“ “ dopo RT	10%	[207, 212]
Ostruzione	12-55%	[207, 209, 213]
Impotenza		
a 6 mesi	46-84%	[207, 211, 214-216]
a 12 mesi	41%	
Incontinenza:	0-4%	[207, 208, 211, 212, 216-218]
“ dopo RT	0-73%	

L’incidenza delle fistole rettouretrali va infatti dallo 0% al 6% [206, 207, 209-211]. È riportata una percentuale più elevata nei pazienti trattati per recidiva dopo radioterapia (10%) [207], fino ad un rischio 26 volte maggiore [212].

L’ostruzione al flusso è presente in tutti i pazienti nel periodo postoperatorio e richiede un cateterismo sovrapubico mediamente per 1-3 settimane [207-209]. La persistenza dell’ostruzione richiede una resezione transuretrale prostatica (TURP) o del collo vescicale nel 12-55% dei casi [207, 209, 213].

Sebbene molti fattori possano contribuire alla disfunzione erettile dopo crioablazione prostatica, il danno vascolare sembra giocare il ruolo più importante [214]. L’impotenza è documentata in quasi tutti i pazienti trattati, nell’immediato periodo postoperatorio. Nei pazienti in precedenza sessualmente attivi, l’impotenza è presente dal 46% al 84% dei casi, per lo più in valutazioni dopo 6 mesi dal trattamento [207, 211, 214, 215, 218]. Bahn e coll. riportano percentuali del 90% a 6 mesi ma di solo il 41% ad 1 anno dalla crioterapia, dimostrando la possibilità di recupero nel tempo. Tuttavia l’elevata associazione con positività bioptica e ripresa del PSA sembrano indicare un inadeguato trattamento del tessuto prostatico e periprostatico [216].

Estremamente limitata è l’incidenza di incontinenza, con percentuali variabili da 0% al 3-4%, ma con valori da 0% al 73% nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia o TURP [207, 211, 212, 215, 217]. In uno studio longitudinale su 135 pazienti trattati per fallimento di radioterapia, con follow-up superiore ad un anno, Cespedes e coll. rilevano una percentuale del 42% di incontinenza nel breve termine, che nel 47% dei casi si risolve con il tempo, con un’incidenza di incontinenza permanente nel 28% dei pazienti, in un gruppo in cui la crioterapia è stata effettuata utilizzando un dispositivo commerciale per il riscaldamento uretrale. Utilizzando invece un catetere a tre vie per la circolazione di acqua a 40°C, la percentuale di incontinenza definitiva è stata del 89% [218]. L’impiego di efficaci dispositivi di riscaldamento uretrale e di termosensori interstiziali permette sia un più completo congelamento della prostata, sia la protezione delle altre strutture con conseguente riduzione delle complicanze [207].

2. 6. 2. 4. Risultati

La maggior parte degli autori indica come parametri di valutazione della risposta la biopsia prostatica ed il valore dell'antigene prostatico specifico (PSA) nel follow-up, identificando tre tipi di situazioni:

- biopsia negativa e PSA indosabile,
- biopsia negativa e PSA nei range di normalità o incrementato ma stabile,
- biopsia negativa e PSA in crescita (fallimento biochimico), 4) biopsia positiva (fallimento locale).

I risultati della crioblazione vengono per lo più riportati in follow-up a breve termine (da 3 a 6 mesi), solo in pochi casi a 12, 24 mesi [209, 212, 219, 220]. In follow-up a 3-6 mesi, la crioterapia determina negatività bioptica dal 77% al 95% [211, 212, 214, 217]. A 12 mesi il tasso di biopsie negative riportato varia dal 92, 2% al 96% [209, 220].

Carcinomi clinicamente localizzati (T1, T2) mostrano una migliore risposta nei confronti di quelli localmente avanzati (T3- T4): 92-92% e 43-69% di biopsie negative, rispettivamente [209, 211, 215].

L'entità della risposta è però influenzata, oltre che dallo stadio, anche dalla tecnica adottata: Mack riporta un tasso di biopsie negative nel 40% delle categorie T1-T2b contro il solo 12% nei T2c-T3, utilizzando la crioblazione transperineale a cielo aperto, senza monitoraggio ecografico [210]. Anche il numero di criosonde utilizzato ed il numero di cicli congelamento/riscaldamento utilizzati modificano la risposta. Onik ha riscontrato il 37, 5% di biopsie positive con un dispositivo criogeno ad una sonda, contro il 6, 7% impiegando un moderno sistema a sonde multiple e due cicli [206]. Inoltre, passando da un unico ciclo di trattamento ad un doppio ciclo sono riportati incrementi di biopsie negative dal 50% al 93%, al follow-up di 6 mesi [206, 208, 217]. La risposta alla crioterapia non sembra essere peraltro influenzata da precedenti trattamenti. La differenza fra la risposta alla crioterapia di elezione e quella seguente a terapia neoadiuvante ormonale non sembra essere significativa: 73% e 81% di biopsie negative a 6 mesi, 79 % e 88% a 21 mesi, rispettivamente [207, 219]. Nel controllo locale del tumore dopo fallimento della radioterapia (crioterapia di salvataggio), sono documentate percentuali di negatività alle biopsie dal 59% a 86% in follow up da 3 mesi a due anni [213, 217, 219, 221].

2. 6. 2. 5. Ruolo del PSA nella valutazione della risposta

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

- dovrebbe scendere ad un livello di indosabilità o nel range di normalità?
- il livello nadir del PSA è un utile fattore predittivo del risultato della terapia?
- qual è il ruolo del PSA nel predire l'efficacia terapeutica della crioterapia?

Valori elevati di PSA pretrattamento sono indicati predittivi della risposta alla crioblazione. Per PSA < 10 ng/ml il rischio di tumore residuo alla biopsia è più basso (dal 4% al 16%) [207, 211], mentre è più alta la probabilità di ottenere un valore di PSA post-trattamento a livelli indosabili o bassi (< 0. 5 ng/ml) [222].

Dopo la crioterapia i livelli di PSA si riducono rispetto a quelli pretrattamento nell'86-99% dei casi [211, 213], ma raggiungono livelli di indosabilità (< 0, 1 ng/ml) in percentuale che varia dal 22% al 48% [204, 209, 211, 213, 215, 217, 233]. Shinohara e coll. hanno rilevato che il livello nadir del PSA dopo crioterapia correla sia con la ripresa di crescita del PSA (biochemical failure) sia con la positività bioptica. Infatti con livelli nadir

inferiori a 0, 1 nG/mL riportano un incremento di PSA nel 22% dei casi e biopsia positiva nel 7%, il 48% e 22% rispettivamente con un PSA nadir tra 0, 1 e 0, 4 ng/ml, e biopsia positiva nel 46% dei pazienti che presentavano un nadir PSA \leq 0, 5 ng/ml. In quest'ultimo gruppo tutti i pazienti presentavano una crescita dei valori di PSA. Tutti i pazienti con biopsia positiva presentavano crescita del PSA [222].

Wake e coll. riportano su 44 pazienti con biopsia negativa una progressione del PSA nel 38% dei casi, mentre, nello stesso gruppo, per livelli indosabili di PSA la progressione è stata riscontrata solo nel 9% [209].

Il livello di PSA non è in grado di differenziare la ripresa locale o a distanza della malattia. Nei pazienti sottoposti a crioterapia tale valore può rappresentare PSA secreto dalle ghiandole periuretrali, sopravvissute al riscaldamento dell'uretra, così come da tessuto prostatico benigno o da carcinoma residuo o metastasi a distanza. Percentuali variabili di biopsie negative, dal 19% al 77%, dimostrano tessuto ghiandolare prostatico benigno [207, 209, 213]. L'incremento del PSA nel tempo sembra correlare con l'aumento della percentuale di tessuto epiteliale ghiandolare prostatico riscontrato nelle biopsie. Il livello di PSA appare stabile in pazienti con biopsie negative ma si incrementa in quelli con biopsie positive [224].

2. 6. 2. 6. Le tecniche di immagine nella valutazione della risposta alla crioterapia

Non sembra che attualmente esistano tecniche di immagine che possano accuratamente valutare l'efficacia della crioablazione del carcinoma prostatico. L'ecografia transrettale, indispensabile in fase di trattamento per l'esatto posizionamento delle sonde, sovrastima l'area di tessuto distrutto dal congelamento. L'identificazione della sfera di ghiaccio con il suo margine iperecogeno non è indicativo di distruzione tissutale, poiché la temperatura alla sua periferia varia da 0 a -2°C, mentre la distruzione cellulare richiede temperature da -25 °C a -50°C. Pertanto, la necrosi tissutale si realizza alcuni millimetri all'interno della sfera di ghiaccio e non può essere controllata ecograficamente [225].

La crioterapia induce modificazioni strutturali nella prostata che non possono essere differenziate dalla recidiva neoplastica dalla Risonanza Magnetica ad alta risoluzione, che pur permette il riconoscimento delle modificazioni intraprostatiche e dei tessuti periprostatici indotti dal trattamento criogeno [226]. Migliori risultati sono stati ottenuti con "Three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy" (MRSI) che, fornendo una mappa chimica della prostata, riesce a differenziare focolai neoplastici sia dal tessuto prostatico benigno che da quello necrotico post-crioterapia. Essa permetterebbe anche di identificare focolai neoplastici non rilevati dalla biopsia [227].

2. 6. 3. HIGH INTENSITY FOCUSED ULTRASOUND

2. 6. 3. 1. Presupposti

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

In un mezzo assorbente, l'energia ultrasonica è continuamente assorbita e convertita in calore. Lo scopo dell'HIFU è di riscaldare i tessuti a temperature superiori a 65°C distruggendoli mediante una necrosi coagulativa. Con un fascio estremamente focalizzato, l'intensità degli ultrasuoni diventa elevata nell'area focale e decresce rapidamente tra il fuoco e la faccia anteriore del trasduttore. Così il fascio ultrasonico è capace di indurre un netto incremento della temperatura (60-100°C) nel tessuto compreso nell'area focale, in pochi secondi, determinandone la necrosi coagulativa. In contrasto agli altri tipi di ipertermia, il flusso ematico risente solo minimamente degli effetti della temperatura in un'esposizione così breve. Al di fuori dell'area focale, l'intensità del fascio ultrasonico è così bassa che i tessuti circostanti rimangono completamente inalterati [228].

Il trattamento con HIFU impiega trasduttori ultrasonici ad alta frequenza con energia nel punto focale 10^4 volte superiore a quello degli ultrasuoni diagnostici. In funzione di una determinata quantità di energia, la distruzione tissutale determina due distinti effetti fisici dipendenti dalla intensità acustica: 1) un effetto termico che si ottiene applicando basse intensità di ultrasuoni (inferiore a 500 W/cm²) per periodi superiori ad 1 secondo; 2) un effetto cavitazione che si ottiene con picchi di intensità elevata (maggiori di 3000 W/cm²). Le lesioni indotte sono caratterizzate da lisi cellulare emorragica con formazione di cavità.

2. 6. 3. 2. Indicazioni

I dati della letteratura sono estremamente limitati, poiché la metodica è ancora da considerarsi sperimentale. Sono considerati promettenti i risultati di sperimentazioni in vitro ed in vivo su tumori animali ed umani che riportano l'efficacia del trattamento nell'indurre la necrosi tumorale [229]. Data la minima invasività, la bassissima incidenza di complicanze e lo scarso effetto sulle strutture circostanti, l'indicazione principale è rappresentata dal carcinoma prostatico localizzato in pazienti a rischio elevato per la chirurgia [230].

2. 6. 3. 3. Risultati

I lavori di Gelet e coll. su 44 pazienti con neoplasia T1-T2, con follow-up a breve termine, indicano una risposta completa con biopsie negative nel 61% dei casi, con valori di PSA medi che si mantengono bassi e stabili in un follow-up medio di un anno. L'incidenza delle complicanze riportato è del 32%; esse comprendono 2 fistole rettouretrali (4, 5%), 2 ustioni rettali (4, 5%), 3 ritenzioni (6, 8%), 2 casi di incontinenza grave (4, 5%) e 4 casi di stenosi del collo vescicale (9%). Tuttavia, confrontando il gruppo dei primi trattamenti con in gruppo successivo, è riportata una netta riduzione delle complicanze, dal

50% al 16%, dovuto sia all'adozione di un più moderno strumentario sia alla naturale curva di apprendimento [231]. Risultati sovrapponibili sono riportati in uno studio multicentrico francese [232].

Controllo locale nel 97, 2% dei casi, con risposta completa nel 55, 6% è riportato da Thüroff e coll. [233].

2. 6. 4. INTERSTITIAL LASER ABLATION E FOTOCHEMIOTERAPIA

L'energia laser è ampiamente impiegata nel trattamento della ipertrofia prostatica benigna (IPB). Utilizzando una fonte laser Nd:YAG l'energia è trasmessa per via endoscopica transuretrale al tessuto prostatico mediante differenti sistemi e fibre: 1) TULIP, sistema "cieco" sotto controllo ecografico transuretrale, con fibre "end-firing", di portata circoscritta e di alta densità; 2) VLAP, con controllo visivo diretto, a) con fibre "side firing" (Urolase), con densità di energia relativamente bassa ma distribuita su un'area di tessuto relativamente ampia.; b) con fibre laser collegate ad un apice di vetro o di zaffiro sintetico, in cui l'energia laser viene convertita in energia termica che determina la vaporizzazione dei tessuti a contatto della sonda. L'energia laser causa la vaporizzazione e la necrosi coagulativa del tessuto prostatico per una profondità variabile da 2 ad 8 mm [234].

Nel carcinoma prostatico, la prostatectomia laser transuretrale è stata impiegata, a scopo disostruttivo, in forme avanzate o dopo resezione transuretrale "estesa" con il trattamento diretto della capsula prostatica nelle forme localizzate. Nei pochi casi trattati, al follow-up di un anno i fallimenti riportati per le neoplasie clinicamente T1-T2 vanno da 0% a 11,8%. I tumori T3 hanno tutti presentato recidiva [234, 235, 236].

Solo recentemente è stata studiata e sperimentata la possibilità di portare l'energia laser direttamente nel tessuto prostatico, come già sperimentato nelle neoplasie epatiche, con fibre infisse per via perineale sotto guida ecografica transrettale, adottando la tecnica utilizzata per la crioterapia (Laserterapia interstiziale). L'estensione delle aree di necrosi coagulativa controllata istologicamente è in funzione del numero di fibre impiegate, della potenza del fascio laser e del tempo di esposizione [237].

Il laser può anche essere usato per produrre reazioni correlate non agli effetti ipertermici ma piuttosto allo spettro di uscita della luce che esso produce. Questi principi sono alla base di una nuova modalità di trattamento dei tumori solidi, la terapia fotodinamica o fotochemioterapia che sfrutta l'interazione della luce visibile con farmaci fotosensibilizzanti come le porfirine, la quale dà luogo a liberazione di ossigeno e radicali chimici che determinano effetti citotossici nelle cellule che hanno assunto la sostanza. Esperienze sono riportate nel trattamento delle lesioni superficiali della vescica senza peraltro significativi vantaggi rispetto alle terapie convenzionali [238].

Il possibile effetto sul tessuto prostatico e sul carcinoma in particolare è stato fino ad ora indagato a livello sperimentale, sia su neoplasie prostatiche animali, sia su prostate umane in vitro [239, 240]. La luce laser può essere trasportata mediante fibre ottiche nel tessuto prostatico sensibilizzato da sostanze chimiche (fotosensibilizzatori) che assorbono la lunghezza d'onda trasmessa.

Un altro importante campo di studio per l'applicazione clinica di questo metodo è la ricerca di nuovi, selettivi ed efficaci agenti fotosensibilizzanti [241].

Per quanto interessanti e promettenti, queste tecniche rimangono, fino ad ora, speculative.

2. 6. 5. RITA (RADIOFREQUENCY INTERSTITIAL TUMOR ABLATION)

Correnti alternate ad alta frequenza (radiofrequenze) trasportate nei tessuti mediante elettrodi producono un effetto termico locale che risulta in un netto innalzamento della temperatura, che induce vaporizzazione dei liquidi intra- ed extracellulari, coagulazione vascolare con ischemia locale e necrosi coagulativa. Mentre la produzione di calore e gli effetti termici non differiscono da quelli prodotti con altre sorgenti di energia (laser, microonde, HIFU), l'attrezzatura necessaria alla produzione di radiofrequenze risulta di costo più limitato.

L'utilizzo delle radiofrequenze si è dimostrato sicuro ed efficace nel trattamento della IPB, come alternativa alla TUR, seppure manchino risultati a lungo termine e trials randomizzati prospettici [242]. Decessi per compromissione cardiaca pongono il sospetto di interferenze tra le alte frequenze e il ritmo cardiaco.

Sinora sono stati condotti solo studi di fattibilità su pazienti con neoplasie prostatiche sottoposti poi a prostatectomia radicale. Le radiofrequenze sono state distribuite nel tessuto prostatico con un accesso transperineale sotto controllo ecografico transrettale. I trattamenti sono eseguiti sia in anestesia generale che in anestesia spinale. Non vengono riportate complicanze. I controlli istologici post prostatectomia hanno mostrato la presenza di aree di necrosi, che includevano sia la capsula che la zona periferica, correlate nella localizzazione e nella sede con i reperti ecografici transrettali e con Risonanza Magnetica. In un solo caso non è stata riscontrata presenza di carcinoma residuo. Un limitato gruppo di pazienti trattati con sola RITA ha presentato a tre mesi una netta riduzione dei valori di PSA [243]. Tali risultati, tuttavia, forniscono solo informazioni per ulteriori studi in funzione di una futura applicazione di questa forma di energia per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato.

2. 7. I trattamenti integrati

Intendiamo per trattamenti “combinati” o “integrati” quei provvedimenti terapeutici, farmacologici o fisici, che possono essere utilizzati in combinazione all’intervento principale (prostatectomia radicale, radioterapia definitiva) eseguito con intento radicale una volta posta diagnosi di neoplasia prostatica clinicamente localizzata.

Questi provvedimenti vengono solitamente distinti in due gruppi fondamentali di terapia, chiamati rispettivamente neoadiuvante e adiuvante.

Per terapia neoadiuvante si intende quella praticata prima dell’intervento chirurgico (o della radioterapia) con l’intento di portare il paziente alle migliori condizioni cliniche e oncologiche possibili; per terapia adiuvante quella che viene eseguita dopo l’intervento chirurgico o radioterapico stesso. È però opportuna una precisazione di tipo terminologico: a rigore di termini una terapia è da considerarsi “neoadiuvante” quando si pone come obiettivo quello di rendere possibile un intervento radicale non eseguibile in prima istanza, oppure di ridurre la quota di demolizione chirurgica necessaria per raggiungere la radicalità: questo non è strettamente il caso del carcinoma prostatico localizzato, in cui la terapia definitiva, chirurgia o radioterapia, dovrebbe essere immediatamente praticabile; è tuttavia di pratica corrente, anche in Letteratura, utilizzare il termine neoadiuvante per indicare il trattamento ormonale che precede la prostatectomia radicale o la radioterapia definitiva, e quindi spesso lo utilizzeremo in questa accezione.

Ciò premesso, possiamo dividere il lavoro di analisi dei dati riportati in Letteratura, da cui dovrebbero poi nascere le indicazioni sintetiche di guida, in due diversi capitoli:

- ☛ Trattamento ormonale precedente la prostatectomia radicale
- ☛ Trattamento ormonale precedente la radioterapia

2. 7. 1. TERAPIA ORMONALE PRECEDENTE LA PROSTATECTOMIA RADICALE

La terapia neoadiuvante ormonale prima della prostatectomia radicale è un vecchio concetto recentemente ripreso; è stato descritto per la prima volta negli anni ’40 (sotto forma di orchietomia) come un metodo di “downstaging” del carcinoma prostatico avanzato prima dell’intervento di prostatectomia perineale.

Con il progressivo aumento del numero di pazienti candidabili a prostatectomia radicale, si è osservato nel corso degli ultimi anni un fiorire di studi clinici in merito all’opportunità di far precedere tale atto chirurgico da un periodo di terapia medica, in genere il blocco androgenico parziale (solo LHRH analogo) o completo (LHRH analogo + antiandrogeno); tale pretrattamento, almeno in teoria, dovrebbe portare al raggiungimento di un certo numero di obiettivi clinici e anatomo-patologici quali:

- ☛ Downstaging: diminuzione di stadio della malattia, cioè riduzione del T
- ☛ Downsizing: diminuzione di volume della malattia, anche se non necessariamente associata a una diminuzione del T
- ☛ Downgrading: diminuzione del grado della neoplasia

➤ Diminuzione dell'incidenza di margini chirurgici positivi in corso di prostatectomia radicale

Altri obiettivi, quali il minor rischio di sanguinamento peroperatorio o una più agevole dissezione chirurgica, sembrano collaterali e comunque difficilmente dimostrabili essendo troppe le variabili soggettive legate sia ai pazienti che agli operatori. Cercheremo pertanto di concentrarci soprattutto sui primi obiettivi elencati.

Poiché alti tassi di sopravvivenza sono possibili in pazienti con malattia confinata all'organo, l'elevata incidenza di margini chirurgici positivi in numerose serie di prostatectomie radicali ha fatto rinascere l'interesse sulla possibile riduzione di tale reperto. Nel 1996, in una revisione della Letteratura, Soderdahl ha messo in evidenza come in alcuni studi preliminari, non randomizzati, la deprivazione ormonale preoperatoria offra, oltre alla riduzione del PSA e del volume prostatico, anche una significativa riduzione dell'incidenza di margini positivi, con meccanismo non identificato. Studi randomizzati e controllati successivi hanno confermato, in maggioranza, tale diminuzione di incidenza, anche se non è accertato un effetto positivo anche sulla ripresa di malattia e sulla sopravvivenza [244].

Ueda, in uno studio non randomizzato su un numero limitato di pazienti sottoposti a tre mesi di terapia ablativa ormonale, riporta una diminuzione media di volume prostatico del 25, 3 % e un'incidenza di margini positivi del 21 % [245].

Decisamente più interessante il lavoro di Soloway: è uno studio prospettico randomizzato multicentrico eseguito su pazienti con carcinoma prostatico in stadio cT2bNxM0 e PSA all'esordio < 50 ng/ml. 149 pazienti furono sottoposti a blocco completo con leuprolide e flutamide per tre mesi, mentre 138 furono sottoposti a prostatectomia radicale immediata. Non sono state registrate differenze significative nei due gruppi per quanto riguardava i tempi chirurgici, le perdite ematiche, la morbilità postoperatoria o il tempo di ospedalizzazione. Vengono riportate 4 lesioni rettali e 2 uretrali nel gruppo con intervento immediato e nessuna nel gruppo pretrattato ($p < 0, 05$); i pazienti pretrattati presentavano un'incidenza significativamente più bassa di penetrazione capsulare (22 % contro 48 %, $p < 0, 001$), di margini chirurgici positivi (18% contro 48 %, $p < 0, 001$) e di presenza di tumore al margine uretrale (6% contro 17 %, $p < 0, 01$), ma non significativa differenza di incidenza di invasione delle vescicole seminali (15% verso 22%). Il follow-up troppo breve non ha tuttavia permesso di determinare se tali dati hanno un significato in termini di ricaduta biochimica, recidiva locale, comparsa di metastasi e sopravvivenza [246].

Van Poppel su un gruppo di 130 pazienti, di cui 65 pretrattati, conferma il dato di minore incidenza di margini chirurgici positivi, ma solo per gli stadi clinici confinati all'organo, mentre per i T3 (clinici) la differenza tende ad annullarsi [247].

Uno studio giapponese dello stesso periodo, sebbene non randomizzato e controllato, riporta un'incidenza di downstaging del 33 % nei pazienti pretrattati con blocco ormonale per un periodo variabile da 2 a 6 mesi prima della prostatectomia radicale e in oltre il 40% dei preparati istologici è stato possibile rilevare un "downgrading" della neoplasia rispetto al dato biptico preoperatorio [248].

Uno dei più importanti lavori sistematici sotto il profilo anatomo-patologico è comparso nel 1996, ad opera di un gruppo canadese che ha valutato le modificazioni morfologiche indotte dalla terapia neoadiuvante preoperatoria sulle prostate di 96 pazienti assegnati "random" a un braccio di controllo o a un braccio di pretrattamento,

senza conoscere in anticipo a quale braccio appartenessero i singoli pezzi anatomici; il tessuto prostatico normale ha mostrato una notevole preminenza e iperplasia delle cellule dello strato basale con vacuolizzazione cellulare e marcata riduzione dell'incidenza di PIN ($p < 0,001$) dopo blocco androgenico completo. Sul tessuto neoplastico sono stati osservati nucleoli molto piccoli ($p < 0,001$), vacuolizzazione cellulare ($p < 0,001$), Gleason grade maggiore ($p < 0,001$), minore prevalenza di penetrazione capsulare ($p < 0,001$), minor frequenza di invasione degli spazi perineurali ($p < 0,001$) e dei margini chirurgici ($p < 0,002$); anche il volume della neoplasia risultava ridotto di oltre il 40 % nel gruppo dei trattati ($p < 0,007$) [249].

Sempre nel 1996 vengono pubblicati i risultati di uno studio pilota del Jefferson Center di Philadelphia basato su un pretrattamento di 4 mesi con blocco androgenico totale in 26 pazienti con carcinoma prostatico cT3, mirato oltre che sul dato anatomo-patologico anche sulla durata dell'intervallo libero da progressione biochimica; pur essendosi ottenuto un downstaging da T3 a T2 nel 48 % dei pazienti, non si è avuto un incremento significativo dell'intervallo libero prima di ripresa biochimica nei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante, contrariamente a quanto sembra invece ottenibile nei pazienti in cT2 [250]. Nel tentativo di ottenere qualche dato più "corposo" Soloway ha pubblicato nel 1996 una meta-analisi dei principali trials clinici randomizzati allora disponibili, partendo dal primo di Labrie del 1991 (incidenza di margini positivi 8% verso 34 %, $p < 0,001$ nei pazienti pretrattati, categorie T1-3, nessun follow-up allora disponibile) a quello del gruppo uro-oncologico belga di cui abbiamo già riferito [247] e a quello americano [246]. In tale studio sottolineava come il 29 % dei pazienti pretrattati avevano sia margini positivi che invasione delle vescicole seminali o metastasi ai linfonodi regionali contro il 57% dei pazienti operati subito ($p < 0,001$). Inoltre esprimeva un primo giudizio su un altro punto molto discusso, quello della difficoltà chirurgica, evidenziando da un lato il possibile impatto negativo sulla tecnica nerve-sparing dell'eventuale reazione tissutale periprostata indotta dal trattamento ormonale, dall'altro la facilitazione indotta dalla riduzione di volume della prostata; tentava infine di trovare una spiegazione al dato più evidente, quello della riduzione dell'interessamento dei margini chirurgici, supponendo che il tessuto maligno possa essere così alterato dalla terapia da diventare quasi irricognoscibile. Anche in tale analisi resta insoluto il quesito dei benefici clinici sulla sopravvivenza [251]. Lo stesso Soloway identifica i pazienti che dovrebbero ottenere i migliori benefici dalla terapia neoadiuvante ormonale, vale a dire quelli con malattia cT2, PSA compreso fra 10 e 20 ng/ml e Gleason Grade elevato [252].

Sul problema delle perdite ematiche e dei tempi operatori si è espresso anche il gruppo svedese di Göteborg randomizzando 111 pazienti; in questo trial non si è osservata una differenza statisticamente significativa (circa il 10 %) nei due parametri fra i due bracci di pazienti, mentre è stata confermata una differenza significativa in termini di interessamento dei margini. Inoltre è stato confermato che si ottiene una notevole riduzione di volume del tumore (fino al 18 % di quanto atteso) in almeno un terzo dei pazienti: dato questo più evidente in pazienti con tumore più differenziato, anche se con PSA elevato, che in pazienti con carcinoma più indifferenziato, a meno che questi ultimi non avessero un PSA di esordio inferiore a 20 ng/ml, confermando indirettamente i dati di Soloway [253].

Il problema dell'ipotizzato downstaging del tumore è stato affrontato da Tunn e Goldschmidt in uno studio aperto su 375 pazienti così distribuiti: 9, 6 % T1b, 46, 1 % T2

e 44, 3 % T3. Dopo due mesi di blocco androgenico completo la categoria clinica era passata a T0 per l'11 % dei pazienti T2 e a T2 per il 39 % dei pazienti T3 (DRE + TRUS). Dopo prostatectomia radicale nel gruppo T1b + T2 si sono registrati: 3, 8 % pT0, 73 % pT2 e 23, 5 % pT3; nel gruppo T3: 0, 6 % pT0, 29, 3% pT2 e 67, 7 % pT3; il volume prostatico risultava ridotto al 34 % nei T3 e al 24 % nei T2. Nessun dato di follow-up è riportato in questo studio [254].

Una prima voce critica è quella del canadese Fradet, il quale sostiene che, a dispetto del downstaging patologico e della diminuzione dell'incidenza di positività di margini chirurgici interessati dalla malattia nei pazienti in categoria T2, la terapia neoadiuvante ormonale presenta comunque costi elevati ed effetti collaterali non trascurabili e che pertanto, finché non saranno disponibili dati certi sul vantaggio clinico in termini di fallimento clinico o biologico, tale terapia dovrebbe essere considerata sperimentale [255].

Un lavoro italiano del 1996 si proponeva di valutare l'effetto della terapia neoadiuvante sulla struttura del tessuto prostatico, sia neoplastico che normale, utilizzando in particolare un marker di proliferazione neoplastica, il PCNA (proliferating cell nuclear antigen). Oltre ai dati morfologici che sono sovrapponibili a quanto precedentemente descritto (necrosi cellulare, fenomeni apoptotici, addensamento della cromatina ecc.), la variazione del PCNA fra i soggetti trattati e quelli non trattati è apparsa altamente significativa ($p < 0, 0001$), essendo la percentuale dei nuclei positivi compresa fra l'8, 6 % e il 15, 4 % (a seconda del tipo istologico) nei pazienti non trattati e fra lo 0, 89 % e l'1, 59% nei trattati; riscontri analoghi sono emersi per i focolai di PIN. Lo stesso studio notava inoltre che i cambiamenti del tessuto erano molto più evidenti nella zona periferica rispetto a quella di transizione [256].

Il punto più controverso, e anche quello più atteso, riguarda però l'eventuale vantaggio sui risultati a distanza, in termini di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza globale, ed è anche quello su cui a tutt'oggi non disponiamo di dati certi. Nel 1997 Lee ha rivalutato una serie di 247 pazienti consecutivi, affetti da carcinoma prostatico in categoria clinica T2 di cui 124 (T2b-c) sottoposti a terapia neoadiuvante e 118 (T2a) non pretrattati; l'incidenza di margini positivi è risultata essere di circa tre volte inferiore nei pazienti pretrattati con BAT (15, 3% contro 49%) con un aumento di circa due volte di malattia confinata all'organo ($p < 0, 001$). Tuttavia il tasso di progressione (misurato come ripresa del PSA dopo la prostatectomia radicale) è stato moderatamente maggiore nel gruppo dei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante (16, 9% contro 10, 2 %) anche se in maniera non significativa ($p = 0, 288$). Va osservato che i due gruppi non erano omogenei in partenza essendo l'uno composto di neoplasie clinicamente più avanzate (T2b-c) rispetto all'altro (T2a), mentre i dati attuali sembrano indicare come migliori i risultati ottenibili nei pazienti in stadio basso e con fattori prognostici favorevoli [257].

In effetti, se molti dati sono disponibili sull'incidenza di margini positivi, poche notizie sono ricavabili dalla Letteratura, in studi randomizzati e controllati, sugli altri parametri/obiettivi della terapia neoadiuvante quali il downstaging. Da uno studio giapponese del 1997 sembra emergere, dall'analisi istopatologica sui pezzi operatori, una significativa differenza in termini di downstaging fra pazienti trattati con BAT preoperatorio per tre mesi e non (19% contro 3, 3 %), oltre alla nota evidenza di riduzione della positività dei margini (63, 8 % contro 81, 3 %) e il riscontro di metastasi linfonodali (20, 7%

contro 36, 5%) e nessuna differenza significativa in termini di difficoltà tecniche o di sanguinamento peroperatorio; sempre in questo studio, analizzando i pazienti per sottogruppi, risulta una correlazione positiva con il grado di differenziazione istologica e negativa con i livelli basali di PSA [258].

Un altro interrogativo riguarda la porzione di prostata (normale/tumorale) maggiormente interessata dalla riduzione volumetrica indotta dalla deprivazione androgenica; un'analisi mirata a tale scopo, eseguibile utilizzando una planimetria computerizzata su sezioni seriate di pezzi operatori ottenuti da prostatectomia radicale, porta a concludere che la riduzione volumetrica più significativa avviene a carico della ghiandola prostatica normale e quindi si può affermare che "è più la prostata a collassare attorno al tumore, che non il tumore a ridursi all'interno della prostata" spiegando l'osservazione che ad un evidente riduzione di volume non si accompagna solitamente una paragonabile riduzione di stadio [259].

Una prima sintesi di quanto emerso negli ultimi anni dai diversi studi è stata fatta da Schulman. Se il downsizing è un evento che si verifica in circa il 30% dei pazienti ed è facilmente confermabile all'esame anatomico-patologico, il downstaging clinico, che pure è di circa il 30%, non è stato confermato in tale percentuale all'esame finale anatomopatologico. È ormai accettata una percentuale di downgrading verificabile in circa il 10% dei pazienti, così come è dimostrabile una riduzione di positività dei margini chirurgici variabile fra il 15% e il 35%. Il disturbo maggiore nell'interpretare questi risultati deriva dalla difficoltà dei patologi nell'attribuire un grado e stadiare correttamente il tumore dopo manipolazione ormonale. Inoltre resta il fatto che gli studi di follow-up troppo breve, non hanno confermato al presente l'impatto positivo della terapia neoadiuvante nel ridurre la diffusione metastatica e il tasso di sopravvivenza globale [260].

Solo recentemente la Letteratura inizia a riportare qualche parziale indicazione sull'andamento clinico. In uno studio dello MSKCC, su due serie di 141 e 114 pazienti, al di là della conferma, peraltro attesa, della differenza in termini di neoplasie confinate all'organo (74% nei pretrattati contro il 48% nei vergini) e di incidenza di margini positivi (10% contro 33%), l'intervallo libero da ripresa di malattia (inteso come ripresa del PSA) a un follow-up medio di 28,6 mesi, con un range di 6,2 - 49,5 (quindi estremamente breve), è risultato dell'89% nei pazienti sottoposti a BAT preoperatorio (3 mesi con goserelin e flutamida) e dell'84% nei controlli. In particolare i pazienti con malattia residua extracapsulare (pT3) manifestano un tasso di fallimento (ripresa del PSA) simile nei due gruppi. Il dato porta a concludere che la terapia neoadiuvante potrebbe essere in grado di identificare un sottogruppo di pazienti candidabili a interventi terapeutici aggiuntivi anche prima della ripresa del PSA dopo prostatectomia radicale (terapia adiuvante) [62].

Gli studi apparsi successivamente sono piuttosto numerosi, anche se non sempre e non tutti corretti metodologicamente; quando valutabili hanno comunque riportato risultati e osservazioni fondamentalmente sovrapponibili a quelle fin qui elencate. In particolare resta da sciogliere il nodo di quali effettivi vantaggi in termini clinici di intervallo libero da progressione e di sopravvivenza globale si possano ottenere con una manipolazione ormonale neoadiuvante [63, 261-263].

È autorevole la posizione di Debruyne e Schulman a nome del Gruppo Europeo di Studio sulla Terapia Neoadiuvante nel carcinoma prostatico (354 pazienti): essi ancora una volta riconoscono l'alta quota di downstaging clinico ma sostengono che la rilevanza clinica della significativamente minore incidenza di margini positivi nei pazienti in categoria clinica T2 con terapia ormonale preparatoria potrà essere confermata solo in futuro con follow-

up adeguatamente lunghi e una valutazione accurata del tempo a progressione di PSA, recidiva locale o metastasi a distanza [63]. Del tutto recentemente, in una seduta dell'annuale meeting AUA (2 giugno 1998) sono stati comunicati i dati di un trial EORTC su 320 pazienti, con 3-4 anni di follow-up; di questi sono progrediti il 19 % di quelli pretrattati con BAT (ripresa del PSA) e il 23 % dei non trattati con un tempo medio di tre mesi in entrambi i bracci ($p = 0,53$). Anche stratificando i pazienti fra T2 e T3 non emergono significative differenze fra i due bracci dello studio. Questo porta gli Autori a concludere che, data la lunga storia evolutiva del carcinoma prostatico, specialmente quando in stadio localizzato, questi dati non sono ancora attendibili e quindi sembra ancora prematuro consigliare sempre e comunque una terapia neoadiuvante ormonale prima della prostatectomia radicale [264].

Un altro possibile e promettente fronte di ricerca è stato poi aperto per cercare di evidenziare se la terapia neoadiuvante sia in grado di ridurre il numero di cellule neoplastiche circolanti, prima e durante la prostatectomia radicale in pazienti affetti da carcinoma prostatico, utilizzando una metodica biomolecolare RT-PCR (reverse transcription polymerase chain reaction) mirata su un antigene di membrana prostatico-specifico. I primi risultati indicano che nei pazienti con carcinoma prostatico in categoria pT2 e pT3 che hanno ricevuto una terapia neoadiuvante preoperatoria con BAT vi sono minori probabilità di rinvenire cellule tumorali circolanti rispetto ai gruppi di controllo, sia prima che dopo l'atto chirurgico. Inoltre, poiché è comunque registrabile un aumento di cellule neoplastiche circolanti dopo prostatectomia radicale, e poiché il numero va decrescendo gradualmente nel tempo, si può concludere affermando che la manipolazione chirurgica può causare disseminazione ematogena e che il trattamento neoadiuvante sembra in grado di diminuire tale disseminazione. Resta ovviamente da stabilire se tale provata riduzione di disseminazione cellulare si tradurrà in un beneficio clinico: con l'aggiunta di nuovi pazienti, il prossimo obiettivo dello studio sarà appunto quello di tentare di correlare la positività dell'antigene di membrana prostatico-specifico con i valori postoperatori di PSA, il rischio di recidive e la positività dei margini chirurgici [265-270].

Secondo alcuni Autori è poi possibile predire la risposta del tumore al trattamento neoadiuvante utilizzando il PSA di esordio, il Gleason score biotico, lo stadio clinico, i mesi di durata del BAT neoadiuvante, il cambiamento dello stadio, del volume del tumore e del volume prostatico valutati con RMN con bobina endorettale. Con questa metodica si è dimostrato che mentre la quasi totalità dei pazienti presenta una riduzione globale del volume prostatico, solo il 48% ha una corrispondente diminuzione del volume tumorale; questa diminuzione del volume tumorale sembra più evidente nei pazienti con basso PSA d'esordio e basso score di Gleason e vi è un aumento statisticamente significativo di malattie confinate all'organo (alla verifica anatomo-patologica) nei pazienti con diminuzione del volume-tumore dopo terapia neoadiuvante ($p = 0,008$) [270].

In conclusione, dall'analisi dei dati riportati in Letteratura emergono fatti che appaiono ormai incontrovertibili e domande che restano ancora aperte. Da un lato può infatti considerarsi dimostrato, al di là di ogni ragionevole dubbio, che l'effetto più evidente della terapia ormonale neoadiuvante con blocco androgenico totale è la riduzione significativa dell'incidenza dei margini chirurgici positivi in corso di prostatectomia radicale in particolare nei tumori in categoria T2 (20 - 50%); non altrettanto sicura è la sua capacità di ottenere un vero downstaging della neoplasia, in ogni caso più evidente per i pazienti in categoria clinica T2, anche per le obiettive difficoltà incontrate dagli anatomopatologi a

determinare questo parametro dopo manipolazione ormonale. Lo stesso può dirsi per il downgrading, forse il punto più controverso, per le gravi alterazioni cellulari indotte dalla deprivazione androgenica. Un altro punto che sembra essere ormai consolidato è che i pazienti che potenzialmente possono ricevere un beneficio clinico da tale trattamento sono proprio quelli con conferma anatomopatologica di malattia localizzata, mentre appare sostanzialmente ininfluenza per i pazienti con neoplasie in stadio avanzato.

Il trattamento adottato dalla maggior parte degli autori nella quasi totalità degli studi clinici è il blocco androgenico totale (BAT) con antiandrogeni e agonisti del LHRH, mentre resta ancora da definire la durata ottimale della terapia, per un periodo che comunque sembrerebbe dover cadere fra i tre e i nove mesi, in quanto una durata inferiore non è pienamente efficace sul parametro principale della deflessione del PSA mentre una superiore sembrerebbe inutile, in quanto a sei-nove mesi si raggiunge la massima riduzione possibile del PSA per ogni singolo paziente; non esistono dati definitivi in proposito, ma sono in corso alcuni trials clinici, fra cui uno multicentrico italiano, in fase di avanzato arruolamento, che si propongono di confrontare l'efficacia clinica della prostatectomia radicale immediata verso un trattamento prechirurgico con BAT di tre e di sei mesi.

Allo stato attuale delle conoscenze, quindi, il messaggio sintetico che può essere lasciato come indicazione, peraltro ribadito nel corso del 93° meeting AUA (San Diego, giugno 1998), è che può essere consigliabile, ma non ancora raccomandabile, un trattamento neoadiuvante ormonale con blocco androgenico totale per tre mesi prima della prostatectomia radicale; tale schema incide poco sui costi economici e su quelli biologici per il paziente e appare potenzialmente utile per ottenere una maggiore radicalità chirurgica, anche se manca la dimostrazione che una maggiore radicalità chirurgica in termini di negatività dei margini trovi un riscontro clinico positivo in termini di intervallo libero da progressione, di sopravvivenza libera da malattia e, da ultimo, di sopravvivenza globale. Naturalmente quanto più tale trattamento sarà utilizzato per pazienti inseriti in studi clinici controllati, tanto prima riusciremo ad ottenere risposte agli interrogativi che restano ancora aperti.

2. 7. 2. TERAPIA ORMONALE PRECEDENTE LA RADIOTERAPIA

L'utilizzo della terapia ormonale con finalità neoadiuvante quando sia stato pianificato un trattamento radioterapico definitivo per carcinoma prostatico clinicamente localizzato si basa su presupposti differenti rispetto a quanto detto per il trattamento chirurgico, ponendosi come obiettivo principale quello di portare il paziente verso condizioni ottimali per la definizione del volume bersaglio e del conseguente piano di cura.

A questo proposito resta di importanza fondamentale il lavoro di Zelefsky e coll. I pazienti sono stati trattati con tre mesi di BAT neoadiuvante (leuprolide e flutamide) prima del previsto ciclo di radioterapia (RT) conformazionale tridimensionale (3-D); sono stati inclusi pazienti in cui il piano di trattamento 3-D rivelava che > 30% della parete rettale avrebbe ricevuto il 95 % della dose limite (D95) e che > 50 % della parete vescicale avrebbe ricevuto la D95 o che qualsiasi volume dell'intestino tenue avrebbe ricevuto > 65% della dose prescritta. Il piano di cura è stato poi ripetuto dopo la terapia neoadiuvante e i risultati sono apparsi molto significativi: la percentuale mediana di riduzione del volume bersaglio dopo BAT è stata del 25% (range 3-52); i pazienti con > 30% di retto rice-

vente la D95 hanno avuto una riduzione del 25% del volume rettale irradiato, una riduzione mediana del 50% del volume vescicale ricevente la D95 e una riduzione del volume dell'intestino tenue all'80% del volume pretrattamento. Gli Autori sono perciò stati portati a concludere che la terapia neoadiuvante è una metodica efficace non solo per ridurre il volume globale prostatico ma anche, e soprattutto, per ottimizzare la geometria del volume bersaglio in relazione ai tessuti normali adiacenti prima dell'irradiazione prostatica [271].

L'uso della terapia neoadiuvante per migliorare i risultati della RT in termini di controllo locale e di sopravvivenza libera da malattia è stato poi puntualizzato ulteriormente in uno studio randomizzato di fase III dello RTOG (Radiation Therapy Oncology Group), condotto su pazienti affetti da carcinoma prostatico clinicamente T2b-T4. Ad un follow-up mediano di 28 mesi (quindi relativamente breve, n.d.r.) emerge un maggiore controllo locale ($p=0,003$), una migliore sopravvivenza libera da malattia ($p=0,001$) e una migliore sopravvivenza libera da ripresa biochimica di malattia ($p=0,0001$); questo dato sembra oggi acquisito, per lo meno per i tumori più estesi e a geometria più sfavorevole [272]. Una successiva e più ampia valutazione, sempre dello studio RTOG, risale al 1995; sono stati analizzati 456 pazienti, randomizzati fra due bracci (neoadiuvante + RT verso RT da sola), con un follow-up mediano di 5 anni. L'incidenza globale di progressione locale è stata del 46% nel braccio di trattamento e del 71% nei controlli ($p<0,0001$), l'incidenza a 5 anni di metastasi a distanza è stata del 34% contro il 41% ($p=0,09$), la sopravvivenza libera da progressione (ripresa del PSA) del 36% contro il 15%, sempre a 5 anni ($p<0,001$). Un follow-up di soli 5 anni non ha però reso fattibile e attendibile una stima di differenza in termini di sopravvivenza globale [273].

Anche in questi studi la terapia adottata è stata pressoché universalmente il blocco androgenico totale, anche per la dimostrata maggiore tossicità e minore efficacia di altri trattamenti ormonali quali il Megestrol e il Dietilstilbestrolo [274].

Sempre nel 1995 è comparso un altro studio americano finalizzato alla valutazione prospettica dell'effetto della terapia neoadiuvante nei pazienti con carcinoma prostatico localizzato T1 o T2. Il volume medio della prostata si è ridotto del 37% dopo tre mesi di ablazione androgenica e di conseguenza il volume vescicale ricevente almeno 40, 52 e 64 Gy si è ridotto in media del 15, 18 e 20%; il volume rettale ricevente almeno 40, 52 e 64 Gy si è ridotto in media del 13, 20 e 34% rispettivamente. In conclusione il downsizing della prostata, anche per neoplasie localizzate, si traduce in una netta riduzione del volume vescicale e rettale ricevente alte dosi di radiazioni, portando ad un significativo calo di morbilità del trattamento pur aumentando le dosi totali somministrate e raggiungendo contemporaneamente risultati migliori che con la sola radioterapia, come confermato da trials clinici randomizzati di fase III. In effetti, i dati della combinazione ormoni + RT sono più incoraggianti rispetto a quelli della combinazione ormoni + chirurgia, anche se non esistono studi prospettici randomizzati comparanti le due associazioni terapeutiche [275, 276].

Per quanto riguarda la durata del trattamento, la maggioranza degli autori sembra preferire, come per la prostatectomia radicale, un periodo di tre-sei mesi, anche se non esistono studi randomizzati di confronto in tal senso; viene comunque fatto notare che un trattamento a lungo termine (un anno e oltre) sembra peggiorare la prognosi [277].

E' stato anche puntualizzato che sarebbe auspicabile poter conoscere con maggiore precisione l'estensione patologica della malattia prima della radioterapia, al fine di ottenere

una possibile base razionale per la selezione e l'inclusione dei pazienti in trials clinici omogenei volti a valutare l'influenza sulla sopravvivenza globale della terapia neoadiuvante con BAT prima della RT nelle categorie T1 e T2 del carcinoma prostatico. Tale metodologia, chiamata convenzionalmente Combined Modality Staging, prende in considerazione tutti i fattori clinici pretrattamento che siano stati riconosciuti avere un significato prognostico in analisi multivariate nel predire un determinato risultato e li utilizza per determinare il trattamento iniziale [278].

Il dato interessante, essendo la Radioterapia un trattamento la cui efficacia è dose-dipendente, è che la riduzione dei tessuti normali irradiati può permettere un aumento anche sostanziale della dose (in combinazione con le tecniche conformazionali 3-D) senza aumentare, anzi in qualche caso diminuendo, gli effetti collaterali indesiderati a carico degli organi vicini. Si è così potuto, negli ultimi anni, superare ampiamente la soglia dei 70 Gy ritenuta un tempo difficilmente superabile, per avvicinarsi al traguardo degli 80 Gy [279].

La ridotta tossicità della RT nei pazienti pretrattati con BAT è stata confermata da numerosi studi, fra cui uno italiano pubblicato nel 1997, che riporta una tossicità globale decisamente molto bassa (grado 1-2: 19% ematologica, 36% intestinale, 38% urologica) dopo tre mesi di soppressione androgenica; in tale studio la sopravvivenza libera da malattia a tre anni è migliore per i pretrattati rispetto ai controlli mentre il follow-up troppo breve non consente una valutazione attendibile della sopravvivenza globale [280].

Un'ulteriore puntualizzazione emerge da un lavoro di Roach, sempre del 1997. Da un lato viene confermato che i cambiamenti volumetrici indotti dalla soppressione ormonale facilitano il trattamento radioterapico, soprattutto in soggetti con prostate voluminose, riducendo notevolmente la quantità di tessuti sani irradiati in corso di RT conformazionale 3-D, permettendo l'uso di dosi significativamente più elevate (72 Gy e oltre); dall'altro si sottolinea l'importanza di abbinare un antiandrogeno all'agonista del LHRH per bloccare il "flare-up" intraprostatico indotto da quest'ultimo [281]. Soggetti ad alto rischio per fallimento clinico quando trattati solo con RT (PSA > 10 ng/ml, Gleason score > 7) dovrebbero ricevere un trattamento neoadiuvante più lungo (6 mesi) e possibilmente un BAT adiuvante dopo il trattamento, anche se la durata ottimale resta ancora da definire [282].

Questi dati, favorevoli nell'immediato, sembrano confermati anche a distanza di tempo dal trattamento. In uno studio dell'MSKCC in 214 pazienti, trattati con BAT neoadiuvante e RT conformazionale 3-D e valutati prospetticamente con analisi DVH (detailed dose-volume histogram) per la geometria del volume bersaglio, la riduzione mediana dei volumi rettali e vescicali riceventi la D95 (il 95% della dose prescritta al volume bersaglio) è stata del 18 e 46% rispettivamente, mentre il 91% ha mostrato una riduzione del volume di intestino tenue irradiato in un range dal 27 al 100%. Nessuna tossicità di grado 3-4 è stata osservata ad un follow-up mediano di 15 mesi, mentre la tossicità tardiva di grado 2 attuariale a tre anni, gastrointestinale e genitourinaria, è stata del 6 e 18% rispettivamente, con un netto decremento della morbilità potenziale del trattamento radioterapico [283]. Questi dati sono stati poi ulteriormente confermati in termini di guadagno a breve-medio termine sul controllo locale e sulla sopravvivenza libera da malattia, anche se si attendono in merito dati pienamente maturi [284].

In conclusione, da quanto emerge dall'analisi della Letteratura le esperienze della maggior parte degli Autori concordano in merito all'utilità della terapia neoadiuvante prima

del trattamento radioterapico esclusivo per carcinoma prostatico localizzato, diversamente da quanto avviene per la prostatectomia radicale. In effetti è ben codificato che un blocco androgenico completo (antiandrogeno + analogo LHRH) di 3-6 mesi prima della radioterapia migliora "tecnicamente" la stessa, permettendo di utilizzare schemi e dosaggi terapeuticamente più efficaci. In questo caso quindi l'attività antineoplastica resta attribuito della radioterapia (per lo meno fino a quando non verrà dimostrato che la vantaggiosa interazione ormoni/RT sia sinergica e non semplicemente additiva) e non della manipolazione ormonale. Di conseguenza, diversamente da quanto detto nel punto precedente sull'ormonoterapia pre chirurgia, la raccomandazione è dunque quella di far precedere il trattamento radioterapico da un periodo di blocco androgenico totale che nella maggior parte dei casi può essere della durata di tre mesi, aumentabile a sei in caso di volumi elevati e/o di fattori prognostici più sfavorevoli.

2.8. Costi economici delle varie opzioni terapeutiche

Le strategie terapeutiche sono sempre state valutate sulla base dell'attuabilità, della sicurezza e dei risultati. Poca attenzione finora veniva posta agli aspetti economici delle varie scelte terapeutiche.

Recentemente, per il lievitare dei costi sanitari, si è iniziato a tenere in particolare considerazione anche gli aspetti economici dei trattamenti sanitari e sono spesso reperibili in Letteratura lavori inerenti questo aspetto anche per il trattamento del carcinoma prostatico.

2.8.1. PROSTATECTOMIA RADICALE

La maggior parte della Letteratura sui costi dei trattamenti del carcinoma prostatico clinicamente localizzato sono di provenienza dalla Letteratura USA e si focalizzano prevalentemente sulla prostatectomia radicale. Ciò deriva dal fatto che i costi/anno del carcinoma della prostata negli USA sono enormi, ammontando a 1.720 miliardi di dollari (1,47 miliardi di Euro). E da qualche anno circa la metà delle nuove diagnosi è di carcinoma in fase iniziale. In questi casi la maggior parte dei pazienti sceglie come trattamento la prostatectomia radicale il cui costo ammonta attualmente negli USA a 841 milioni di dollari l'anno (720 milioni di Euro) [285].

Per questo motivo negli ultimi 5 anni sull'argomento è emersa una grande attenzione negli ospedali e da parte dei chirurghi per cercare di ridurre i costi della prostatectomia radicale.

In un ampio studio in 35 Stati degli USA Mushinski ha esaminato approfonditamente i costi della prostatectomia radicale. Le prostatectomie radicali nel 1994 sono costate alla Metropolitan Life Insurance Company Group Health Claims in media 18.600 \$ (da un minimo di 8.780 \$ a un massimo di 24.610 \$). Le spese rimborsate agli ospedali rappresentano il 65% del totale e il costo dei medici il 35%. La media di ospedalizzazione è di 5,56 giorni [286].

Anche in Gran Bretagna sono apparsi studi sull'argomento. In un report ampio ed ufficiale per il National Health Service (NHS) sul carcinoma prostatico, Chamberlain esamina i costi del trattamento nei vari stadi, e rileva come ci possa essere una considerevole differenza nei costi tra i tre principali metodi scelti di trattamento (vigile attesa, prostatectomia radicale, radioterapia). Uno studio inglese del Medical Research Council (MRC) del 1994, riportato nello stesso lavoro, ha stimato che il costo della prostatectomia radicale è di 4.110 sterline per paziente e la media dei costi della radioterapia radicale 2.216 sterline. Non sono noti i costi della vigile attesa, ma quelli di diagnosi e di follow up sarebbero di circa 410 sterline per paziente. L'orchiectomia bilaterale ha un costo di 1.064 sterline. La terapia ormonale con solo LH-RH analogo ha un costo di 125 sterline al mese. Con il blocco androgenico totale si ha un costo aggiuntivo da 96 sterline per il Ciproterone acetato a 110 sterline al mese per la Bicalutamide [287].

Al di là delle analisi, numerosi sono negli ultimi anni i contributi scientifici per ottenere una riduzione dei costi.

deKernion propone e applica dal gennaio 1994 un percorso standardizzato (Clinical Care Path) per la prostatectomia radicale che prevede una tabella standard di pratiche cliniche

(Diagnosi, Trattamento, Nutrizione, Attività, Drenaggi, Medicazione e Educazione) condivise dallo staff medico e infermieristico. In tal modo riduce la ospedalizzazione media da 5 a 3, 6 giorni (28%). I costi delle cure si riducono del 20%: da 17.005 \$ a 13.524 \$ e i costi ospedalieri del 12 % (da 7.916 \$ a 6.934 \$). Si riducono in tal modo i costi dell'assistenza (29 %), della farmacia (19%), della terapia endovenosa (11%), della radiologia (73%), dell'attività medica chirurgica (36%) e del laboratorio (47%). Nessuna riduzione avviene a carico della sala operatoria [285].

Anche Koch, in due lavori del 1994 e 1995, riferisce di un programma di riduzione dei costi nella prostatectomia radicale ed enfatizza che non sono statisticamente rilevabili peggioramenti nella qualità della prestazione. La metà dei costi della prostatectomia radicale (50%) sono a carico della procedura chirurgica, suddivisi equamente nella durata della sala operatoria e nei materiali d'uso. La seconda più rilevante componente è determinata dalle spese di degenza (19%). La farmacia, le medicazioni, il laboratorio, la radiologia e i carichi vari rappresentano il restante 30 - 35%. La casistica operatoria viene divisa in due periodi: dal 1990 al 1993 (100 pazienti) e dal 1993 al 1994 (50 pazienti), questi ultimi inseriti nel programma di riduzione dei costi. I maggiori risparmi possono essere relativi a 5 categorie di costo:

- Riduzione dei tempi operatori (Koch sottolinea come un'ora di sala operatoria incida come una giornata di degenza nel postoperatorio).
- Minor uso di materiali monouso.
- Riduzione dei tempi di ricovero (da 5,7 a 3,2 giorni).
- Riduzione della Radiologia.
- Riduzione del Laboratorio.

Attivando dei programmi di risparmio nelle 5 categorie i risultati depongono per una riduzione delle spese di sala operatoria e di ricovero del 44%. I costi complessivi scendono infatti da 12.087 \$ a 6.764 \$. Non riferisce di statisticamente significative differenze per quanto riguarda le complicanze fra i due gruppi [R 288, 289].

Klein parte dal presupposto della necessità di ridurre i costi relativi al trattamento chirurgico del carcinoma prostatico, senza incidere sulla qualità e sulla sicurezza per il paziente. Lo studio ha l'obiettivo di determinare, dopo prostatectomia radicale, gli effetti di una riduzione dell'ospedalizzazione. La riduzione dei costi, le complicanze e la soddisfazione di 150 pazienti sono valutate con un questionario anonimo. A partire da 7 notti si può giungere a ridurre l'ospedalizzazione a sole 2 notti. La riduzione delle cure avviene sotto tutti gli aspetti, ma non vi è statisticamente un maggior numero di complicanze, né una minore soddisfazione dei pazienti. La riduzione dei costi è valutata con la tecnica dei DRGs (gruppo 334 con comorbilità e 335 senza comorbilità), e la riduzione delle spese per ogni notte è del 9, 5% per una complessiva riduzione del 43%. Viene però sottolineato che il costo maggiore della procedura della prostatectomia radicale resta relativa all'intervento stesso e che la minor ospedalizzazione nel postoperatorio non può ulteriormente contrarsi. Una riduzione dei tempi dell'intervento è l'unica strada percorribile per ulteriori risparmi. Per questo fa propria l'idea di altri Autori come Campbell e Oesterling di eliminare la dissezione dei linfonodi pelvici nei pazienti a basso rischio di metastasi, risparmiando in tal modo tempo e costi dell'esame istologico, e di rinunciare all'autotrasfusione [290].

Un interessante esperimento è stato riportato da Kramolowsky, il quale riferisce di 625 interventi di prostatectomia radicale eseguiti in 5 ospedali (2 not for profit) dal gennaio

1991 al dicembre 1993 da 20 diversi urologi. I chirurghi erano stati avvertiti che sarebbe stato fatto uno studio controllo sui costi e sull'efficienza. Sono stati perciò valutati i tempi di sala operatoria, la degenza e i costi prima e dopo la notifica dello studio. I tempi di sala operatoria decrescono da 186 minuti della fase pre-notifica a 135 minuti. Si riduce la quantità di sangue trasfuso. I costi medi della prostatectomia radicale scendono da 17.724 \$ a 13.528 \$. A conclusione del lavoro viene rilevato che il medico può influire sulla sala operatoria e sulla degenza dal 50 al 70%, se messo a conoscenza che vengono eseguiti controlli sulle spese [291].

Gaylis valuta l'esperienza complessiva di 6 anni di prostatectomie radicali in due comunità ospedaliere, una not for profit e una for profit. Rileva come le spese ospedaliere siano diminuite da 17.743 \$ nel 1990 a 13.233 \$ nel 1995. Viceversa nell'ospedale for profit le spese sono aumentate da 24.481 \$ a 25.979 \$. La performance migliore dell'ospedale not for profit è stata possibile con una riduzione della media di ospedalizzazione da 5 giorni nel 1990 a 3 giorni nel 1996 utilizzando i sistemi di standardizzazione dell'ospedalizzazione (clinical care path di deKernion) [81].

Viene infine segnalato come oltre il 23% dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale devono eseguire ulteriori terapie entro i 3 anni dall'intervento (trattamento ormonosoppressivo, radioterapia pelvica o orchietomia bilaterale), per cui la prostatectomia radicale non può essere considerata una sicura terapia definitiva [292].

Tabella 2.8. -1

Costi medi della prostatectomia radicale

Autore	Anno	Paese	\$	Euro	Note
Kock [289]	1995	USA	6764	5791	(no medico)
Kramoloswsky [291]	1995	USA	13528	11582	
De Kernion [285]	1996	USA	20458	17515	
Gaylis [81]	1998	USA	13233	11330	no profit
Gaylis [81]	1998	USA	25979	22242	for profit
Mushinski [286]	1996	USA	18600	15925	med.USA 1994
Chamberlain [287]	1997	GB	7000	5993	
Urologia RE	1998	Italia	4277	4996	

(dati Autori)

costo analitico

2. 8. 2. RADIOTERAPIA

La Letteratura disponibile sull'argomento dei costi di un trattamento radioterapico è assai modesta e spesso le informazioni che ci interesserebbero sono sepolte all'interno delle stime di costo totale per il trattamento completo di un particolare tipo di neoplasia. Nondimeno, quando è possibile estrapolare dati di pertinenza radioterapica, abbiamo stime di costo per seduta che oscillano tra estremi alquanto ampi. Analogamente quando, anziché il costo per seduta, si considera il costo complessivo di tutto il trattamento radioterapico di una determinata neoplasia, ci troviamo nuovamente di fronte a un'ampia dispersione di valori.

Le oscillazioni delle stime trovano giustificazione nelle differenti metodologie di analisi (talvolta non rese esplicite), anche se, pur ciò considerando, emergono sostanziali disparità che ostacolano un conclusivo e chiaro bilancio costo/beneficio, a maggior ragione quando, come nel trattamento definitivo del carcinoma prostatico clinicamente localizzato, la radioterapia deve misurarsi, secondo criteri di scelta, con altre opzioni terapeutiche.

Uno studio accurato dei costi di un trattamento radioterapico, di valenza analoga a un'irradiazione definitiva del carcinoma prostatico, è stato condotto in Italia nel 1994 nell'ambito del Progetto 'TERA^a volto alla progettazione e alla costruzione nel nostro Paese di un centro di radioterapia con fasci di particelle adroniche (protoni, neutroni, ioni leggeri). In Euro, il costo calcolato oscilla tra 3.187 e 3.925, valore comprensivo dei costi di ammortamento macchine e edificio, personale, spese generali e di consumo, oneri finanziari [293]. A fini di confronto segnaliamo i costi riportati da alcuni Autori {TABELLA 2.8. - 2}.

Tabella 2.8. - 2

Costi medi della radioterapia

Autore	Anno	Paese	\$	Euro	Note
Hanks [294]1	1986	USA	6200	5308	
Gademann [295]	1997	Germania	4200	3596	
Perez [296]	1997	USA	10864 9301	13823 11835	Conformazionale Tradizionale
Chamberlain [293]	1997	UK	3900	3339	
Tera [293]	1994	Italia	3044	3556	
Radioterapia TO (dati Autori)	1998	Italia (Rimb. Regione)	2800 2398	3200 2740	Tradizionale Conformazionale
Radioterapia RE (dati Autori)	1998	Italia		5390	6296

In Italia, con le nuove norme del SSN contenute nelle leggi 502/92 e 517/93, si è avuto il passaggio delle Aziende Sanitarie da un regime di contabilità finanziaria adottato per le vecchie Unità Sanitarie Locali ad una contabilità economica e analitica che in alcune Regioni è divenuta operante dal 1. 1. 96. Il sistema di contabilità finanziaria era fondato sull'impegno di spesa e sul rendiconto finanziario di fine esercizio. Il sistema di contabilità economica è basato sulle rilevazioni dei costi e dei ricavi mediante la tecnica della partita doppia. L'aspetto distintivo rispetto alla contabilità finanziaria è che tale sistema è centrato sul 'risultato economico della gestione' e non sulla 'Autorizzazione alla spesa'. In questo nuovo quadro l'unità elementare su cui valutare l'efficienza economica dell'azienda è il Centro di Costo (CdC). L'aggregazione di più centri di costo costituisce un Centro di

Responsabilità (CdR) che nei nostri ospedali é rappresentato dalle Unità Operative. Le prestazioni vengono pesate a partire da un costo unitario base (punto) e calcolate con un coefficiente regionale fisso. I calcoli sono effettuati in regime di contabilità economica (partita doppia) come può eseguire qualsiasi azienda privata o pubblica. In questa valutazione sono inclusi tutti i costi diretti (medico, infermieri, tempo di sala operatoria, materiale d'uso, tempo di degenza ecc.) e generali (personale amministrativo, utenze, luce, gas ecc.). L'aggiornamento viene effettuato semestralmente e non ha correlazione con le tariffe/cassa, né con la metodica del DRG che derivano da trattative tra Unità Operativa/ Dipartimento/Azienda e Regione.

A titolo esemplificativo sono riportati i costi della prostatectomia radicale e della radioterapia così come sono stati determinati nell'Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova di Reggio Emilia su coefficiente regionale dell'Emilia Romagna {**TABELLE 2.8. -3 e 2.8. -4**}

TABELLA 2.8. -3.
Prostatectomia Radicale

Costi precedenti all'intervento	Costo unitario (Euro)	Costo totale (Euro)
Visita trasfusionale	22 x 1	22
Autodonazione sangue	93 x 2	186
Visita anestesiologicala	28 x 1	28
Radiologia	21 x 1	21
ECG + visita cardiologica	37 x 1	37
Laboratorio	22 x 1	22
Costi di intervento		
Costo/ora medico urologo (Dirigente 1°livello)	35 x 3 x 3 ore	315
Costo/ora medico anestesista (Dirigente 1°livello)	35 x 1 x 4 ore	140
Costo/ora di sala operatoria	433 x 4 ore	732
Costi post intervento		
Costo/die degenza ordinaria	295 x 7 gg.	065
Costo/die degenza ordinaria (controllo 15° giorno)	295 x 1 gg.	295
Esame Istologico	131 x 1	131
TOTALE COSTI	994	

Tabella 2.8. -4.

Radioterapia

Prestazioni	Costo unitario (Euro)	Costo totale (Euro)
1° Visita radioterapica	42 x 1	42
Mezzo di contrasto per simulazione radiologica	66 x 1	66
Simulazione radiologica	139 x 2	278
Simulazione Tac	251 x 2	502
Schermatura personalizzata	121 x 2	242
Controllo set up paziente	28 x 2	56
Terapia con acceleratore lineare a campi multipli	132 x 23	1036
Terapia con acceleratore di movimento lineare a campi multipli	115 x 12	380
Studio fisico dosimetrico tridimensionale	282 x 2	564
Visita radioterapica successiva	26 x 5	130
TOTALE COSTI	296	

3. INDICAZIONI AL TRATTAMENTO

3.1. DEFINIZIONE DEL CARCINOMA PROSTATICO CLINICAMENTE LOCALIZZATO

Si intende per carcinoma prostatico clinicamente localizzato il tumore nelle categorie T1 e T2, cioè un tumore contenuto all'interno della capsula prostatica, laddove evidenziabile, senza diffusione ai linfonodi regionali e ad organi distanti.

Purtroppo i mezzi diagnostici tradizionali (imaging) a nostra disposizione per identificare il carcinoma clinicamente localizzato, cioè per la stadiazione clinica del CaP, sono piuttosto imprecisi. Questo fa sì che la metà circa dei casi considerati clinicamente localizzati sono in realtà tumori localmente avanzati. Per contro, circa il 15 % dei tumori clinicamente stadati come non localizzati sono in realtà intraprostatici.

Appare quindi congruo, per la valutazione dello stadio del tumore e per lo stato linfonodale, affidarsi ai nomogrammi costruiti utilizzando il livello di PSA, il punteggio di Gleason delle agobiopsie ed il volume del tumore alle biopsie, basando su questi le successive decisioni di trattamento.

Nei pazienti operati di prostatectomia radicale conviene segnalare, accanto alla categoria pT, anche la presenza di eventuali margini positivi, pur in assenza a tutt'oggi, dell'esatto significato prognostico di tale dato.

3.2. TRATTAMENTO

Ai pazienti con un tumore prostatico clinicamente confinato, potenzialmente si possono offrire diverse soluzioni terapeutiche. Il compito dello specialista è quello di fornire tutte le informazioni disponibili circa le diverse opzioni, sottolineando i pro e i contro di ciascuna scelta, partendo dal presupposto che gli **obiettivi** del trattamento della neoplasia prostatica in stadio clinico T1-2, N0, M0, sono, nell'ordine:

- la guarigione,
- la sopravvivenza globale e libera da malattia
- la qualità della vita.

Questi obiettivi sono raggiungibili, per la maggior parte dei pazienti, attraverso un **trattamento definitivo**: questi sono rappresentati dai due trattamenti locali con intenti radicali:

- **chirurgia** (prostatectomia radicale)
- **radioterapia esterna**

oppure dall' **attesa senza trattamento** (Watchful waiting) che può rappresentare un'opzione 'terapeutica' standard in questo stadio del carcinoma prostatico. Tenendo conto che un CaP clinicamente significativo può comportare la progressione e la morte, l'aspetto biologico del carcinoma, l'età e le condizioni generali di salute del paziente andranno prese in considerazione per determinare con quale probabilità un dato tumore, in un particolare individuo, sia suscettibile di progredire e di determinarne la morte. Quindi, nella scelta del trattamento vanno considerati alcuni parametri che tengano conto della probabile efficacia di quel tipo di terapia; delle eventuali complicanze che precocemente o tardivamente possano intervenire; dell'aspettativa di vita; della prospettiva di qualità di vita; e dei costi legati ai trattamenti, non tanto e non solo economici ma soprattutto in termini di risorse, contingenti e futuri, che diventano discrezionali quando le opzioni terapeutiche sono equivalenti in termini di efficacia {**TABELLA 3. -1**}.

Tabella 3. -1: Scelta del tipo di trattamento: parametri guida

- Efficacia di trattamento
- Complicanze precoci e tardive
- Aspettativa di vita
- Qualità di vita
- Costi del trattamento

La scelta del trattamento presuppone in ogni caso una valutazione del paziente, che sempre deve rappresentare un caso a sé stante, tenuto conto di ogni possibile variabile – età, condizioni generali, includendo una analisi anche della situazione sessuale, condizioni psichiche – e del tumore (grado di differenziazione, PSA alla diagnosi, altri eventuali parametri tuttora in fase di studio)

{TABELLA 3. -2}.

**Tabella 3. -2: Scelta del tipo di trattamento:
caratteristiche del paziente e del tumore
Tumore prostatico clinicamente localizzato**

➤ Caratteristiche del tumore	➤ Caratteristiche del Paziente
➤ PSA basale (<50 ng/ml)	➤ Età (aspettativa di vita)
➤ Scelta del trattamento	➤ Gleason score
➤ Condizioni generali	➤ Altri eventuali parametri
➤ Potenza sessuale	➤ Condizioni psichiche

Dall'insieme dei diversi parametri scaturirà la scelta del trattamento: là dove le condizioni risultassero tutte permissenti sarà da prediligere una terapia con intento definitivamente curativo.

Viceversa, là dove le condizioni non fossero permissenti o solo in parte permissenti, dovrà essere attentamente soppesata l'applicabilità di un trattamento con intento curativo. Si potrebbe verificare il caso in cui il trattamento chirurgico non possa essere applicato per le particolari condizioni del soggetto (patologie associate, età), pur essendo invece proponibile un trattamento radiante. Si potrebbe configurare altresì l'ipotesi di un 'trattamento' di vigile attesa laddove, per motivazioni differenti, – età avanzata, tumore ben differenziato, desiderio assoluto di non perdere la potenza – un trattamento curativo quale che sia non possa che avere un impatto negativo sul paziente

{TABELLA 3. -3}. Va ricordato che nella 'vigile attesa' il valore e l'andamento del PSA non si sono dimostrati indicatori attendibili di progressione. Probabilmente il tempo di raddoppiamento del PSA può rappresentare un migliore indicatore dell'attività della neoplasia rispetto alle singole valutazioni.

Tra le opzioni terapeutiche definitive non è annoverato il trattamento endocrino: in quanto non trattamento definitivo, il trattamento endocrino, che sia con antiandrogeni in monoterapia o BAT (Blocco androgenico Totale) non è un'indicazione terapeutica accettabile in questo stadio e quindi non deve mai essere prescritto. Il ricorso alla ormonoterapia "esclusiva" in questo stadio di malattia dovrebbe quindi essere riservato a quei rari casi in cui, esclusa una terapia radicale, si sia deciso di eseguire comunque un trattamento per un qualsivoglia motivo. Tale scelta dovrà ovviamente essere discussa con il paziente informato del proprio stato di malattia e dopo aver ampiamente esaminato le opzioni terapeutiche alternative.

Alcune forme terapeutiche – brachiterapia, crioterapia, HIFU - vanno considerate, al pre-

sente, come ancora sperimentali, non essendo disponibili risultati a lungo termine [297] (**TABELLA 3.3**).

TABELLA 3. -3:

Trattamento del tumore prostatico clinicamente localizzato: diverse opzioni

1 Condizioni permissive	Trattamento con intento radical
2 Condizioni non permissive la chirurgia	Trattamento radiante
3 Condizioni non permissive	Non applicabilità di un trattamento con intento radicale
4 Protocolli sperimentali	
5 Scelta del non trattamento	Osservazione senza terapia
6 Esclusione di trattamento definitivo	Ormonoterapia ma desiderio comunque di trattamento terapie sperimentali

Diagramma di flusso relativo alla scelta del trattamento

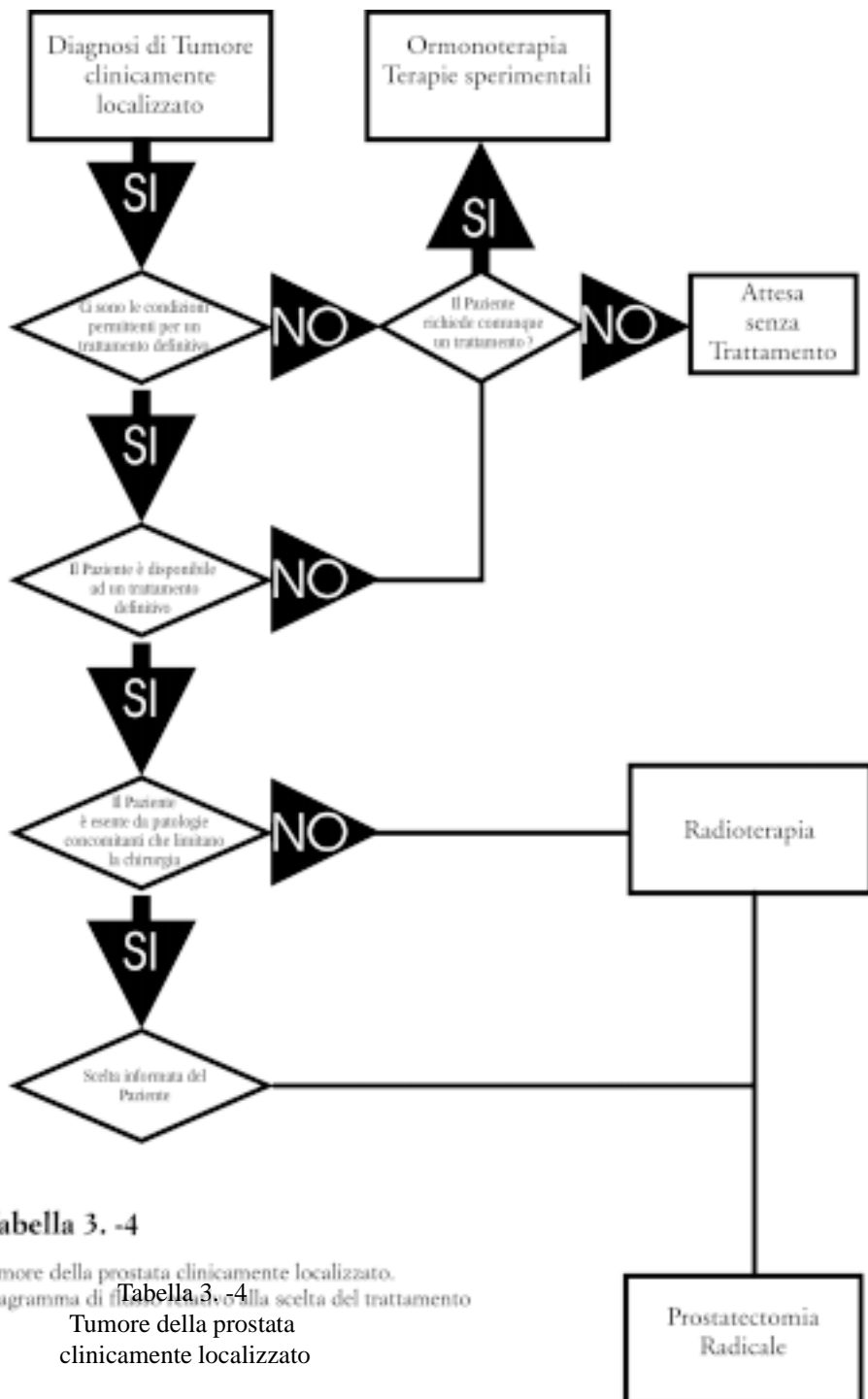


Tabella 3. -4

Tumore della prostata clinicamente localizzato.
 Diagramma di flusso relativo alla scelta del trattamento
 Tumore della prostata clinicamente localizzato

In riferimento al trattamento definitivo riportiamo, da ultimo, un confronto tra Prostatectomia radicale e Radioterapia esterna tradizionale, in rapporto ai principali parametri. Della letteratura sono state prese in considerazione anche casistiche altamente selezionate {**TABELLA 3. -5**}. Come ampiamente reso esplicito nei relativi capitoli, qualsiasi confronto tra le due modalità terapeutiche non può non tenere conto delle disparità tra le popolazioni di pazienti, dalle diverse analisi statistiche utilizzate, dai diversi criteri adottati e dai range di riferimento tutt'altro che omogenei. Inoltre, per ciò che si riferisce alla radioterapia, sono riportati valori medi a fronte di valori minimi e massimi per quanto riguarda la chirurgia: non disponendo dei singoli valori non é possibile confrontare le medie con i range. *Pertanto i valori riferiti non sono assolutamente usabili per un paragone diretto, ma servono solo per dare un'idea approssimativa delle analogie o disparità dei rispettivi risultati.*

I valori espressi in tabella sono tratti da lavori citati nei testi dei capitoli (**VEDI 2.4. e 2.5.**) e compresi nelle relative bibliografie.

Tabella 3. -5.: Prostatectomia radicale retropubica e radioterapia esterna tradizionale a confronto.

ATTENZIONE:
per una corretta valutazione dei dati di questa tabella leggere attentamente quanto sopra raccomandato nel testo.

retropubica tradizionale	Prostatectomia radicale Parametro	Radioterapia esterna
0-1,5%	Mortalità	0-0,2%
4,3-7,4%	Complicanze precoci globali	60%
	Complicanze tardive:	
0,6-32%	Stenosi anastomosi	
	Stenosi uretrale	5,4%
	Ulcera rettale	0,4%
	Retrazione vescicale	0,5%
37-95%	Continenza completa	85%
10-91%	Potenza sessuale conservata	59%
72-97%	Sopravvivenza libera	
	da progressione biochimica(a 5 anni)	35-66%
39,5-89%	Sopravvivenza libera	
	da progressione di malattia (a10 anni)	43-100%

Per quanto riguarda i cosiddetti 'trattamenti integrati' (**VEDI 2.7.**) , che nel carcinoma clinicamente localizzato si riferiscono alla eventuale terapia ormonale da far precedere al trattamento definitivo (la radioterapia o la chirurgia radicale), ad oggi non è raccomandabile

un trattamento ormonale pre prostatectomia radicale. Viceversa la raccomandazione è di far precedere il trattamento radioterapico da un periodo di blocco androgenico totale che nella maggior parte dei casi può essere della durata di tre mesi, aumentabile a sei in caso di volumi elevati e/o di fattori prognostici più sfavorevoli.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Grimshaw JM, Russel IT: Effect of clinical guidelines on medical practice: a systemic review of rigorous evaluation. *Lancet*, 1993; 342: 1317-1322
2. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM): Les Conférence de Consensus. Base méthodologique pour la réalisation en France. Paris, Novembre 1990
3. Institute of medicine. Clinical Practice Guidelines. Directions for a New Program. National Academy Press. Washington DC, 1990
4. Department for Health and Human services. Clinical Practice Guidelines Development. Methodology perspectives. Washington DC, 1992
5. Woolf H: Practice Guidelines, a new reality in medicine. II - Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med*, 1992; 152: 946-952
6. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM): Le Récommandations pour la pratique clinique. Paris, Juin 1993
7. Field J, et al: Summary guidelines for clinical practice: from development to use. National Health Lawyers Association, Washington DC, 1995
8. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM: "Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico", *QA*, 1996; 7: 77-95
9. International Union Against Cancer (UICC). TNM - Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition 1997. LH Sobin, Ch Wittekind (Eds). Wiley-Liss, Inc., New York
10. Stadiazione del carcinoma prostatico. In: A. UR. O. (Ed): Linee guida per il carcinoma prostatico. 1 - Diagnosi, Stadiazione, Follow up. 1998, pag. 85-87.
11. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Delmas V, Meulemans A, Toublanc M, Boccon-Gibod L: Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology*, 1994; 44: 371-376
12. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol*, 1992; 148: 829-832
13. Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, McNeal JE, Stamey TA: Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels,

transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45: 75-80

14. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, Marsh LW, Badalament RA: Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer*, 1995; 75: 530-538

15. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT: The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*, 1995; 46: 205-212

16. D'Amico AV: The role of MR imaging in the selection of therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1996; 4: 471-479

17. D'Amico AV, Whittington R, Schnall M, et al: The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer*, 1995; 75: 2368-2372

18. Oesterling JE: Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implication. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 705

19. Chybowski FM, Kieller JLL, Bergstrahl EJ, Oesterling JE: Predicting radionuclide bone scan finding in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinic parameters. *J Urol*, 1991; 145: 313-318

20. Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 145: 907-923

21. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstrahl EJ, Oesterling JE: Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in selected patients with prostate cancer. *J Urol*, 1994; 151: 1315-1320

22. Maffezzini M, Carmignani G, Perachino M, Puppo P, Montorsi F, Guazzoni G, Gallucci M, Di Silverio, Morelli M, Muto G: Benefits and complications of laparoscopic pelvic lymphadenectomy for detection of stage D1 prostate cancer: a multicenter experience. *Eur Urol*, 1995; 27: 135-137

23. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR: Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology*, 1995; 46: 352-355

24. Narayan P, Fournier G, Gajendran V, Leidich R, Lo R, Wolf JS,

Jacob G, Nicolaisen G, Palmer K, Freiha F: Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology*, 1994; 44: 519-524

25. Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, Harris MJ, ST Clair SR, Gomella L, Butzin CA: Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology*, 1995;45(2):270-274

26. Wieder JA, Soloway MS: Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 1998; 160: 299-315

27. Epstein JI: Incidence and significance of positive margins in radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am*, 1996; 23: 651-663

28. Boring CC, Squires TS, Tong T: Cancer statistics. *Cancer*, 1993; 43: 7-26

29. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostate-specific-antigen for detection of prostate cancer. *JAMA*, 1995; 273: 289-294

30. Chodak GW: The role of watchful waiting in the management of localized prostate cancer. *J Urol*, 1994; 152: 1766-1768

31. Menon M, Parulkar BG, Baker S: Should we treat localized prostate cancer? An opinion. *Urology*, 1995; 46:607-16

32. Hugosson J, Aus G, Norlen L: Surveillance is not a viable and appropriate treatment option in the management of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1996; 23: 557-573

33. Steinberg GD, Bales GT, Brendler CB: An analysis of watchful waiting for clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 1998; 159: 1431-1436

34. Rana A, Khan CM, Rashwan HM, Elton RA: Conservative management with symptomatic treatment and delayed hormonal manipulation is justified in men with locally advanced carcinoma of the prostate. *Br J Urol*, 1994; 74:637-641

35. Dilliogluligil O, Miles BJ, Scardino PT: Current controversies in the management of localized prostate cancer. *Eur Urol*, 1995; 28:85-101

36. Adolfsson J, Steineck G, Witmore WF: Recent results of management of palpable clinically localized prostate cancer. *Cancer*, 1993; 72:310-322

37. Palmer JS, Chodak MD: Defining the role of surveillance in

the management of localized prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1996; 23:551-556

38. Graverson PH, Corle DK, Nielsen KT, et al: Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer: A fifteen-year follow-up. *Urology*, 1990; 36:493-496

39. Schellhammer PF: Contemporary expectant therapy series: A viewpoint. *Urology*, 1994; 44:47-52

40. Adolfsson J, Ronstrom L, Lowhagen T, et al: Deferred treatment of clinically localized low grade prostate cancer: The experience from a prospective series at the Karolinska Hospital. *J Urol*, 1994; 152: 1757-1760

41. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, et al: High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA*, 1992; 267: 2191-2196

42. Johansson JE: Expectant management of early stage prostatic cancer: Swedish experience. *J Urol*, 1994;152:1753-1756

43. Servoll E, Halvorsen OJ, Haukaas S, et al: Radical retropubic prostatectomy: Our experience with the first patients. *Scand J Urol Nephrol*, 1992; 26:231-234

44. Mohler JL, Erozan YS, Walsh PC, et al: Fine-needle core and aspiration biopsy: A new method for diagnosis of prostatic carcinoma. *Cancer*, 1989; 63:1846-1855

45. Klopukh BV, Djavan B, Kadesky K, et al: High false positive rate of fine needle aspiration leads to overly optimistic assessment of outcomes of conservative treatment for localized prostate cancer. *J Urol*, 1995; part 2, 153: 352A, abstract 496

46. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med*, 1994; 330: 242-247

47. Johansson JK, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, et al: Fifteen-year survival in prostate cancer. *JAMA*, 1997; 277:467-471

48. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, et al: Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA*, 1995; 274: 626-631

49. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, et al: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1993; 269:2650-2658

50. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, et al: Prospective

characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. *J Urol*, 1996; 155: 816-820

51. Kabalin JN, Mc Neal JE, Price HM, et al: Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, histology and morphometric observations. *J Urol*, 1989; 141: 1091-1094

52. Scaletsky R, Koch MO, Eckstein CW, Bicknell SL, et al: Tumor volume and stage in carcinoma of the prostate detected by elevations in prostate specific antigen. *J Urol*, 1994; 152: 129-131

53. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael MJ, Brendler CB: Pathological and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*, 1994; 271: 368-374

54. Carter HB, Epstein JI: Prediction of significant cancer in men with stage T1c adenocarcinoma of the prostate. *World J Urol*, 1997; 15: 359-363

55. Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, et al: Pathologic factor that influence prognosis in stage A prostatic cancer: The influence of extent versus grade. *J Urol*, 1981; 125: 516-520

56. Austenfeld MS: Treatment of stage A1 prostate cancer: The case for observation. *Semin Urol*, 1993; 11: 58-63

57. Aus G, Hugosson J, Norlen L: Need for hospital care and palliative treatment for prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol*, 1995; 154: 466-469

58. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, et al: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*, 1990; 143: 747-752

59. McLaren DB, McKenzie M, Duncan G, Pickles T: Watchful waiting or watchful progression? Prostate specific antigen doubling times and clinical behavior in patients with early untreated prostate carcinoma. *Cancer*, 1998; 82: 342-348

60. Isaacs JT: The timing of androgen ablation therapy and/or chemotherapy in the treatment of prostatic cancer. *Prostate*, 1984; 5(1): 1-17

61. MRC Prostate Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party

Investigators Group. *Br J Urol*, 1997 Feb;79(2):235-246

62. Fair WR, Cookson MS, Stroumbakis N, Cohen D, Aprikian AG, Wang Y, Russo P, Soloway SM, Sogani P, Sheinfeld J, Herr H, Dalgabni G, Begg CB, Heston WD, Reuter VE: The indications, rationale, and results of neoadjuvant androgen deprivation in the treatment of prostatic cancer: Memorial Sloan Kettering cancer center results. *Urology*, 1997; 49 (Suppl. 3A): 46-55

63. Witjes WP, Schulman CC, Debruyne FM: Preliminary results of a prospective randomized study comparing radical prostatectomy versus radical prostatectomy associated with neoadjuvant hormonal combination therapy in T2-3 N0M0 prostatic carcinoma. *Urology*, 1997; 49 (Suppl. 3A): 65-69

64. National Institutes of Health: National Institute of Health Consensus Development Conference statement: the management of clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1987;258(19):2727-2730

65. Lange PH, Narayen MD: Understaging and undergrading of prostate cancer. *Urology*, 1983; 21 (2): 113-118

66. Zattoni F, Prayer Galetti T, Piazza R, Vianello F, Bertoldin R: Tumore prostatico in fase localmente avanzata: considerazioni sui problemi di stadiazione. *Acta Urol It*, 1992; 3:277-279

67. Garnick M: Prostate cancer: screening, diagnosis and management. *Ann Int Med*, 1993; 118: 804-810

68. Morgan WR, Bergstralh FJ, Zincke H: Long term evaluation of radical prostatectomy as treatment for clinical stage C (T3) prostate cancer. *Urology*, 1993; 41, 2: 113-120

69. Catalona WJ, Stein AJ: Staging errors in clinically localized prostatic cancer. *J Urol*, 1982; 127: 452-456

70. Catalona WJ, Fleischmann J, Menon M: Pelvic lymph node status as predictor of extracapsular tumor extension in clinical stage B prostatic cancer. *J Urol*, 1983; 129: 327-329

71. Pagano F, Prayer-Galetti T, D'Arrigo L, Altavilla G, Gardiman M, Zattoni F: Radical surgery for clinically confined prostate cancer. *Annals New York Academy of Sciences*, 1996; 784: 85-92

72. Walther PJ: Radical perineal versus retropubic prostatectomy: a review of optimal application and technical considerations in the utilization of these exposures. *Eur Urol*, 1993; 24 (Suppl. 2): 34-38

73. Frazier PJ, Robertson JE, Paulson DF: Radical prostatectomy: the pro and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol*, 1992;

147: 888-890

74. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vordos D, Toubanc M, Delmas V, Boccon-Gibod L: Radical prostatectomy for prostate cancer: the perineal approach increases the risk of surgically induced positive margins and capsular incisions. *J Urol*, 1998;160: 1383-1385

75. Abrahamsson PA: The risks outweigh the benefits of radical prostatectomy in localized prostate cancer: the argument for. *Eur Urol*, 1996; 29 (suppl. 2): 27-30

76. Licht MR, Klein EA: Early hospital discharge after radical retropubic prostatectomy: impact on cost and complication rate. *Urology*, 1994; 44:700-704

77. Catalona WJ: Surgical management of prostate cancer: contemporary results with anatomic radical prostatectomy. *Cancer*, 1995; 75, 7, 1903-1908

78. Davidson PJ, Van Den Ouden D, Schroeder FH: Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol*, 1996; 29:2: 168-173

79. Heinzer H, Graefen M, Noldus J, Hammerer P, Huland H: Early complication of anatomical radical retropubic prostatectomy: lessons from a single-center experience. *Urol Int*, 1997; 59:1, 30-33

80. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM: Long term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol*, 1994; 152: 1850-1857

81. Gaylis FD, Friedel WE, Armas OA: Radical retropubic prostatectomy outcomes at a community hospital. *J Urol*, 1998; 159: 167-171

82. Rudy DC, Woodside JR, Jeffrey R: Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. *J Urol*, 1984; 132: 708-712

83. Veenema RJ, Gursel EO, Lattimer JK: Radical retropubic prostatectomy for cancer: a 20 year of experience. *J Urol*, 1977; 117: 330-331

84. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol*, 1994; 152: 1831-1836

85. Fowler FJ, Barry MJ., Luyao G, Roman A, Wasson J, Wennenberg JE: Patient-reported complications and follow up treatment

after radical prostatectomy. The national Medicare experience: 1988-1990 (update June 1993). *Urology*, 1993; 42:622-629

86. Formenti SC, Lieskovsky G, Simoneau AR, Skinner D, Groshen S, Chen S, Petrovich Z: Impact of moderate dose of postoperative radiation on urinary continence and potency in patients with prostate cancer treated with nerve-sparing prostatectomy. *J Urol*, 1996; 155: 616-619

87. deKernion JB, Franklin J, Patel A: Radical retropubic prostatectomy: improved continence after a modified apical dissection. Abstract presented at 72nd Annual Western Section Meeting of American Urological Association, San Diego, California. July, 28 August 1, 1996

88. O'Donnell PD, Finan BF: Continence following nerve-sparing radical prostatectomy. *J Urol*, 1989; 142: 1227-1229

89. Paulson DF, Moul JW, Walther PJ: Radical prostatectomy for clinical stage T1-2N0M0 prostatic adenocarcinoma: long-term results. *J Urol*, 1990; 144: 1180-1184

90. Catalona WJ, Smith DS: 5-year tumor recurrence rates after anatomical radical retropubic prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 1994; 152: 1837-1842

91. Ohori M, Goad JR, Wheeler TM, Eastham JA, Thompson TC, Scardino PT: Can radical prostatectomy alter the progression of poorly differentiated prostate cancer? *J Urol*, 1994; 152: 1843-1849

92. Gerber GS, Thisted RA, Scardino PT, et al: Results of radical prostatectomy in men with clinically localized prostate cancer. *JAMA*, 1996; 276, 8: 615- 619

93. Oefelein MG, Smith ND, Grayhack JT, Schaeffer AJ, McVary KT: Long term results of radical retropubic prostatectomy in men with high grade carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1997; 158: 1460-1465

94. Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC: Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. *Urol Clin North Am*, 1993; 713-725

95. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F: The incidence and significance of detectable levels of serum PSA after radical prostatectomy. *J Urol*, 1994; 152: 1821-1825

96. Myers RP, Fleming TR: Course of localized adenocarcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy. *Prostate*, 1983; 4: 461-467

97. Anscher MS, Prosnitz LR: Postoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy with po-

sitive surgical margins, seminal vesicle involvement and or penetration through the capsule. *J Urol*, 1987;138:1407-1412

98. Oesterling JE, Epstein JI, Walsh PC: Long term autopsy findings following radical prostatectomy. *Urology*, 1987; 29: 584- 588

99. Walsh PC, Oesterling JE, Lepor H: Radical prostatectomy for the treatment of localized prostatic cancer. In: *A Multidisciplinary Analysis of Controversies in the Management of Prostate Cancer*. Edited by DS Coffey, MI Resnick, FA Dorr and JP Karr. New York: Plenum Press, 1988, 123-140

100. Blute ML, Nativ O, Zinche H, Farrow GM, Therneau T, Lieber MM: Pattern of failure after retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor DNA. *J Urol*, 1989; 142: 1262- 1265

101. Studer UE, Thalmann G, Zingg EJ: Radical prostatectomy or wait and watch? *Eur Urol*, 1993; 24 (suppl. 2): 24-28

102. Blute ML, Zinche H, Farrow GM: Long-term follow up of young patients with stage A adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 1986; 136: 840-843

103. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, Walsh PC: Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended follow-up. *J Urol*, 1986; 136: 837-839

104. Bagshaw MA, Cox RS, Ray GR: Status of radiation treatment of prostate cancer at Stanford University. In: Wittes R. E., ed. *Consensus Development Conference on the Management of Clinically Localized Prostate Cancer*. NCI monographs N. 7 Washington, DC: Government Office, 1988; 67-73

105. Kabalin JN: Rebiopsy after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate: correlation with original histological grade and current prostate specific antigen levels. *J Urol*, 1992; 148: 1565-1566

106. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA: PSA after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol*, 1993; 149: 519-522

107. Schellhammer PF, El Mahdi AM, Wright GL, Kolm P, Ragle R: PSA to determine progression-free survival after radiation therapy for localized carcinoma of the prostate. *Urology*, 1993; 42: 13-20

108. Russel KJ, Dunatov C, Hafermann MD: PSA in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol*, 1991; 146: 1046-1052

109. Whitmore WF Jr: Overview: Historical and contemporary. *Monogr Natl Cancer Inst*, 1988;7:7-11

110. Hanks GE, Asbell S, Krall JM, et al: Outcome for lymph node dissection negative T1b, T2 (A2-B prostate cancer treated with external beam radiation therapy in RTOG 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;21:1099-1103

111. Hanks GE, Hanlon A, Schultheiss T, et al: Early prostate cancer: the national results of radiation treatment from the Patterns of Care and Radiation Therapy Oncology Group studies with prospects for improvement with conformal radiation and adjuvant androgen deprivation. *J Urol*, 1994;152:1775-1780

112. Perez CA: Carcinoma of the prostate: a model for management under impending Health Care System Reform. *Radiology*, 1995;196:309-322

113. Hahn P, Baral E, Cheang M, et al: Long-term outcome of radical radiation therapy for prostatic carcinoma: 1967-1987. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996;34: 41-47

114. Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, Shipley WU: The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;32: 287-292

115. Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, et al: Radical radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: the initial prostate-specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol*, 1994;151: 640-645

116. Fowler JE, Braswell NT, Pandey P, et al: Experience with radical prostatectomy and radiation therapy for localized prostate cancer at a Veterans Affairs Medical Center. *J Urol*, 1995;153: 1026-1031

117. Kuban DA, EL-Mahdi AM, Schellhammer PF: Prostate-specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;23: 307-316

118. Keyser D, Kupelian P, Zippe C, et al: Stage T1-2 prostate cancer with pretreatment PSA 10 nG/mL or less: Radiotherapy or surgery? [Abstract] *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996;36(suppl 1): 196

119. Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC: Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 1997;79: 1370-1380

120. Grossman HB, Batata M, Hilaris BS, Whitmore WF jr: 125I implantation for carcinoma of the prostate, further follow-up of the first

100 cases. *Urology*, 1982;20: 591-598

121.Syed NAM, Puthawala A, Austin P, et al: Temporary iridium 192 implant in the management of carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1992; 69: 2515-2524

122.Fuks Z, Leibel SA, Wallner KE, et al: The effect of local control on metastatic dissemination in carcinoma of the prostate: Long-term results in patients treated with 125I implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;21: 537-547

123.Khan K, Thompson W, Bush S, Stidley C: Transperineal percutaneous 192Ir interstitial template implant of the prostate: Results and complications in 321 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992;22: 935-939

124.Dattoli M, Wallner K, Sorace R, et al: 103Pd Brachithery and external beam irradiation for clinically localized, high-risk prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996;35: 875-879

125.Wallner K, Roy J, Harrison L: Tumor control and morbidity following transperineal 125I implantation for stage T1-T2 prostatic carcinoma. *J Clin Oncol*, 1996;14: 449-453

126.Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, et al: Interstitial 125I radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer*, 1997;80: 442-453

127.Borghede G, Hedelin H, Holmäng, et al: Combined treatment with temporary short-term high dose rate 192Ir brachytherapy and external beam radiotherapy for irradiation of localized prostatic carcinoma. *Radiother Oncol*, 1997;44: 237-244

128.Vijayakumar S, Quadri SF, Karison TG, et al: Localized prostate cancer: use of serial prostate-specific antigen measurements during radiation therapy. *Radiology*, 1992;184: 271-274

129.Ritter MA, Messing EM, Shahanan TG, et al: Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1992;10: 1208-1217

130.D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al: A method for determining a prostate-specific antigen cure after radiation therapy for clinically localized prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;32: 473-477

131.Roach M III, Burton E, Kroll S, et al: 501 men irradiated for clinically localized prostate cancer (1987-1995): preliminary analysis of the experience at UCSF and affiliated facilities [Abstract]. *Int J Radiat Oncol*

Biol Phys, 1996;36(suppl 1): 248

132.Zagars GK. Prostate-specific antigen as an outcome variable for T1 and T2 prostate cancer treated by radiation therapy. J Urol, 1994;152: 1786-1791

133.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

134.Cox JD, Kline RW: Do prostate biopsies 12 months or more after external irradiation for adenocarcinoma, stage III, predict long term survival? Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1983;9: 299-303

135.Scardino PT: The prognostic significance of biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. Semin Urol, 1983;1: 243-252

136.Crook J, Robertson S, Collin G, et al: Clinical relevance of transrectal ultrasound, biopsy, and serum prostate-specific antigen following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1993;27: 21-37

137.Crook J, Perry GA, Robertson S, et al: Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer;results for 226 patients. Urology, 1995;45: 624-632

138.Babaian RJ, Kojima M, Saitok M et al: Detection of residual prostate cancer after external radiotherapy: role of prostate specific antigen and transrectal ultrasonography. Cancer, 1995;75: 2153-2158

139.Dugan TC, Shipley WU, Young RH, et al: Biopsy after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate: correlation with original histological grade and current prostate specific antigen levels. J Urol, 1991;146: 1313-1316

140.Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC: Prostate cancer and radiation therapy-The message conveyed by serum prostate-specific antigen. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995;33: 23-35

141.Hanks GE, Schultheiss TE, Hunt MA, Epstein BE: Factors influencing incidence of acute grade 2 morbidity in conformal and standard radiation treatment of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995;31: 25-29

142.Soffen EM, Hanks GE, Hunt MA, Epstein BE: Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus nonconformal techniques: a reduction in acute morbidity. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1992;24: 485-488

143.Pilepich MV, Krall J, George FW, et al: Treatment related

morbidity in Phase III RTOG studies of extended-field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984;10: 1861-1867

144. Shipley WU, Zietman AL, Hanks GE, et al: Treatment related sequelae following external beam radiation for prostate cancer: a review with an update in patients with stages T1 and T2 tumors. *J Urol*, 1994;152: 1799-1805

145. Greskovic FJ, Zagars GK, Sherman NE, Johnson DE: Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without staging pelvic lymphadenectomy. *J Urol*, 1991;146: 798-802

146. Lawton CA, Won M, Pilepich MV, et al: Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 7506 e 7706. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;21: 935-939

147. Banker FL: The preservation of potency after external beam irradiation for prostatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988;15: 219-220

148. Berger C, Rocher FP, Zhu Y, et al: Activité sexuelle après irradiation pelvienne pour cancer de la prostate. Evaluation par questionnaire. *J Urol (Paris)*, 1993;99: 219-227

149. Jønler M, Ritter MA, Brinkmann R, et al: Sequelae of definitive radiation therapy for prostate cancer localized to the pelvis. *Urology*, 1994;74: 352-358

150. Blasko JC, Ragde H, Cavanagh W, et al: Long-term outcomes of external beam irradiation and 125I/103Pd brachytherapy boost for prostate cancer [Abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996;36: 198

151. Lee WR, Hanks GE: External-beam radiotherapy for early-stage prostate cancer. *Advanc Oncol*, 1995;11(4): 13-18

152. Bagshaw MA. In: Levitt, Du V Tapley: Technological basis of radiation therapy: practical clinical application. Lea & Febiger, 1984

153. Epstein BE, Hanks GE: Radiation therapy techniques and dose selection in the treatment of prostate cancer. *Semin Radiat Oncol*, 1993;3(3): 179-186

154. Pilepich MV, Perez CA, Prasad S: Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1980;6: 861-865

155. Soffen EM, Hanks GE, Hwang CC, et al: Conformal static

field therapy for low volume, low grade prostate cancer with rigid immobilization. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;20: 141-146

156.Hanks GE, Hanlon AL, Schulteiss TE, et al: Conformal external beam treatment of prostate cancer. *Urology*, 1997;50: 87-92

157.Neal AJ, Oldham M, Dearnaley DP: Comparison of treatment techniques for conformal radiotherapy of the prostate using dose-volume histograms and normal tissues complications probabilities. *Radiother Oncol*,1995;37: 29-34

158.Corn BW, Hanks GE, Schultneiss TE, et al: Conformal treatment of prostate carcinoma with improved targeting: superior prostate specific antigen response compared to standard treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;32(2): 325-330

159.Sandler HM, Mc Shan DL, Lichter AS: Potential improvement in the results of irradiation for prostate carcinoma using improved dose distribution. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991;22: 361-367

160.Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC: Radiation therapy for localized disease. *Cancer*, 1993;71: 932-952

161.Zelefsky MJ, Happersett L, Leibel SA, et al: The effect of treatment positioning on normal tissue dose in patients with prostate cancer treated with three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997;37(1): 13-19

162.Killoran JH, Kody HM, Gladstone DJ, et al: A numerical simulation of organ motion and daily set-up uncertainties: implication for radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997;37: 213-221

163.Bentel GC, Marks LB, Sherouse GW, et al: The effectiveness of immobilization during prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;31: 143-148

164.Rosenthal SA, Roach M, Goldsmith BJ, et al: Immobilization improves the reproducibility of patient positioning during six-field conformal radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993;27: 921-926

165.Verhey LJ: Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 1995;5: 100-114

166.Hunt MA, Schultheiss TE, Desobry GE, et al: An evaluation of set up uncertainties for patients treated to pelvic sites. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995;31: 227-233

167.Valicenti RK, Michalski JM, Bosch WR, et al: Is weekly port-film adequate for verifying patient position in modern radiotherapy ? *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys, 1994;30: 431-438

168.Hanks GE, Leibell S, Krall JM, et al: Dose response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985;11: 153-157

169.Hanks GE, Martz KL, Diamond JJ: The effect of dose on local control of prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988;15: 1299-1305

170.Hanks GE: Patterns of care study newsletter. American College of Radiology, 1990-1991.

171.Zagars GK, Von Eschenbach AC, Johnson DE, et al: Stage C adenocarcinoma of the prostate. An analysis of 551 patients treated with external beam radiation. Cancer, 1987;60(7): 1489-1499

172.Ploysongsang SS, Aron BS, Sheata WM, et al: Radiation therapy in prostate cancer: whole pelvis with prostate boost or small field to prostate? Urology, 1992;40(1): 18-26

173.Bagshaw MA: Potential for radiotherapy alone in prostate cancer. Cancer, 1985;55 (suppl): 2079-2085

174.Mc Gowan DG: The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1981;7(10): 1333-1339

175.Rosen E, Cassady JR, Connoly J, et al: Radiotherapy for prostate carcinoma: the JCRT experience. II. Factors related to tumor control and complications. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1985;11(4): 723-730

176.Asbell SO, Krall JM, Pilepich MV, et al: Elective pelvic irradiation in stage A2, B carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 77-06. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1988;15(6): 1307-1316.

177.Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, et al: Extended field (periaortic irradiation in carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 7506. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1986;12(3): 345-351.

178.Pisansky TM, Kah MJ, Bostwick DG: An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. Cancer, 1997;79: 2154-2161

179.Partin AW, Epstein JI, Walsh PC: 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

180.Spevack L, Killion LT, West JC, et al: Predicting the patient at low risk for lymph node metastasis with localized prostate cancer: an analysis of four statistical models. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1996;34: 543-547

181. Roach M: You say either, I say either, but let's not call the whole thing off: models for predicting the risk of lymph node involvement in patients with prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996;34: 749-751

182. Cosset JM, Henry-Amar M, Burgers JMV, et al: Late radiation injuries of the gastrointestinal tract in the H2 and H5 EORTC Hodgkin's disease trials: emphasis on the role of exploratory laparotomy and fractionation. *Radiother Oncol*, 1988; 3: 61-69

183. Daly NJ, Izar F, Bachaud JM, et al: The incidence of severe chronic ileitis after abdominal and/or pelvic external irradiation with high energy photon beams. *Radiother Oncol*, 1989;14: 287-295

184. Gallagher MJ, Brereton HD, Rostock RA: A prospective study of treatment techniques to minimize the volume of pelvic small bowel with reduction of acute and late effects associated with pelvic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1986;12: 1565-1573

185. Van Nagell JR, Parker JC, Maruyama Y, et al: The effects of the pelvic inflammatory disease on enteric complications following radiation therapy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1977;128: 767-771.

186. Cox JA, Zagoria RJ, Raben M: Prostate cancer: comparison of retrograde urethrography and computed tomography in radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29: 1119-1123

187. Sadeghi A, Kuisk H, Tran L, et al: Urethrography and ischial intertuberosity line in radiation therapy planning for prostate carcinoma. *Radiother Oncol*, 1996;38: 215-222

188. Wilson LD, Ennis R, Percapio B, et al: Location of the prostate apex and its relationship to the ischial tuberosities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994;29: 1133-1138

189. Schild SE, Wong W: The role of retrograde urethrography in the planning of prostate cancer radiotherapy. *Medical Dosimetry*, 1997;22: 83-86

190. Istituto Superiore di Sanità: Assicurazione di qualità in radioterapia: Proposta di linee-guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici. *Rapporti ISTISAN 96/39*

191. Van der Schueren E, Horiot JC, Leunens G, et al: Quality Assurance in cancer treatment. *Eur J Cancer*, 1993;29A(2): 172-181

192. A.I.R.O. (Associazione Italiana Radioterapia Oncologica): Assicurazione di Qualità in Radioterapia, Traduzione da ESTRO: Quality Assurance in Radiotherapy: *Radiother Oncol*, 1995;35: 61-73.

193. ICRU Report 50 International Commission on Radiation Units. Bethesda, USA 1993
194. Marks LB, Anscher MS: Radiation therapy for prostate cancer: should the seminal vesicles be considered target? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992;24(3): 435-440
195. Perez CA. In: Perez, Brady (Eds): Principles and practice of radiation oncology. Lippincott, Philadelphia 1992
196. Scandolaro L, Bossi A, Ostinelli A, et al: L'irradiazione esclusiva del carcinoma prostatico clinicamente localizzato: confronto fra diverse tecniche. *Radiol Med*, 1997;94: 82-89
197. Haraf DJ, Kuchnir FT, Watson-Bullock S, et al: A dosimetric study comparing three, four and six-field plans for treatment of carcinoma of the prostate. *Medical Dosimetry*, 1993;17: 191-198
198. UICC. TNM Supplement, 1993. A commentary on uniform use. 1993
199. Gonder MJ, Soanes WA, Smith V: Experimental prostate cryosurgery. *Invest Urol*, 1964; 1:610-612
200. Gonder MJ, Soanes WA, Shulman S: Cryosurgical treatment of the prostate. *Invest Urol*, 1966; 3: 372-378
201. Soanes WA, Gonder MJ, Shulman S: Apparatus and technique for cryosurgery of the prostate. *J Urol*, 1966; 96:508-510
202. Drylie DM, Hahn GS: Stimulation of prostatic antibodies by cryosurgery. *J Urol*, 1973; 110: 324-326
203. Flocks RH, Nelson CMK, Boatman DL: Perineal cryosurgery for prostate carcinoma. *J Urol*, 1972; 108: 933-935
204. Megalli MR, Gursel EO, Veenema RJ: Closed perineal cryosurgery in prostatic cancer. *Urology*, 1974; 4: 220-223
205. Onik G, Cobb C, Cohen J, Zabar J, Porterfield B: Ultrasound characteristics of frozen prostate. *Radiology*, 1988; 168: 162-165
206. Onik GM, Cohen JK, Miller R et al: Treatment of non-organ-confined prostate cancer with percutaneous prostate cryosurgery. *Radiology*, 1993; 183:277-280
207. Shinohara K, Connolly JA, Presti Jr JC, Carroll PR: Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. *J Urol*, 1996; 156: 115-121
208. von Eschenbach AC, Pisters LL, Swanson DA, Babaian RJ, Dinney CPN, Evans RB: Results of a phase I/II study of cryoablation for recurrent carcinoma of the prostate: the University of Texas M. D. Anderson

Cancer experience. *J Urol*, 1995; 153, 503A

209. Wake RW, Hollabaugh Jr RS, Bond KH: Cryosurgical ablation of the prostate for localized adenocarcinoma: a preliminary experience. *J Urol*, 1996; 155: 1663-1666

210. Mack D, Jungwirth A, Adam U, Kunit G, Miller K, Dietze O, Frick J: Long term follow-up after open perineal cryotherapy in patients with locally confined prostate cancer. *Eur Urol*, 1997; 32: 129-132

211. Coogan CL, McKiel CF: Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary result after 95 procedures. *J Urol*, 1995; 154: 1813-1817

212. Lee F, Bahn DK, McHugh TA, Kumar AA, Badalament RA: Cryosurgery of prostate cancer. Use of adjuvant hormonal therapy and temperature monitoring. A one year follow-up. *Anticancer Res*, 1997; 17: 1511-1515

213. Bales GT, Williams MJ, Sinner M, Thisted RA, Chodak GW: Short-term outcomes after cryosurgical ablation of the prostate in men with recurrent prostate carcinoma following radiation therapy. *Urology*, 1995; 46: 676-680

214. Aboseif S, Shinohara K, Borirakchanyavat S, Deirmenjian J, Carroll PR: The effect of cryosurgical ablation of the prostate on erectile function. *Br J Urol*, 1997; 80: 918-922

215. Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, Rubinsky B, Chang ZH, Baust J: Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer*, 1993; 72: 1291-1299

216. Bahn DK, Lee F, Solomon MH, Gontina H, Kliosky DL, Lee Jr FT: Prostate cancer: US-guided percutaneous cryoablation. Work in progress. *Radiology*, 1995; 194: 551-554

217. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CPN, Pettaway CA, Babaian RJ: The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol*, 1997; 157: 921-925

218. Cespedes RD, Pisters LL, von Eschenbach AC, McGuire EJ: Long-term follow-up of incontinence and obstruction after salvage cryosurgical ablation of the prostate: results in 143 patients. *J Urol*, 1997; 157: 237-240

219. Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA: Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology*, 1996; 47: 395-401

220. Bahn DK, Lee F, Torp-Pedersen S, McHugh T, Solomon MH,

Lee FT, Jr, Brisson L: Prostate cancer: transrectal ultrasound guided percutaneous cryoablation. Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol, 1995; 14: A662

221. Miller RJ, jr, Cohen JK, Shuman B, Merlotti LA: Percutaneous transperineal cryosurgery of the prostate as salvage therapy for post radiation recurrence of adenocarcinoma. Cancer, 1996;77: 1510-1514

222. Shinohara K, Rhee B, Presti JF, jr, Carroll PR: Cryosurgical ablation of prostate cancer: patterns of cancer recurrence. J Urol, 1997; 158: 2206-2210

223. Chin JL, Downey DB, Mulligan M, Fenster A: Three-dimensional transrectal ultrasound guided cryoablation for localized prostate cancer in nonsurgical candidates: a feasibility study and report of early results. J Urol, 1998; 159: 910-914

224. Shuman BA, Cohen JK, Miller RS Jr, Rooker GM, Olson PR: Histological presence of viable prostatic glands on routine biopsy following cryosurgical ablation of the prostate. J Urol, 1997; 157: 552-555

225. Grampas SA, Miller GJ, Crawford ED: Salvage radical prostatectomy after failed transperineal cryotherapy: histologic findings from prostate whole mount specimens correlated with intraoperative transrectal ultrasound images. Urology, 1995; 42: 936-941

226. Hawighorst H, Dorsam J, Knopp MV, Jugowski W, Schoenberg SO, Wiesel M, Essig M, van Kaick G: MR tomographic monitoring of prostate carcinoma after cryotherapy: initial results. RoFo, 1998; 168: 44-48

227. Parivar F, Hricak H, Shinohara K, Kurhanewicz J, Vigneron DH, Nelson SJ, Carroll PR: Detection of locally recurrent prostate cancer after cryosurgery: evaluation by transrectal ultrasound, magnetic resonance imaging, and three-dimensional proton magnetic resonance spectroscopy. Urology, 1996; 48: 594-599

228. Gelet A, Chapelon JY: Effect of high-intensity focused ultrasound on malignant cells and tissues; In: Merberger M (ed): Applications of newer forms of therapeutic energy in urology. Oxford, SIU, Isis Medical Media, 1995, 107-14

229. Kaver I, Ware JL, Koontz WW Jr: The effect of hyperthermia on human prostatic carcinoma cell lines: evaluation in vitro. J Urol, 1989; 141: 1025-1027

230. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Souchon R, Pangaud C, Abderahim AF, Cathignol D, Dubernard JM: Treatment of prostatic cancer

with transrectal focused ultrasound: early clinical experience. *Eur Urol*, 1996; 29: 174-183

231. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Souchon R, Blanc E, Cathignol D, Dubernard JM: Preliminary results of the treatment of 44 patients with localized cancer of the prostate using transrectal focused ultrasound. *Prog Urol*, 1988; 8: 68-77

232. Gelet A, Chapelon JY, Desgranchamps F, Leduc A, Guillonneau B, Vallancien G: Local control of prostate cancer with HIFU: preliminary results of French multicentric study. *Eur Urol*, 1998; 33 (Suppl 1): 211A, 53

233. Thüroff S, Chaussy C: High intensive focused ultrasound against prostate cancer. An additive tool before hormonal ablation? *Eur Urol*, 1998; 33 (Suppl 1): 213A, 54

234. Kabalin JN: Laser prostatectomy. *In: Advances in Urology*. McGuire EJ, Catalona W, Lipshultz L, Bloom D (Eds), St Louis: Mosby-Year Book, 1995; vol 8, 150-169

235. Sander S, Beisland HO: Laser in the treatment of localized prostatic carcinoma. *J Urol*, 1984; 132: 280-281

236. McNicholas TA, Carter SSC, Wickham JEA, O'Donoghue EPN: YAG laser treatment of early carcinoma of the prostate. *Br J Urol*, 1988; 61: 239-243

237. Amin Z, Lees WR, Bown SG: Technical note: interstitial laser photocoagulation for the treatment of prostatic cancer. *Br J Radiol*, 1993; 66: 1044-1047

238. Benson RC Jr, Kinsey JH, Cortese DA: Treatment of transitional cell carcinoma of the bladder with hematoporphyrin derivative phototherapy. *J Urol*, 1983; 130: 1090-1094

239. Chang SC, Buonaccorsi G, MacRobert A, Bown SC: Interstitial and transurethral photodynamic therapy of the canine prostate using meso-tetra-(m-hydroxyphenyl)-chlorin. *Int J Cancer*, 1996; 67: 555-562

240. Pantelides ML, Whitehurst C, Moore JV, King TA, Blacklock NJ: Photodynamic therapy for localized prostate cancer: light penetration in the human prostate gland. *J Urol*, 1990; 143: 398-401

241. Mesina JE, Cheong WF, Ahram M, Kessel DH, Onoda JM: Uptake of 5-aminolevulinic acid in different tissues of Copenhagen rats. *Proc Ann Meet Am Assoc Cancer Res*, 1995; 36: A3629

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

tolerance of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1993; 24: 415-419

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

244.Soderdahl DW, Wettlaufer JN, Corn B, Gonella LG: Neoadjuvant hormonal therapy in the management of prostate cancer: a surgical and radiation therapy review. *Techniques in Urology*, 1996; 2(4): 194-206

245.Ueda T, Nakatsu H, Isaka S, Shimazaki J: Neoadjuvant endocrine therapy prior to nerve-sparing radical prostatectomy in patients with stage T2 prostatic cancer. *Jap J Urol*, 1995; 86 (7), 1266-1271

246.Soloway MS, Sharifi R, Wajzman Z, McLeod D, Wood DP Jr, Puras-Baez A: Randomized prospective study comparing radical prostatectomy alone versus radical prostatectomy preceded by androgen blockade in stage B2 (T2bNxM0) prostate cancer. The Lupron Depot Neoadjuvant Prostate Cancer Study Group. *J Urol*, 1995; 154 (2 Pt 1): 424-428

247.Van Poppel H, De Rider D, Elgamal AA, Van de Voorde W, Wwerbrouk P: Neodjuvant hormonal therapy before radical prostatectomy decrease the number of surgical positive margins in stage T2 prostate cancer: interim results of a prospective randomized trial. The Belgian Uro-Oncological Study Group. *J Urol*, 1995; 154 (2 Pt 1), 429-434

248.Maeda O, Meguro N, Saiki S, Kinouchi T, Kuroda M: Preoperative endocrine therapy in patients with locally advanced prostate cancer. *Jap J Clin Oncol*, 1995; 25 (4): 135-139

249.Vailancourt L, Ttu B, Fradet Y, Dupont A, Labrie F: Effect of neodjuvant endocrine therapy (combined androgen blockade) on normal prostate and prostatic carcinoma. A randomized study. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20 (1): 86-93

250.Gomella LG, Liberman SN, Mulholland SG, Petersen RO, Hyslop T, Corn BW: Induction androgen deprivation plus prostatectomy for stage T3 disease: failure to achieve prostate-specific antigen-based freedom from disease status in a phase II trial. *Urology*, 1996; 47 (6): 870-877

251.Soloway MS, Watson R: The role of induction androgen

deprivation prior to radical prostatectomy (Review). *Eur Urol*, 1996; 29 (Suppl 2): 114-118

252. Watson RB, Soloway MS: Neoadjuvant hormonal treatment before radical prostatectomy (review). *Semin Urol Oncol*, 1996; 14 (Suppl 2): 48-55

253. Hugosson J, Abrahamsson PA, Ahlgren G, Aus G, Lundberg S, Schelin S, Schain M, Pedersen K: The risk of malignancy in the surgical margin at radical prostatectomy reduced almost three-fold in patients given neo-adjuvant hormone treatment. *Eur Urol*, 1996; 29 (4): 413-419

254. Tunn UW, Acar O, Goldschmidt AJ: Effects of androgen deprivation prior to radical prostatectomy in 375 patients. *Urologia Internationalis*, 1996; 56 (Suppl 1): 6-12

255. Fradet Y: The role of neoadjuvant androgen deprivation prior to radical prostatectomy (review). *Urol Clin North Am*, 1996; 23 (4): 575-585

256. Polito M, Muzzonigro G, Minardi D, Montironi R: Effects of neoadjuvant androgen deprivation therapy on prostatic cancer. *Eur Urol*, 1996; 30 (Suppl 1): 26-31

257. Lee F, Siders DB, McHugh TA, Solomon MH, Klamerus ML: Long-term follow-up of stages T2-3 prostate cancer pre-treated with androgen ablation therapy prior to radical prostatectomy. *Anticancer Res*, 1997; 17 (3a): 1507-1510

258. Homma Y, Akaza H, Okada K, et al: Preoperative endocrine therapy for clinical stage A2, B2 and C prostate cancer: an interim report on short-term effects. Prostate Cancer Study Group. *Int J Urol*, 1977; 4 (2): 144-151

259. Branstedt S, Busch C, Hellstrom M, Nordin B, Hagman M: Neoadjuvant GnRH therapy and radical prostatectomy: effects on tumourous and benign tissue volumes - a morphometric study. *Urol Res*, 1997; 25(1): 43-47

260. Schulman CC, Wildschutz T, Zlotta Ar: Neoadjuvant hormonal treatment prior to radical prostatectomy: facts and open questions. *Eur Urol*, 1997; 32 (Suppl 3): 41-47

261. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu R, et al: The neoadjuvant hormonal therapy: the canadian experience. *Urology*, 1997; 49 (Suppl 3A): 56-64

262. Tostain J, Versini P, Legon C, Li G, et al: Anatomical and

clinical effects of neoadjuvant hormonal treatment before radical prostatectomy. *Progrès en Urologie*, 1997; 7 (4): 570-578

263. Hachiya T, Kobayashi K, Ichinose T, Ishida H, Okada K: Impact of androgen deprivation prior to radical prostatectomy for T1, T2 prostate cancer on the likelihood of curative surgery. *Jap J Urol*, 1997; 88 (11): 936-944

264. 93° AUA annual meeting – San Diego, California 30 maggio-4 giugno 1998

265. Olsson CA, De Vries GM, Benson MC, Raffo A: The use of RT-PCR for prostatic-specific antigen to predict potential surgical failures before radical prostatectomy. *Molecular staging of prostatic cancer. J Urol*, 1996; 77: 411-417

266. Wood DP, Humpried S, Ingnekar VM: Effects of hormonal therapy on circulating prostate cell. *J Urol*, 1996; 155 (Suppl): 969 Abst

267. Eschwege P, Dumas F, Blanchet P, Le Maire V, Benoit G, Jadin A, et al: Haematogenous dissemination of prostatic epithelial cells during radical prostatectomy. *Lancet*, 1995; 348: 1528-1530

268. Oefelein MG, Kaul K, Herz B, Blum MD, et al: Molecular detection of prostate epithelial cells from the surgical field and peripheral circulation during radical prostatectomy. *J Urol*, 1995; 155:238-242

269. Su SI, Heston WD, Perroti M, Cookson MS, Stroumbakis N, et al: Evaluating neoadjuvant therapy effectiveness on systemic disease: use of a prostatic-specific membrane reverse transcription polymerase chain reaction. *Urology*, 1997;49(3A Suppl): 95-101

270. D'Amico AV, Chang E, Garnik M, Kantoff P, Jiroutek M, Tempny CM: Assessment of prostatic cancer volume using endorectal coil magnetic resonance imaging: a new predictor of tumor response to neoadjuvant androgen suppression therapy. *Urology*, 1998; 51 (2): 287-292

271. Zelefsky MJ, Leibel SA, Burman CM., Kutcher GJ, et al: Neoadjuvant hormonal therapy improves the therapeutic ratio in patients with bulky prostatic cancer treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29 (4): 755-761

272. Pilepich MV, Krall J, al-Sarraf MJ, Roach III M., Doggett LS, et al: A phase III trial of androgen suppression before and during radiation therapy for locally advanced prostatic carcinoma: a preliminary report of RTOG protocol 86-10. *J Clin Oncol*, 1993; 12: 229 Abst

273. Pilepich MV, Krall JM, al-Sarraf M., Jhn MJ, Doggett RL, et al: Androgen deprivation with radiation therapy compared with radiation therapy alone for locally advanced prostatic carcinoma: a randomized comparative trial of the Radiation Therapy Oncology Group. *Urology*, 1995; 45 (4): 616-623

274. Pilepich MV, Buzydlowsky JW, John MJ, Ruin P, et al: Phase II trial of hormonal cytoreduction with megestrol and diethylstilbestrol in conjunction with radiotherapy for carcinoma of the prostate: outcome results of RTOG 83-07. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32 (1): 175-180

275. Forman JD, Kumar S, Hass G, Montie J, Porter AT, Mesina CF: Neoadjuvant hormonal downsizing of the prostate: effects on the volume of normal tissue irradiation. *Cancer Invest*, 1995; 13 (1): 8-15

276. Eulau SM, Corn BW: Combination of hormones and local therapies in locally advanced prostate carcinoma. *Oncology*, 1996; 10 (8): 1193-1202, discussion 1207-1214

277. Takada C, Ito K, Nishi J, Yamamoto T, et al: External radiation therapy of prostatic carcinoma and its relationship to hormonal therapy. *Radiat Med*, 1995; 13 (6): 297-300

278. D'Amico AV: What is the optimal patient selection for combined androgen ablative and radiation therapy? The role of combined modality staging. *Haematol Oncol Clin North Am*, 1996; 10 (3): 643-651

279. Dearnaley DP, Shearer RJ, Ellingham L, Gadd J, Howich A: Basic principles and initial results of adjuvant hormone therapy and irradiation of prostatic carcinoma. *Schweizerische Rundschau fur Medizin Praxis*, 1997; 86 (48): 1895-1901

280. Cellini N, Nuzzi S, Morganti AG, Balducci M, et al: Neoadjuvant combined therapy and radiotherapy with external beam irradiation in prostatic carcinoma. *Radiol Med*, 1997; 93 (4): 446-450

281. Roach M 3rd: Neoadjuvant therapy prior to radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Eur Urol*, 1997; 32 (Suppl 3): 48-54

282. Yang Fe, Chen GTY, Ray P: The potential for normal tissue dose reduction with neoadjuvant hormonal therapy in conformal treatment planning for stage C prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 33: 1009-1017

283. Zelefsky MJ, Harrison A: Neoadjuvant androgen ablation prior to radiotherapy for prostate cancer: reducing the potential morbidity of therapy. *Urology*, 1997; 49 (3A Suppl): 38-45

284. Zietman AL, Prince EA, Nakfoor BM, Shipley WU:

Neoadjuvant androgen suppression with radiation in the management of locally advanced adenocarcinoma of the prostate: experimental and clinical results. *Urology*, 1997; 49 (3A Suppl): 74-83

285.Litwin MS, Smith RB, Thind A, Reccius N, Blanco-Yarosh M, deKernion JB: Cost-efficient radical prostatectomy with a clinical care path. *J Urol* 1996; 155:989-993.

286.Mushinski M: Average Charges for a Radical Prostatectomy and a Transurethral Resection of the Prostate (TURP): Geographic Variations, 1994. *Oncology* 1996;10 (8): 1162-1179

287.Chamberlain J, Melia J, Moss S, Brown J: Report prepared for the Health Technology Assessment Panel of the NHS Executive on the diagnosis, management, treatment and costs of prostate cancer. *Br J Urol* 1997; 79 (Suppl 3): 1-32.

288.Koch MO, Smith JS, Hodge EM, Brandell RA: Prospective development of a cost efficient programme for radical retropubic prostatectomy. *Urology* 1994;44:311-318.

289.Koch MO, Smith JA: Clinical outcomes associated with the implementation of a cost-efficient programme for radical retropubic prostatectomy. *Br J Urol* 1995; 76:28-33.

290.Klein EA, Grass JA, Calabrese DA, Kay RA, Sargeant W, O'Hara JF: Maintaining quality of care and patient satisfaction with radical prostatectomy in the era of cost containment. *Urology* 1996; 48 (2): 269-276.

291.Kramolowsky EV, Wood NL, Rollins KL, Glasheen WP, Kinloch Nelson CM: The role of the physician in effecting change in hospital charge for radical prostatectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180 (5): 513-518.

292.Litwin MS, Pasta DJ, Stoddard ML, Henning JM, Carroll PR: Epidemiological trends and financial outcomes in radical prostatectomy among Medicare beneficiaries, 1991 to 1993. *J Urol* 1998; 160(2):445-448.

293.Battaglia G, Borgonovi E, Brugnoli M: Financial analysis of the activities of the Hadrontherapy Centre. In: *The Tera Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy*, Amaldi U e Silari M Eds, 2a ed, vol II, Fondazione TERA Novara, 1995;533-545

294.Hanks GE, Dunlap K: A comparison of the cost of various treatment methods for early cancer of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1986;12:1879-1881

295.Gademann G: Cost-benefit considerations of hadrontherapy.

In: Advances in Hadrontherapy, Amaldi U, Larsson B e Lemoigne Y Eds, Elsevier 1997:55-62

296.Perez CA, Michalski J, Ballard S, Drzymala R, Kobeissi BJ, Lockett MA, Wasserman TH: Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997; 39(4): 875-883

297.Richie P, et al: Treatment of localized prostate cancer: difficult choices in the land of plenty. Cont Urol, 1998; Dec: 26-47

5. APPENDICE A

Questionari

Risposte pervenute

- 1.API Pierluigi
Ospedale S. Anna, **Radioterapia**, Ferrara. 27-7-98 / Emilia R.
- 2.ORSATTI Marco e VITALE Vito
IST, **Radioterapia**, Genova. 27-7-98 / Liguria
- 3.ANONIMO
= 28-7-98
- 4.PERRECA Carmine
Ospedale A. Rummo, **Urologia**, Benevento. 30-7-98 / Campania
- 5.MONTANARI Francesco
Ospedale S. Maria delle Croci, **Urologia**, Ravenna. 31-7-98 / Emilia R.
- 6.CATALANO Giuseppe
Polinclinico S. Giorgio, **Urologia**, Pordenone. 31-7-98 / Friuli V.G.
- 7.ANONIMO
= 3-8-98
- 8.MARTINI Ettore
Ospedale Civile, **Urologia**, L'Aquila. 3-8-98 / Abruzzo
- 9.FRANCHINI Pietro
Polinclinico S. Matteo, **Radioterapia**, Pavia. 3-8-98 / Lombardia
- 1.ANONIMO
= 3-8-98
- 11.ZUMBO Giuseppe
Ospedale Civile, **Urologia**, Gioia Tauro (RC) 3-8-98 / Calabria
- 12.SEPE Giuseppe
Clinica Malzoni, **Urologia**, Avellino. 4-8-98 / Campania
- 13.DAL FIOR Sandro
Ospedale Civile, **Radioterapia**, Belluno. 4-8-98 / Veneto
- 14.CATUOGNO Costanzo
Ospedale G. Jazzolino, **Urologia**, Vibovalentia. 4-8-98 / Calabria
- 15.BUONO Girolamo
Ospedale Infermi, **Urologia**, Rimini. 5-8-98 / Emilia R.
- 16.HURLE Rodolfo
Cliniche Gavazzeni, **Urologia**, Bergamo. 6-8-98 / Lombardia
- 17.MAGNO Lorenzo
Spedali Civili, **Radioterapia**, Brescia. 6-8-98 / Lombardia
- 18.ANONIMO
= 6-8-98
- 19.PEZZETTA Valdi
Ospedale Civile, **Urologia**, Tolmezzo. 6-8-98 / Friuli V.G.
- 20.ANONIMO
= 7-8-98
- 21.GUAZZIERI Stefano
Ospedale Civile, **Urologia**, Belluno. 7-8-98 / Veneto
- 22.VAVASSORI Ivano
Cliniche Gavazzeni, **Urologia**, Bergamo. 7-8-98 / Lombardia
- 23.MOLOM Angelo
Ospedale S. Cuore, **Urologia**, Negrar (VR). 7-8-98 / Veneto
- 24.PORTOGHESE Filippo
Ospedale Miulli, **Urologia**, Acquaviva delle Fonti. 10-8-98 / Puglia
- 25.VILLA Sergio
Ist. Naz. per lo studio e la cura dei tumori, **Radioterapia**, Milano. 11-8-98 / Lombardia

26. CORTESI Enrico 11-8-98 / Lazio
Univ. La Sapienza, **Oncologia**, Roma.
27. CARUSO Giacomo M. 12-8-98/ Lombardia
Ospedale Morelli, **Urologia**, Sondalo.
28. ACANFORA Ferdinando 13-8-98 / Piemonte
Ospedale S. Andrea, **Urologia**, Vercelli.
29. STIGLIANI Vito 17-8-98/ Basilicata
Ospedale S. Carlo, **Urologia**, Potenza.
30. VASSALLO Fiorentino 17-8-98/ Basilicata
Ospedale S. Carlo, **Urologia**, Potenza.
31. ANONIMO 17-8-98
=
32. DE PAULA Ugo 17-8-98/ Lazio
Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli **Radioterapia**, Roma.
33. ZURLO Alfredo 17-8-98/ Lazio
Università Tor Vergata, **Radioterapia**, Roma.
34. RONDONI Marcello 17-8-98/ Lazio
Ospedale Parodi Delfino, **Urologia**, Colferro (Roma).
35. PIEDIFERRO Guido 21-8-98/ Campania
Ospedale S. Leonardo, **Urologia**, C/di Stabia.
36. CASTAGNETTI Giovanni 21-8-98/ Emilia R.
Azienda USL, **Urologia**, Modena
37. BOCCAFOSCHI Carmelo 21-8-98/ Piemonte
Ospedale Civile, **Urologia**, Alessandria.
38. CARLO Daniele 25-8-98/ Emilia R.
Azienda Osp. S. Anna, **Urologia**, Ferrara
39. DE CARLI Piero 25-8-98/ Lazio
Ist. Regina Elena, **Urologia**, Roma
40. BIANCHI Achille 25-8-98/ Lombardia
Ospedale Civile, **Urologia**, Rho
41. ARCANGELI Giorgio 25-8-98/ Lazio
Ist. Regina Elena, **Radioterapia**, Roma.
42. GASTALDI Emilio 27-8-98/ Liguria
Az. Osp. Villa Scassi, **Urologia**, Genova.
43. LENTINI Massimo 27-8-98/ Lazio
Ospedale S. Camillo, **Urologia**, Roma.
44. BOLNER Andrea 27-8-98/ Trentino
Az. Provinciale per i Servizi, Trento
45. CASADEI Romano 27-8-98/ Marche
U.S.L. 3, **Urologia**, Pesaro
46. PIZZI Gianbepi 27-8-98/ Veneto
Az. USL Veneziana, **Radioterapia**, Mestre
47. BRANCATO Tommaso 27-8-98/ Lazio
Ospedale S. Eugenio, **Urologia**, Roma.
48. GRECO Carlo 28-8-98/ Sicilia
REM, **Radioterapia**, Catania
49. COCIMANO Vito 28-8-98/ Piemonte
Ospedale Mauriziano, **Urologia**, Lanzo T.se.
50. RAGUSO Salvatore 28-8-98/ Puglia
Ospedale Civile, **Urologia**, Campi Salentina (LE)
51. BRAUSI Maurizio 31-8-98/ Lombardia
Ist. S. Raffaele, **Urologia**, Milano
52. PUPPO Paolo 31-8-98 / Liguria
Ospedale Galliera, **Urologia**, Genova
53. FRANCESCHETTI GianPaolo 31-8-98 / Lombardia
Ospedale Civile, **Urologia**, Voghera.

54. GRAZIOTTI PierPaolo 31-8-98/ Lombardia
Ist. Humanitas, **Urologia**, Rozzano.
55. BARTOLOTTA Giovanni 31-8-98 / Sicilia
Casa di Cura Russo, **Urologia**, Catania.
56. DE COBELLI Ottavio 31-8-98 / Lombardia
Ist. Europeo di Oncologia, **Urologia**, Milano.
57. ANONIMO 31-8-98
=
58. ANONIMO 31-8-98
=
59. REGGIANO Alberto 31-8-98 / Emilia R.
Osp. S. Orsola Malpighi, **Urologia**, Bologna.
60. GIANNINI Massimo 31-8-98 / Emilia R.
Osp. S. Maria delle Croci, **Radioterapia**, Ravenna.
61. DIMITRI Mauro 1-9-98 / Lazio
American Hospital, **Urologia**, Roma.
62. CECCHI Massimo 1-9-98 / Toscana
Osp. S. Chiara, **Urologia**, Pisa.
63. VIGGIANI Fabrizio 2-9-98 / Toscana
Osp. Misericordia, **Urologia**, Grosseto.
64. AMICASTI Maurizio 2-9-98 / Trentino
Osp. Civ., **Radioterapia**, Trento
65. MINOCCI Danilo 2-9-98 / Piemonte
Osp. Maggiore della Carità, **Urologia**, Novara.
66. PUTTI Francesco 3-9-98 / Lazio
Urologia, Roma
67. DELLA MORTE Ennio 3-9-98 / Lombardia
Osp. Civ., **Urologia**, Desio.
68. VALDAGNI Riccardo 3-9-98 / Lombardia
Poliambulatorio S. Pio X, **Radioterapia**, Milano.
69. VALTORTA Adelio 4-9-98 / Lombardia
Osp. Civ., **Urologia**, Carate B.
70. SANTODIROCCO M. 4-9-98 / Puglia
Casa Sollievo della Sofferenza, **Urologia**, S. Giovanni Rotondo
71. MASTRANGELI Bruno 4-9-98 / Lazio
Osp. Cristo Re, **Urologia**, Roma.
72. GUAITOLI Paolo 4-9-98 / Friuli VG.
Osp. Civ., **Urologia**, Gorizia.
73. CAVAZZANA Andrea 7-9-98 / Veneto
Osp. P. Cosma, **Urologia**, Camposampiero (PD).
74. TUCCI Giacomo 7-9-98 / Marche
Osp. Murri, **Urologia**, Fermo.
75. CURTO Gaetano 7-9-98 / Sicilia
Osp. Civ., **Urologia**, Sciacca
76. ABBOLITO Antonino 8-9-98 / Lazio
Osp. Civ., **Urologia**, Frascati
77. UCCIERO Giuseppe 8-9-98 / Campania
Clinica S. Anna, **Urologia**, Caserta
78. FINI Massimo 9-9-98 / Emilia R.
Osp. Nuovo, **Urologia**, Imola.
79. BOSIO Manrico 9-9-98 / Toscana
Osp. Civ., **Radioterapia**, Livorno.
80. DI SABATO Giuseppe 10-9-98 / Basilicata
Osp. Civ., **Urologia**, Matera
81. DEL BOCA Carlo 10-9-98 / Lombardia
Osp. Civ., **Urologia**, Lodi.

- 110.MUTO Giovanni 21-9-98 / Piemonte
Osp. S. Giovanni Bosco, **Urologia**, Torino.
- 111.RACITI Giovanni 21-9-98 / Sicilia
Osp. S. Luigi, **Urologia**, Catania
- 112.BIANCHI GianPaolo 23-9-98 / Friuli
Osp. Cattinara, **Urologia**, Trieste.
- 113.TRINCHIERI Alberto 23-9-98/ Lombardia
Osp. Maggiore, **Urologia**, Milano
- 114.MANGIAROTTI Barbara 23-9-98/ Lombardia
Osp. Maggiore, **Urologia**, Milano
- 115.DEL NERO Alberto 23-9-98/ Lombardia
Osp. Maggiore, **Urologia**, Milano
- 116.BERTE' Rolando 28-9-98 / Friuli
Osp. Civ., **Urologia**, Gorizia.
- 117.MAZZA Giorgio 28-9-98 / Friuli
Osp. Civ., **Urologia**, Gorizia
- 118.TANASI Sebastiano 29-9-98 / Sicilia
Casa di Cura S. Lucia, **Urologia**, Siracusa.
- 119.ANONIMO 29-9-98
=
- 120.ANSELMO Giuseppe 30-9-98 / Veneto
Osp. Cà Foncello, **Urologia**, Treviso.
- 121.FANDELLA Andrea 30-9-98 / Veneto
Osp. Cà Foncello, **Urologia**, Treviso.
- 122.OSPCIVDI LATINA 2-10-98 / Lazio
Osp. Civ., **Urologia**, Latina
- 123.ROBLES Arcangelo 5-10-98 / Lazio
Osp. Civ., **Urologia**, Frosinone

Questionario inviato

2° CAPITOLO: “Sorveglianza senza trattamento”

1. Utilizzi nella pratica clinica un atteggiamento di vigile attesa nei casi di carcinoma prostatico localizzato?

- Sì 55 [44%]
- No 64 [51,2%]

2. • Se sì, tale atteggiamento è legato a: (sono previste risposte multiple)

a) Aspettativa di vita

- Sì 49 [39,2%]
- < 5 anni 33 [26,4%]

- <10 anni 11 [8,8%]

- No 3 [2,4%]

b) Grado di differenziazione del tumore

- Sì 46 [36,8%]
- No 3 [2,4%]

c) Valore di PSA

- Sì 39 [31,2%]
- <10 ng/ml 34 [27,2%]
- <20 ng/ml 2 [1,6%]
- No 10 [8%]

• Se no, perché? (sono previste risposte multiple)

a) Attesa da parte del paziente di una terapia

- Sì 36 [28,8%]
- No 10 [8%]

b) Timore che il paziente si rivolga ad altri

- Sì 8 [6,4%]
- No 26 [20,8%]

c) Letteratura non convincente

- Sì 43 [34,4%]
- No 6 [4,8%]

3. Un atteggiamento di vigile attesa per un carcinoma prostatico clinicamente localizzato è maggiormente indicato quando la diagnosi di neoplasia è stata eseguita mediante:

- Esame istologico dopo intervento per iperplasia benigna 58 [46,4%]
- Biopsia a random per elevazione del PSA 9 [7,2%]
- Biopsia prostatica su lesione palpabile alla E.R. 0 [0%]
- Indipendentemente dalle modalità diagnostiche 30 [24%]

4. Nel caso di pazienti con carcinoma prostatico clinicamente localizzato, in trattamento di vigile attesa, è preferibile per identificare la progressione locale utilizzare: (sono previste risposte multiple)

- La sintomatologia clinica 25 [20%]
- Il PSA 102 [81,6%]
- L'esplorazione rettale 65 [52%]
- L'ecografia prostatica 49 [39,2%]
- La T.C. dello scavo pelvico 7 [5,6%]

5. Ogni quanto valutare il paziente in trattamento di vigile attesa per carcinoma prostatico clinicamente localizzato?

- Ogni 3 mesi 46 [36,8%]
- Ogni 6 mesi 57 [45,6%]
- Ogni 12 mesi 1 [0,8%]

6. Nel caso di paziente con carcinoma prostatico clinicamente localizzato in trattamento di vigile attesa quando è indicato eseguire una scintigrafia ossea total-body?

- Ogni 6 mesi 3 [2,4 %]
- Trend e aumento del valore di PSA 41 [32,8%]
- Per valori di PSA > a 20 ng/ml 19 [15,2 %]
- Per la comparsa di sintomatologia clinica 18 [14,4%]
- Ogni 12 mesi 7 [5,6%]
- Mai 7 [5,6%]

7. Nel caso di un paziente di 75 anni con carcinoma prostatico clinicamente localizzato, in trattamento di vigile attesa, alla comparsa di sintomatologia ostruttiva cervicouretrale è preferibile: (sono previste risposte multiple)

- Iniziare il trattamento ormonale 66 [52,8%]
- Eseguire una prostatectomia radicale 14 [11,2%]
- Eseguire una resezione transuretrale della prostata 54 [43,2%]
- Iniziare una terapia con alfa-litici 15 [12%]
- Eseguire un trattamento radioterapico 23 [18,4%]

3° CAPITOLO: “Trattamento ormonale”

1. Nel carcinoma localizzato utilizzi un trattamento ormonale?
 Sì 77 [61,6%]
 No 40 [32%]

2. Se sì, quando?
 In attesa del trattamento definitivo 66 [52,8%]
 Come terapia esclusiva 10 [8%]

3. Perché?
 Attesa/ansia del paziente 8 [6,4%]
 Possibile riduzione del volume prostatico 21 [16,8%]
 Comunque “controllo” la malattia 27 [21,6%]
 Maggiore sicurezza per l’intervento 7 [5,6%]
 Precocità del trattamento 2 [1,6%]
 Paziente disurico 1 [0,8%]

4. Se sì, prescrivi:
 Antiandrogeno (antagonista periferico) 2 [1,6%]
 LH-RH 21 [16,8%]
 Blocco androgenico completo 59 [47,2%]
 Finasteride 0 [0%]
 Altro 0 [0%]

5. Quale strategia terapeutica utilizzi?
 Intermittente 13 [10,4%]
 Continuativa 66 [52,8%]

6. Per quale motivo decidi di prescrivere un’ormonoterapia?
(previste risposte multiple)
 Richiesta/rifiuto del paziente 27 [21,6%]
 Morbidità concomitanti 22 [17,6%]
 Attesa di vita 40 [32%]
 Risultati migliori 28 [22,4%]
 Migliore tolleranza psico/fisica 8 [6,4%]
 Difficoltà gestionali 14 [11,2%]
 Disuria 10 [8%]
 Ostruzione cervico rettale 14 [11,2%]

7. Prescrivi di routine anche l'ormonoterapia insieme a un trattamento definitivo (prostatectomia radicale o radioterapia che sia)?
- | | |
|--------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 42 [33,6%] |
| <input type="radio"/> No | 64 [51,2%] |
8. Se sì, quanto a lungo?
- | | |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Per la sola durata del trattamento (in caso di radioterapia) | 17 [13,6%] |
| <input type="radio"/> Fino a 6 mesi dopo | 10 [8%] |
| <input type="radio"/> Fino a 12 mesi dopo | 1 [0,8%] |
| <input type="radio"/> Per sempre | 3 [2,4%] |
| <input type="radio"/> Fino alla normalizzazione del PSA | 10 [8%] |

4° CAPITOLO: "Trattamento chirurgico con intento radicale"

1. Un paziente di oltre 70 anni, in buone condizioni generali, con tumore clinicamente confinato, è candidabile a prostatectomia radicale?
- | | |
|--------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 91 [72,8%] |
| <input type="radio"/> No | 14 [11,2%] |
2. Nella definizione dello stadio di malattia, in vista di un possibile intervento chirurgico radicale, ritieni necessario:
- | | Sì | No |
|--------------------------------------|-------------|------------|
| a) Esplorazione rettale | 104 [83,2%] | 2 [1,6%] |
| b) PSA | 103 [82,4%] | 2 [1,6%] |
| c) Ecografia prostatica transrettale | 100 [80%] | 2 [1,6%] |
| d) Scintigrafia ossea | 71 [56,8%] | 19 [15,2%] |
| e) TC pelvica | 38 [30,4%] | 44 [35,2%] |
3. Utilizzi abitualmente i nomogrammi proposti dalla Letteratura (associazione di grado istologico, PSA, stadio clinico) prima di proporre un intervento chirurgico?
- | | |
|--------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 64 [51,2%] |
| <input type="radio"/> No | 42 [33,6%] |

4. Esiste un valore di PSA oltre il quale non è proponibile la prostatectomia radicale?
- | | |
|---------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì, > 20 ng/ml | 15 [12%] |
| <input type="radio"/> Sì, > 50 ng/ml | 34 [27,2%] |
| <input type="radio"/> Sì, > 100 ng/ml | 31 [24,8%] |
| <input type="radio"/> No | 23 [18,4%] |
5. Quale tecnica chirurgica in termini di approccio ritieni più idonea?
- | | |
|--------------------------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Prostatectomia radicale retropubica (PRR) | 92 [73,6%] |
| <input type="radio"/> Prostatectomia radicale perineale (PRP) | 4 [3,2%] |
| <input type="radio"/> Prostatectomia radicale taranscoccigea (PRT) | 0 [0%] |
6. Che intervento esegui nella tua pratica clinica?
- | | |
|---------------------------|------------|
| <input type="radio"/> PRR | 88 [70,4%] |
| <input type="radio"/> PRP | 3 [2,4%] |
| <input type="radio"/> PRT | 0 [0%] |
7. Esegui la linfadenectomia pelvica?
- | | |
|-------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sempre | 76 [60,8%] |
| <input type="radio"/> Qualche volta | 17 [13,6%] |
| <input type="radio"/> Mai | 0 [0%] |
8. Se esegui la linfadenectomia, utilizzi l'esame istologico estemporaneo dei linfonodi?
- | | |
|--------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 45 [36%] |
| <input type="radio"/> No | 29 [23,2%] |
| <input type="radio"/> Talvolta | 19 [15,2%] |
9. In un tumore clinicamente localizzato va sempre e comunque tentato un intervento "nerve-sparing" (in paziente chiaramente potente pre chirurgia)?
- | | |
|-------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 42 [33,6%] |
| <input type="radio"/> No | 7 [5,6%] |
| <input type="radio"/> Dipende | 51 [40,8%] |
10. Quali sono i parametri su cui affidare la scelta di una chirurgia "nerve-sparing"?
(Sono previste risposte multiple)
- | | |
|------------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Stato psicofisico del paziente | 44 [35,2%] |
| <input type="radio"/> PSA preoperatorio | 40 [32%] |
| <input type="radio"/> Situazione intraoperatoria | 73 [58,4%] |

- Stadio clinico preoperatorio 49 [39,2%]
- Grado istologico 46 [36,8%]

11. Esegui sistematicamente l'esame istologico estemporaneo dei margini di dissezione chirurgica qualora tu decida per un intervento "nerve-sparing"?
- Sì 29 [23,2%]
 - No 62 [49,6%]

5° CAPITOLO: "Trattamento radiante"

1. Quale comportamento osserveresti di fronte a un ca.prostatico T2a Gleason Score 3+2 PSA 25 ng/ml in paziente di anni 70? (s o n o previste risposte multiple)
- Chirurgia 76 [60,8%]
 - Blocco androgenico 43 [34,4%]
 - Radioterapia 65 [52,8%]
 - Vigile attesa 2 [1,6%]
2. Proporresti un trattamento radiante con intento definitivo in un paziente con T1 Gleason Score 8?
- Sì 71 [56,8%]
 - No 46 [36,8%]
3. Dopo radioterapia definitiva di un T2 con PSA pretrattamento $> 4 \leq 10$ ng/ml, il PSA a 2 anni ritieni auspicabile che raggiunga valori:
- Indosabili 16 [12,8%]
 - < 1 ng/ml 68 [54,4%]
 - < 4 ng/ml 33 [26,4%]
4. Quale valore di PSA totale ritieni indice di ripresa di malattia dopo radioterapia definitiva di un carcinoma prostatico clinicamente localizzato?
- Risalita > 1 ng/ml oltre nadir 16 [12,8%]
 - 2 salite successive di PSA dopo il nadir, indipendentemente dal valore assoluto 67 [53,6%]
 - > 4 ng/ml a 2 anni 25 [20%]
 - > 1 ng/ml a 2 o più anni 5 [4%]
 - Non lo utilizzo 1 [0,8%]

5. Nel caso decidessi di sottoporre a biopsia prostatica un paziente sottoposto a radioterapia definitiva per T2 con PSA pretrattamento uguale a 10 ng/ml e prostirradiazione uguale a 4 ng/ml, quando la faresti?
- | | |
|---------------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> 12 mesi dopo radioterapia | 32 [25,6%] |
| <input type="radio"/> 18 mesi dopo radioterapia | 23 [18,4%] |
| <input type="radio"/> 24 mesi dopo radioterapia | 13 [10,4%] |
| <input type="radio"/> In ogni caso non farei la biopsia | 47 [37,6%] |
6. Ritieni vi sia un'età oltre la quale NON sussista più l'indicazione ad un trattamento radiante definitivo del carcinoma prostatico localizzato?
- | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <input type="radio"/> Sì, > 65 anni | 1 [0,8%] |
| <input type="radio"/> Sì, > 70 anni | 1 [0,8%] |
| <input type="radio"/> Sì, > 75 anni | 20 [16%] |
| <input type="radio"/> No, considero l'età biologica del paziente, non quella anagrafica | 95 [76%] |

PER I RADIOTERAPISTI

(A DESTRA I VALORI CALCOLATI SUI 26 RADIOTERAPISTI)

7. Quali tra i seguenti accorgimenti utilizzi routinariamente in fase di preparazione del trattamento radiante definitivo del carcinoma prostatico clinicamente localizzato? (sono previste risposte multiple)
- | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| <input type="radio"/> Sistemi di immobilizzazione del paziente | 20 [16%] | 20 [76,9%] |
| <input type="radio"/> Sistemi di compressione-spostamento dei visceri addominali | 10 [8%] | 10 [38,4%] |
| <input type="radio"/> Uretrografia retrograda per l'individuazione dell'apice prostatico | 19 [15,2%] | 19 [73,0%] |
| <input type="radio"/> Schermatura dei genitali | 4 [3,2%] | 4 [15,3%] |
| <input type="radio"/> Nessuno dei precedenti | 6 [4,8%] | 6 [23,0%] |
8. Quali tra i seguenti livelli di dose (al punto ICRU-50) impieghi nel trattamento radiante definitivo del carcinoma prostatico clinicamente localizzato?
- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| <input type="radio"/> 60 Gy | 0 [0%] | 0 [0%] |
| <input type="radio"/> 65 Gy | 0 [0%] | 0 [0%] |
| <input type="radio"/> 70 Gy o più | 21 [16,8%] | 21 [80,7%] |
| <input type="radio"/> Dipende dall'età e dalla patologia collaterale del paziente | 0 [0%] | 0 [0%] |
| <input type="radio"/> Dipende dalla classe T della neoplasia | 8 [6,4%] | 8 [30,7%] |

9. Quale energia utilizzi nel trattamento radiante definitivo del carcinoma prostatico clinicamente localizzato? (sono previste risposte multiple)
- | | | |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| <input type="radio"/> Fotoni X da almeno 6-10 MV | 32 [25,6%] | 32 [123%] |
| <input type="radio"/> Fotoni del Cobalto o fotoni X indifferentemente | 0 [0%] | 0 [0%] |
| <input type="radio"/> Dipende dallo spessore corporeo del paziente | 3 [2,4%] | 3 [11,5%] |
| <input type="radio"/> Decide il fisico | 2 [1,6%] | 2 [7,69%] |
10. Nella tua pratica clinica quotidiana (RT definitiva del ca.prostatico clinicamente localizzato, T1-T2):
- | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|
| <input type="radio"/> Non irradi mai i linfonodi pelvici | 10 [8%] | 10 [38,4%] |
| <input type="radio"/> Irradi sempre i linfonodi pelvici | 1 [0,8%] | 1 [3,84%] |
| <input type="radio"/> Irradi sempre i linfonodi pelvici ma solo nei T2 | 0 [0%] | 0 [0%] |
| <input type="radio"/> Basi la decisione di irradiare o meno lo scavo pelvico sulla valutazione del rischio di coinvolgimento dei linfonodi pelvici (tramite i nomogrammi consigliati dalla Letteratura) | [17,6%] | 22 [84,6%] |
11. Nella tua pratica clinica quotidiana (RT definitiva del ca.prostatico clinicamente localizzato, T1-T2):
- | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| <input type="radio"/> Non irradi mai le vescicole seminali | 2 [1,6%] | 2 [7,69%] |
| <input type="radio"/> Irradi sempre le vescicole seminali ma solo nei T2 | 9 [7,2%] | 9 [34,6%] |
| <input type="radio"/> Basi la decisione di irradiare le vescicole seminali sulla valutazione del rischio di coinvolgimento delle stesse (tramite i nomogrammi consigliati dalla Letteratura) | 18 [14,4%] | 18 [69,2%] |
| <input type="radio"/> Dipende dalla sede del tumore | 1 [0,8%] | 1 [3,84%] |
12. Nella tua pratica clinica quotidiana una eventuale ormonoterapia neo-adiuvante modifica la prescrizione di dose al PTV?
- | | | |
|--------------------------|----------|-----------|
| <input type="radio"/> Sì | 2 [1,6%] | 2 [7,69%] |
| <input type="radio"/> No | 30 [24%] | 30 [115%] |
13. Nella tua pratica clinica quotidiana il valore di PSA alla diagnosi e/o Gleason Score bioptico modificano la prescrizione di
- | | | | |
|----------------|--------------------------|------------|------------|
| a) Dose al PTV | <input type="radio"/> Sì | 15 [12%] | 15 [57,6%] |
| | <input type="radio"/> No | 16 [12,8%] | 16 [61,5%] |

b) Volume (PTV)	<input type="radio"/> Sì	26 [20,8%]	26 [100%]
	<input type="radio"/> No	7 [5,6%]	7 [26,9%]

6° CAPITOLO: “Metodiche alternative”

- Utilizzi trattamenti alternativi per il carcinoma prostatico localizzato?

<input type="radio"/> Sì	6 [4,8%]
<input type="radio"/> No	105 [84%]

- Fra i trattamenti alternativi del carcinoma prostatico quali conosci?

<input type="radio"/> Crioterapia	30[24%]
<input type="radio"/> HIFU	5 [4%]
<input type="radio"/> Laserterapia e fotochemioterapia	4 [3,2%]
<input type="radio"/> Terapia con radiofrequenze	6 [4,8%]
<input type="radio"/> MDB	3 [2,4%]

- Ritieni che le tecniche interstiziali non radianti possano avere un ruolo nel trattamento del CaP localizzato?

<input type="radio"/> Sì	7 [5,6%]
<input type="radio"/> No	47 [37,6%]
<input type="radio"/> Talvolta	0 [0%]

- Quali sono le indicazioni per le metodiche alternative per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato?

<input type="radio"/> Elevato rischio chirurgico	35 [28%]
<input type="radio"/> Età superiore a 70 anni	3 [2,4%]
<input type="radio"/> Come neoadiuvante per la prostatectomia	1 [0,8%]
<input type="radio"/> Fallimento del trattamento di radioterapia	18 [14,4%]

- Quali ritieni potrebbero essere i vantaggi delle terapie alternative?

<input type="radio"/> Maggiore radicalità oncologica rispetto ai trattamenti tradizionali	0 [0%]
<input type="radio"/> Riduzione della morbidità	17 [13,6%]
<input type="radio"/> Riduzione dell’invasività del trattamento	23 [18,4%]
<input type="radio"/> Nessuno	34 [27,2%]

6. Utilizzi:
- Crioterapia 2 [1,6%]
 - HIFU 0 [0%]
 - Laserterapia e fotochemioterapia 0 [0%]
 - Terapia con radiofrequenze 4 [3,2%]
 - MDB 3 [2,4%]
 - Nessuna 71 [56,8%]

7° CAPITOLO: “Trattamenti combinati”

1. Utilizzi la terapia neoadiuvante prima di una prostatectomia radicale per carcinoma prostatico in stadio localizzato?
- Sempre 26 [20,8%]
 - Mai 37 [29,6%]
 - In base ai fattori prognostici 36 [28,8%]
2. Utilizzi la terapia neoadiuvante prima di un trattamento radioterapico definitivo per carcinoma prostatico in stadio localizzato?
- Sempre 36 [28,8%]
 - Mai 32 [25,6%]
 - In base ai fattori prognostici 44 [35,2%]
3. In caso di risposta affermativa, che tipo di terapia neoadiuvante utilizzi più frequentemente?
- Il blocco androgenico totale 77 [61,6%]
 - Gli agonisti del GnRH 11 [52,8%]
 - Gli antiandrogeni 1 [8,8%]
4. Per che periodo di tempo utilizzi la terapia neoadiuvante?
- Tre mesi 73 [58,4%]
 - Sei mesi 5 [4%]
 - Altro 11 [8,8%]
5. Dopo una prostatectomia radicale, quando utilizzi la terapia adiuvante? (sono previste risposte multiple)
- In caso di T patologico avanzato 58 [46,4%]
 - In caso di positività linfonodale 74 [59,2%]
 - In caso di mancato azzeramento del PSA 81 [64,8%]
 - Sempre 4 [3,2%]
 - Mai 0 [0%]

6. Se decidi di utilizzare una terapia adiuvante dopo la prostatectomia radicale, scegli:
- | | |
|-------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> La terapia ormonale | 34 [27,2%] |
| <input type="radio"/> La radioterapia | 31 [24,8%] |
| <input type="radio"/> Entrambe | 40 [32%] |
7. Quando utilizzi la RT adiuvante dopo prostatectomia radicale?
(sono previste risposte multiple)
- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Persistenza del PSA | 43 [34,4%] |
| <input type="radio"/> Positività dei margini chirurgici | 84 [67,2%] |
| <input type="radio"/> Infiltrazione delle vescicole seminali | 60 [48%] |
| <input type="radio"/> Estensione extracapsulare della neoplasia | 80 [64%] |
| <input type="radio"/> Positività linfonodale | 23 [18,4%] |
| <input type="radio"/> Gleason score patologico più elevato di quello iniziale | 1 [0,8%] |
8. Quando usi l'ormonoterapia adiuvante dopo prostatectomia radicale?
(sono previste risposte multiple)
- | | |
|-------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Persistenza del PSA | 67 [53,6%] |
| <input type="radio"/> Positività dei margini chirurgici | 30 [24%] |
| <input type="radio"/> Infiltrazione delle vescicole seminali | 29 [23,2%] |
| <input type="radio"/> Estensione extracapsulare della neoplasia | 31 [24,8%] |
| <input type="radio"/> Positività linfonodale | 75 [60%] |
| <input type="radio"/> Gleason score patologico più elevato di quello iniziale | 15 [12%] |
9. Dopo un trattamento radioterapico definitivo, quando utilizzi la terapia adiuvante ormonale?
- | | |
|----------------------------------------------------------------------|----------|
| <input type="radio"/> In presenza di fattori prognostici sfavorevoli | 15 [12%] |
| <input type="radio"/> In caso di mancata risposta del PSA | 75 [60%] |
| <input type="radio"/> Sempre | 6 [4,8%] |
| <input type="radio"/> Mai | 9 [7,2%] |
10. Se scegli di adottare una terapia adiuvante ormonale, utilizzi lo schema:
- | | |
|-------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Continuo | 93 [74,4%] |
| <input type="radio"/> Intermittente | 22 [17,6%] |
11. Quale indicazione terapeutica poni per il fallimento della RT definitiva?
- | | |
|-----------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Prostatectomia di salvataggio | 17 [13,6%] |
| <input type="radio"/> Ormonoterapia | 23 [18,4%] |
| <input type="radio"/> Terapie alternative | 2 [1,6%] |
| <input type="radio"/> Nessuna | 1 [0,8%] |

8° CAPITOLO: “Costi sociali ed economici dei vari trattamenti terapeutici”

1. Ritieni utile conoscere i costi dei diversi trattamenti del carcinoma prostatico localizzato disponibili?
- | | |
|--------------------------|-------------|
| <input type="radio"/> Sì | 111 [88,8%] |
| <input type="radio"/> No | 8 [6,4%] |
2. Nell’Istituzione dove lavori sono a tua disposizione i costi dei diversi trattamenti del carcinoma prostatico localizzato?
- | | |
|--------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 27 [21,6%] |
| <input type="radio"/> No | 93 [74,4%] |
3. Conosci quanto costano al tuo ospedale i seguenti trattamenti?
- | | Sì | No |
|----------------------------|------------|------------|
| a) prostatectomia radicale | 49 [39,2%] | 68 [54,4%] |
| b) radioterapia radicale | 34 [27,2%] | 79 [63,2%] |
| c) altri trattamenti | 18 [14,4%] | 79 [63,2%] |
4. Nel proporre il trattamento per un carcinoma prostatico tieni conto dei costi/spese che dovranno essere sostenute?
- | | |
|--------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 28 [22,4%] |
| <input type="radio"/> No | 93 [74,4%] |
5. Utilizzi percorsi guida con protocolli prestabiliti per ridurre i costi dei trattamenti?
- | | |
|--------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Sì | 20 [16%] |
| <input type="radio"/> No | 98 [78,4%] |

DOMANDE FINALI

1. Su quali basi decidi il trattamento ormonale?
- | | |
|----------------------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Migliori dati di letteratura | 28 [22,4%] |
| <input type="radio"/> Esperienze personali | 11 [8,8%] |
| <input type="radio"/> Organizzazione locale | 5 [4%] |
| <input type="radio"/> Protocolli/linee guida | 43 [34,4%] |
2. E' tua abitudine con il paziente:
- | | Si | No |
|------------------------------------------------------|------------|------------|
| a) Comunicare e chiarire completamente la diagnosi | 99 [79,2%] | 3 [2,4%] |
| b) Comunicare e chiarire completamente la prognosi | 72 [57,6%] | 29 [23,2%] |
| c) Proporre e discutere diverse opzioni terapeutiche | 100 [80%] | 3 [2,4%] |
| d) Accettare le opzioni del paziente | 84 [67,2%] | 10 [8%] |
| e) Esigere che accetti la proposta terapeutica | 10 [8%] | 79 [63,2%] |
| f) Accettare la richiesta di una seconda opinione | 87 [69,6%] | 8 [6,4%] |
3. Quale opzione terapeutica pensi sia gravata dai maggiori/minori effetti collaterali?
- | | |
|--------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Ormonoterapia | 14 [11,2%] |
| <input type="radio"/> Radioterapia | 14 [11,2%] |
| <input type="radio"/> Brachiterapia | 2 [1,6%] |
| <input type="radio"/> Prostatectomia | 27 [21,6%] |
| <input type="radio"/> Vigile attesa | 23 [18,4%] |
4. Quale opzione terapeutica ha un migliore rapporto costo/efficacia?
- | | |
|--------------------------------------|------------|
| <input type="radio"/> Ormonoterapia | 1 [0,8%] |
| <input type="radio"/> Radioterapia | 21 [16,8%] |
| <input type="radio"/> Brachiterapia | 1 [0,8%] |
| <input type="radio"/> Prostatectomia | 65 [52%] |
| <input type="radio"/> Vigile attesa | 7 [5,6%] |

6. APPENDICE B

Elenco partecipanti Consensus Conference

1. Abbolito A. (Urologo)
2. Austoni E. (Urologo)
3. Bergamaschi F. (Urologo)
4. Bertè R. (Urologo) Sostituisce il Prof. G. Mazza
5. Boccafoschi C. (Urologo)
6. Bossi A. (Radioterapista)
7. Bozzo W. (Urologo)
8. Campo B. (Urologo)
9. Caponera M. (Urologo)
10. Carini M. (Commissione)
11. Catanzaro F. (Urologo)
12. Cionini L. (Radioterapista)
13. Comeri G. (Urologo)
14. Conti G.N. (Commissione)
15. Cortesi E. (Commissione)
16. Cosentino D. (Commissione)
17. Cuscunà D. (Urologo)
18. De Angelis (Urologo)
19. Diambri M. (Urologo) Sostituisce il Dr. Lombardi
20. Fellin G. (Radioterapista)
21. Francesca F. (Commissione)
22. Fontanella U. (Urologo)
23. Franzone P. (Radioterapista) Sostituisce il Dr. V. Vitale
24. Galadini R. (Urologo)
25. Gallucci M. (Urologo)
26. Garzilli C. (Urologo)
27. Geddo D. (Urologo)
28. Grecchi G. (Oncologo)
29. Graziotti P. (Urologo)
30. Guazzieri S. (Urologo)
31. Lalanne M. (Urologo)
32. Leoni S. (Urologo)
33. Ligato P. (Urologo)

34. Loreto N. (Urologo)
35. Luzi S. (Radioterapista) Sostituisce il Dr. Cellini
36. Magrini S. (Radioterapista)
37. Mandressi A. (Urologo)
38. Melone f.
39. Merlo A. (Urologo)
40. Muto G. (Urologo)
41. Muto P. (Radioterapista)
42. Orecchia R. (Radioterapista)
43. Ozzello F. (Radioterapista)
44. Perachino M. (Urologo)
45. Piazza R. (Urologo) Sostituisce il Prof. W. Artibani
46. Picece V. (Oncologo)
47. Puppo P. (Urologo)
48. Reggiani A. (Urologo)
49. Ricci Barbini V. (Urologo)
50. Rossi Cesolari R. (Commissione)
51. Rotta P. (Radioterapista)
52. Sanguinetti G. (Radioterapista)
53. Serni S.
54. Silvani (Urologo)
55. Simone M. (Urologo)
56. Stella R. (Medicina Generale)
57. Turriziani M. (Urologo)
58. Valdagni R. (Radioterapista)
59. Vasario E. (Commissione)
60. Vavassori I. (Urologo)
61. Villa S. (Radioterapista)
62. Zattoni F. (Commissione)

Discussione interattiva

Risultati delle domande

N.B. Dove presente la seconda votazione è stata effettuata dopo una discussione sui fattori che hanno condizionato la prima votazione.

01 - QUALE CLASSIFICAZIONE DEL CARCINOMA PROSTATICO UTILIZZI ?

1. TNM	21	58%	5	72%
2. ASS	3	8,3%	2	4,1%
3. ENTRAMBE	11	22,9%	11	22,9%
4. ALTRE	—	0%	0	0%

02 - RITIENI UTILE INTRODURRE NELLA STADIAZIONE PATOLOGICA LA CATEGORIA MARGINI POSITIVI (MARG.+)?

1. SEMPRE	32	74,4%	35	72,9%
2. MAI	2	4,6%	2	4,1%
3. SOLO NEGLI T2 - T3a N0 M0; B - C1	7	16,2%	7	14,5%
4. SOLO NEGLI N0 M0	2	4,6%	4	8,3

03 - UTILIZZI NELLA PRATICA CLINICA UN ATTEGGIAMENTO DI VIGILE ATTESA NEI CASI DI CARCINOMA PROSTATICO LOCALIZZATO?

1. SI	22	51,1%	49	95,5%
2. NO	21	48,8%	2	4,4%

04 - NEL CASO DI UN PAZIENTE DI 75 ANNI CON CARCINOMA PROSTATICO CLINICAMENTE LOCALIZZATO IN TRATTAMENTO DI VIGILE ATTESA ALLA COMPARSA DI SINTOMATOLOGIA OSTRUTTIVA CERVICOURETRALE E PREFERIBI

1 - TRATTAMENTO ORMONALE	16	37,2%
2 - PROSTATECTOMIA RADICALE	2	4,6%
3 - TURP	11	25,5%
4 - TERAPIA CON ALFALITICI	2	4,6%
5 - TRATTAMENTO RADIOTERAPICO	12	27%

05 - NEL CARCINOMA LOCALIZZATO UTILIZZI UN TRATTAMENTO ORMONALE DEFINITIVO

1 - NO	26	55,3%
2 - SI	21	44,6%

06 - RISPOSTA SI PERCHE'?

1 - RICHIESTA RIFIUTO DEL PAZIENTE	3	25%		
2 - MORBIDITA' CONCOMITANTI	10	50%		
3 - ATTESA DI VITA	6	30%		
4 - RISULTATI MIGLIORI	0	0%		
5 - MIGLIORE TOLLERANZA PSICO FISICA	0	0%		
6 - DIFFICOLTA' GESTIONALI	0	0%		
7 - DISURIA	0	0%		
8 - OSTRUZIONE CERVICO URETRALE	1	5%		

07 - UN PAZIENTE DI OLTRE 70 ANNI IN BUONE CONDIZIONI GENERALI, CON TUMORE CLINICAMENTE CONFINATO E CANDIDABILE A PROSTATECTOMIA RADICALE?

1 - SI	44	93,6%	35	85,3%
2 - NO	3	6,3%	6	14,6%

08 - ESISTE UN VALORE DI PSA OLTRE IL QUALE NON E' PROPONIBILE LA PROSTATECTOMIA RADICALE.

1 - > 20	11	22,9%	12	26%
2 - > 50	16	33,3%	23	50%
3 - > 100	9	18,7%	2	4,3%
4 - NO	11	22,9%	9	19,5%
VOTAZIONE NON CORRETTA			1	

09 - SE ESEGUI LA LINFADENECTOMIA UTILIZZI L'ESAME ISTOLOGICO ESTEMPORANEO DEI LINFONODI

1 - SI	16	37,2%	11	27,5%
2 - NO	8	18,6%	8	20%
3 - TALVOLTA	19	44,1%	20	50%

10 - QUALI SONO I PARAMETRI SU CUI AFFIDARE LA SCELTA DI UNA CHIRURGIA "NERVE SPARING"

- A - STATO PSICOFISICO DEL PAZIENTE**
B - SITUAZIONE INTRAOPERATORIA
C - STADIO CLINICO PREOPERATORIO

RISPOSTE

1) A	0	0%	0	0%
2) B	3	7,1%	1	3%
3) C	2	4,7%	3	9%
4) A+B	4	9,5%	1	3%
5) B+C	11	26,1	5	15,1%
6) A+C	7	16,6%	4	12,1%
7) A+B+C	15	35,7%	19	57,5%

11 - ESEGUI SISTEMATICAMENTE L'ESAME ISTOLOGICO ESTEMPORANEO DEI MARGINI DI DISSEZIONE CHIRURGICA QUALORA TU DECIDA PER UN INTERVENTO "NERVE SPARING"

1 - SI	5	15,6%
2 - NO	27	84,3%

12 - RITIENI VI SIA UN'ETA' OLTRE LA QUALE NON SUSSISTA PIU' L'INDICAZIONE AD UN TRATTAMENTO RADIANTE DEFINITIVO DEL CARCINOMA PROSTATICO LOCALIZZATO

1 - SI > 65 ANNI	0	0%
2 - SI > 70 ANNI	1	2,3%
3 - SI > 75 ANNI	14	32,5%
4 - NO	28	65,1%

13 - QUALE COMPORTAMENTO OSSERVERESTI DI FRONTE A UN CA PROSTATICO T2A CLEASON SCORE 3+2 PSA 25 IN PAZIENTE DI ANNI 70

1 - CHIRURGIA	28	65,1%
2 - BLOCCO ANDROGENICO	3	6,9%
3 - RADIOTERAPIA	11	25,5%
4 - VIGILE ATTESA	1	2,3%

14 - QUALE VALORE DI PSA TOTALE RITIENI INDICE DI RIPRESA DI MALATTIA DOPO RADIOTERAPIA DEFINITIVA DI UN CARCINOMA PROSTATICO CLINICAMENTE LOCALIZZATO

1 - RISALITA DI 1 OLTRE IL NADIR	4	10,2%
2 - 2 SALITE SUCCESSIVE DI PSA DOPO NADIR INDIPENDENTEMENTE DAL VALORE ASSOLUTO	31	79,4%
3 - >4 A DUE ANNI	2	5,1%
4 - >1 A 2 O PIU' ANNI	2	5,1%
5 - NON LO UTILIZZO	0	0%

15 - NEL CASO DECIDESSI DI SOTTOPORRE A BIOPSIA PROSTATICA UN PAZIENTE SOTTOPOSTO A RADIOTERAPIA DEFINITIVA PER T2 CON PSA PRETRATTAMENTO UGUALE A 10 E POSTIRRADIAZIONE UGUALE A 4 QUANDO LO FARESTI

1 - 12 MESI DOPO RADIOTERAPIA	10	47,6%	1	2,7%
2 - 18 MESI DOPO RADIOTERAPIA	1	4,7%	17	47,2%
3 - 24 MESI DOPO RADIOTERAPIA	0	0%	6	16,6%
4 - IN OGNI CASO NON FAREI LA BIOPSIA	10	47,6%	11	30,5%

16 - NELLA TUA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA (RT DEFINITIVA DEL CA PROSTATICO CLINICAMENTE LOCALIZZATO T1 T2)

1 - NON IRRADI MAI I LINFONODI PELVICI	2	13,3%
2 - IRRADI SEMPRE I LINFONODI PELVICI	3	20%
3 - IRRADI SEMPRE I LINFONODI PELVICI SOLO NEI T2	7	46,6%
4 - BASI LA DECISIONE DI SOLO NEI T2 IRRADIARE O MENO LO SCAVO PELVICO SULLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI COINVOLGIMENTO DEI LINFONODI PELVICI (NOMOGRAMMI DELLA LETTERATURA)	3	20%

**17 - NELLA TUA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA
(RT DEFINITIVA DEL CA PROSTATICO CLINICAMENTE LOCALIZZATO T1 T2)**

1 - NON IRRADI MAI LE VESCICOLE SEMINALI	2	13,3%
2 - IRRADI SEMPRE LE VESCICOLE SEMINALI MA SOLO NEI T2	3	20%
3 - BASI LA DECISIONE DI IRRADIARE LE VESCICOLE SEMINALI SULLA VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI COINVOLGIMENTO DELE STESSE (NOMOGRAMMI DELLA LETTERARURA)	7	46,6%
4 - DIPENDE DALLA SEDE DEL TUMORE	3	20%

**18 - QUALI SONO LE INDICAZIONI PER LE METODICHE ALTERNATIVE PER
IL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO LOCALIZZATO**

1 - ELEVATO RISCHIO CHIRURGICO	3	9,3
2 - ETA' SUPERIORE A 70 ANNI	0	0%
3 - COME NEOADIUVANTE PER LA PROSTATECTOMIA	0	0%
4 - FALIMENTO DEL TRATTAMENTO DI RADIOTERAPIA 5	15,6%	

**19- UTILIZZI LA TERAPIA NEOADIUVANTE PRIMA DI UNA PROSTATECTOMIA RADICALE
PER CARCINOMA PROSTATICO IN STADIO LOCALIZZATO**

1 - SEMPRE	0	0%
2 - MAI	20	58,8%
3 - IN BASE AI FATTORI PROGNOSTICI	14	41,1%

**20 - UTILIZZI LA TERAPIA NEOADIUVANTE PRIMA DI UN TRATTAMENTO
RADIOTERAPICO DEFINITIVO PER CARCINOMA PROSTATICO IN STADIO LOCALIZZATO**

1 - SEMPRE	2	6,2%
2 - MAI	10	31,2%
3 - IN BASE AI FATTORI PROGNOSTICI	20	62,5%

21 - CONOSCI QUANTO COSTANO AL TUO OSPEDALE I SEGUENTI TRATTAMENTI

1 - NON CONOSCO NESSUN COSTO	14	46,6%
2 - PROSTATECTOMIA RADICALE	10	33,3%
3 - RADIOTERAPIA RADICALE	3	10%
4 - IL COSTO DELLE VOCI PRECEDENTI	3	10%

**22 - UTILIZZI PERCORSI GUIDA CON PROTOCOLLI PRESTABILITI PER RIDURRE I COSTI
DEI TRATTAMENTI**

1 - SI	10	40%
2 - NO	14	56%

**23 - SU QUALI BASI OGGI DECIDI IL TRATTAMENTO DI UN PAZIENTE CON CARCINOMA
PROSTATICO LOCALIZZATO**

1 - DATI DI LETTERATURA	0	0%
2 - ESPERIENZA PERSONALE	5	14,2%
3 - ORGANIZZAZIONI LOCALI	4	11,4%
4 - CONVINZIONE "CONFESSIONALE"	13	37,1%
5 - RICHIESTA DEL PAZIENTE	13	37,1%

