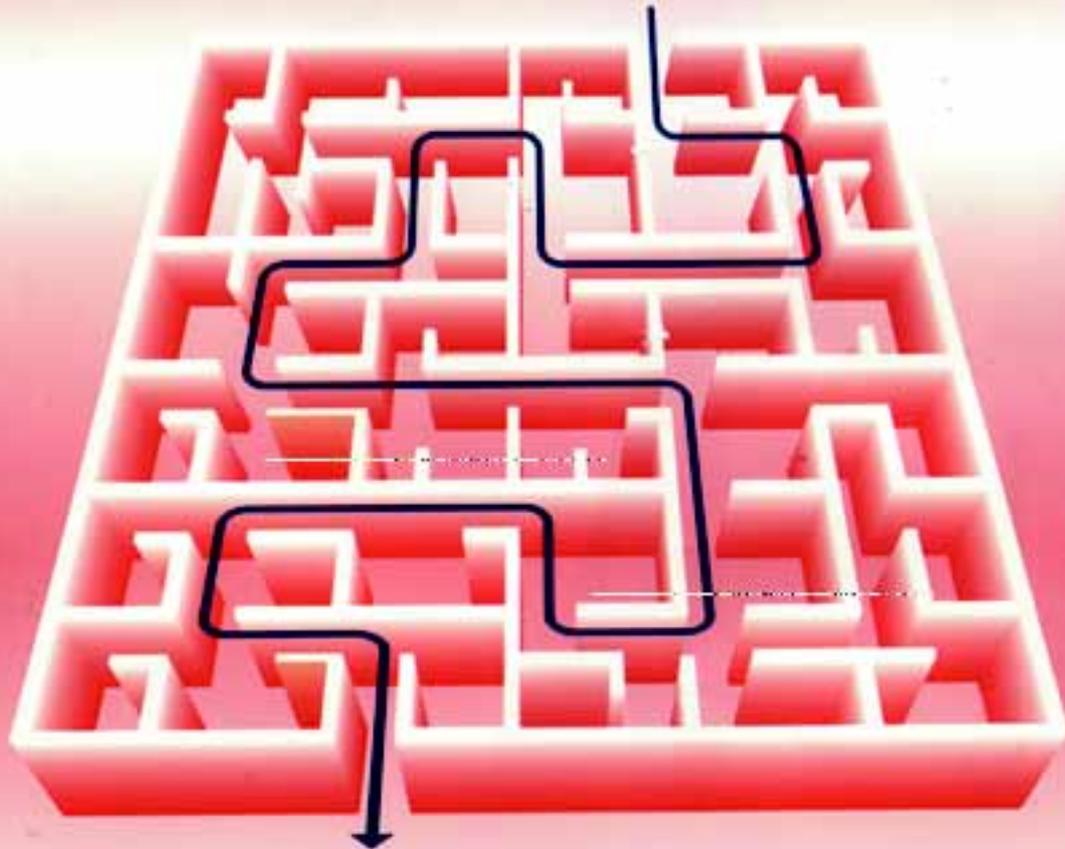


AUrO

Associazione Urologi Ospedalieri

AUrOline 4



LINEE GUIDA PER IL CARCINOMA PROSTATICO

**3. Il carcinoma prostatico avanzato
2000**



A.Ur.O.
Associazione Urologi Ospedalieri

4^a AUrOLINE

Linee guida per il
CARCINOMA
PROSTATICO:
3. Trattamento del carcinoma
prostatico avanzato
2000

A cura di:

Alberto Bossi (Como)
Sergio Bracarda (Perugia)
Giario Conti (Como)
Enrico Cortesi (Roma)
Alessandra Di Lallo (Campobasso)
Stefano Guazzieri (Belluno) *coordinatore*
Massimo Maffezzini (Milano)
Tommaso Prayer Galetti (Padova)

Si ringraziano per la collaborazione:

Francesca Avogaro (Padova)

Rolando Bertè (Gorizia)

Sandro Dal Fior (Belluno)

Giuliano De Marchi (Belluno)

Fulvio di Tonno (Camposampiero - PD)

Claudio Doglioni (Belluno)

Vincenzo Ficarra (Verona)

Rodolfo Montironi (Ancona)

Paola Sperandio (Padova)

Gruppo prostata AIRO - Lombardia

PRESENTAZIONE

E' difficile trattenere un moto di orgogliosa soddisfazione nel presentare questa Auroline. E' l'ultima di un preciso programma concordato con i nostri soci e con Hoechst Marion Roussel (che da quest'anno è diventata Aventis), lo sponsor che ne ha permesso la realizzazione. Abbiamo rispettato tempi e metodi, ma soprattutto siamo riusciti a realizzare qualcosa di decisamente nuovo e necessario nell'urologia italiana: delle linee guida costruite con metodologia scientifica incontrovertibile. E' di fatto la metodologia il punto cruciale che distingue una linea guida da qualsiasi testo o pubblicazione su argomenti clinici; l'abbiamo ribadito più volte, è descritto in tutte le introduzioni delle nostre linee guida, ma vale la pena di ricordarlo anche in una presentazione. E siamo convinti che la qualità, che si basa da una parte sul rigore metodologico e dall'altra nell'efficienza esecutiva, sia ancora una volta stata centrata. E questo ci dà soddisfazione dal momento che la qualità in urologia è l'obiettivo della nostra Associazione.

Ma parliamo di questo volume, l'ultimo della trilogia sul carcinoma prostatico. Il carcinoma prostatico è un argomento che stimola, difficile e continuamente discusso, perchè fa parte del quotidiano urologico, perchè le terapie sono invalidanti, perchè le sequele delle terapie sono pesanti, perchè i modi con cui viene affrontato sono legati a tanti fattori, non ultime le diverse realtà culturali da cui provengono i pazienti.

Pertanto costruire una linea guida muovendosi tra poco meno di un migliaio di articoli pubblicati ogni anno sull'argomento non è impresa facile. Ciò che qui è stampato ne è il risultato, e lascio ai lettori il giudizio sulla bontà dell'attività svolta. Voglio soltanto ribadire che il lavoro è stato rigoroso, talvolta pedante, talvolta faticoso, ma sempre preciso. E di questo devo ringraziare tutti, il coordinatore, la commissione, gli esperti interpellati citati e non, i nostri soci che si sono sobbarcati la fatica di rispondere ai questionari e partecipare alla consensus conference. Un grazie particolare agli specialisti di altre discipline che con entusiasmo hanno aderito alla nostra iniziativa, soprattutto un grazie ai radioterapisti che come Associazione hanno lavorato per questa linea guida come fosse stata impostata da loro. Un grazie infine alla segreteria AURO, senza il cui oscuro ma preciso lavoro tutto ciò non sarebbe stato possibile. E un grazie particolare ad Aventis lo sponsor: mai come oggi "increasing vision is increasingly expensive".

Da ultimo un sollecito: le linee guida se non vengono applicate rimangono un mero esercizio metodologico e culturale. Pertanto adesso entriamo in gioco noi urologi, che attraverso l'applicazione delle linee guida nella pratica quotidiana, e sarà esperienza di tutti utilizzarle con profitto e soddisfazione, ne apprezzeremo l'utilità. Ma non solo. Se dopo averle lette, digerite e usate avrete la pazienza e la determinazione di diffonderle nei vostri luoghi di lavoro e nelle vostre Regioni, potrete con mano constatare che le linee guida servono e come a migliorare la pratica clinica e quindi i risultati del nostro lavoro.

Quindi buon lavoro a tutti!

*Il Segretario Generale AURO
Alberto Mandressi*

INDICE

| | | |
|----------|---|-----------|
| 1 | Introduzione | |
| 1.1 | Introduzione | 3 |
| 1.2 | Perché una linea guida | 5 |
| 1.3 | Metodologia | 7 |
| 1.4 | Guida al testo | 9 |
| 2 | Definizione e fattori prognostici | 11 |
| 2.1 | Definizione di Cancro della Prostata Avanzato | 13 |
| 2.2 | Fattori prognostici | 15 |
| 2.2.1 | Fattori prognostici legati al tumore | 17 |
| 2.2.2 | Fattori prognostici legati al paziente | 18 |
| 2.3 | Analisi dei dati del questionario e della Consensus Conference | 19 |
| 3 | Stato dell'arte dei mezzi terapeutici | 21 |
| 3.1 | Trattamenti di prima linea | 23 |
| 3.1.1 | Principi generali | 23 |
| 3.1.2 | Sorveglianza senza trattamento | 24 |
| 3.1.3 | Monoterapia ormonale | 26 |
| 3.1.4 | Blocco androgenico massimo verso monoterapia | 33 |
| 3.1.5 | Soppressione androgenica intermittente | 38 |
| 3.1.6 | Trattamento chirurgico | 39 |
| 3.1.7 | Radioterapia | 40 |
| 3.1.8 | Trattamenti integrati | 54 |
| 3.2 | Trattamenti di II e III linea | |
| 3.2.1 | Principi generali e definizione di progressione | 65 |
| 3.2.2 | Trattamento endocrino | 66 |
| 3.2.3 | Suramina | 67 |
| 3.2.4 | Chemioterapia | 68 |
| 3.2.5 | Chirurgia di salvataggio | 70 |
| 3.3 | Trattamenti palliativi | 71 |
| 3.3.1 | Principi generali | 71 |
| 3.3.2 | Terapia farmacologica del dolore | 72 |
| 3.3.3 | Radioterapia esterna e metabolica | 73 |
| 3.3.4 | Chemioterapia | 77 |
| 3.3.5 | Chirurgia palliativa | 79 |
| 3.4 | Altri trattamenti | 81 |
| 3.4.1 | Crioterapia | 81 |
| 3.4.2 | HIFU | 83 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 3.4.3. | Ipertermia - termoterapia | 85 |
| 3.4.4. | LASER terapia | 86 |
| 3.4.5. | Terapia fotodinamica | 86 |
| 4 | Qualità della vita | 87 |
| 4.1. | Introduzione | 89 |
| 4.2. | Strumenti per la valutazione della HRQOL | 90 |
| 4.3. | Sviluppo e valutazione di nuovi strumenti | 91 |
| 4.4. | Raccolta dei dati HRQOL | 91 |
| 4.5. | Questionari validati e disponibili | 92 |
| 4.6. | Qualità della vita e carcinoma prostatico | 93 |
| 4.7. | Conclusioni | 95 |
| 5 | Costi sociali ed economici | 97 |
| 5.1. | Introduzione | 99 |
| 5.2. | Terapia ormonale | 99 |
| 5.3. | Prostatectomia radicale | 105 |
| 5.4. | Radioterapia | 107 |
| 5.5. | Trattamenti integrati | 107 |
| 6 | Raccomandazioni | 109 |
| 7 | Note | 115 |
| 7.1. | Livelli di evidenza e categorie di raccomandazione | 117 |
| 7.2. | Sistemi di stadiazione | 118 |
| 7.2.1. | TNM 1992 | 118 |
| 7.2.2. | TNM 1997 | 119 |
| 7.2.3. | The Jewett Staging System | 120 |
| 7.3. | Note di tecnica della radioterapia | 121 |
| 7.4. | Farmaci per il trattamento del dolore | 125 |
| 8 | Bibliografia | 129 |
| 9 | Appendice | 169 |
| 9.1 | Risultati del questionario | 000 |
| 9.2 | Risultati della Consensus Conference | 000 |

1. INTRODUZIONE

1.1. Introduzione

La frequenza di presentazione dei casi avanzati e localmente avanzati ha subito nell'ultimo decennio un decremento importante dovuto soprattutto all'introduzione del dosaggio sierico del PSA in particolare nei paesi industrialmente avanzati e nell'area occidentale. Tuttavia, il 10% dei cT2 presenta ancora metastasi linfonodali alla linfadenectomia pelvica e dal 25 al 40% di essi è in stadio pT3 ed oltre (ovvero non confinati alla ghiandola dopo chirurgia con intento radicale). Nelle popolazioni non sottoposte a screening la percentuale di cancro confinati è del 30-40%, ovvero i 2/3 dei pazienti che si presentano allo specialista perché in qualche modo "sintomatici" presentano un cancro "extraghiandolare", mentre nelle popolazioni sottoposte a screening la percentuale di cancro extraghiandolari scende a meno di 1/3 (20-30%) e nelle serie sottoposte a prostatectomia radicale si ottengono percentuali di pT1-pT2 di oltre il 60%. In sostanza, pur avendo il PSA comportato una sorta di rivoluzione copernicana in fatto di diagnosi precoce del cancro della prostata, rimane ancora elevata la percentuale dei pazienti con malattia non più confinata all'organo (20-60%). Vi è stato un decremento dei pazienti che si presentano con tumore metastatizzato, ma alta rimane la percentuale di pazienti con tumore localmente avanzato o residuo dopo trattamento radicale [1-5]

Da dati recenti il cancro della prostata risulta tra i tumori in crescita in Italia nella popolazione generale anche se ancora compreso tra i tumori a minore diffusione (Dati ISTAT 1999). Negli USA rappresenta il 29% dei tumori maligni nel maschio (preceduto solo dai tumori cutanei) [6] e questa cifra ne sottolinea l'importanza epidemiologica. Il cancro avanzato della prostata (localizzato e metastatico) rappresenta quindi ancora una grande prova per lo specialista. Di cancro della prostata si muore, ma spesso terapie combinate non allungano né vita né intervallo libero da malattia e peggiorano la qualità di vita. Una ristretta parte dei pazienti è ancora suscettibile di cura radicale, mentre la larga maggioranza può essere trattata solo ritardando l'evoluzione della malattia. *Risulta fondamentale, pertanto, non associare gli effetti collaterali delle terapie peggiorando la qualità di vita senza dare un sicuro vantaggio terapeutico.* Il cancro avanzato della prostata richiede che si intraprendano nuove vie terapeutiche, ma solo all'interno di protocolli e studi clinici approvati eticamente e controllati. *Le indicazioni terapeutiche vanno soppesate in relazione all'età, all'aspettativa di vita, allo stadio clinico, al Gleason score, al "Performance Status" e alla presenza di malattie concomitanti.*

Questa linea guida non deve rappresentare un libro di "facili ricette" per trattare il singolo sottostadio clinico, ma deve riassumere una serie di raccomandazioni di comportamento che possa assistere medici e pazienti nello scegliere la strategia terapeutica più appropriata

La mancanza di studi randomizzati e l'eterogeneità del tumore limita la possibilità di individuare un trattamento sicuramente superiore ad un altro. Può essere invece vero il contrario: ovvero, che alcuni trattamenti abituali non si sono dimostrati nel tempo ed in lavori con buona evidenza clinica superiori ad altri al non trattamento.

Questo libro va visto dall'urologo, oncologo, radioterapista come un aiuto ad essere critico con se stesso e con gli atteggiamenti terapeutici codificati solo dall'abitudine senza una valida base scientifica. L'obiettivo è migliorare la qualità e la quantità di vita del paziente affetto da carcinoma

prostatico avanzato quindi assume fondamentale importanza il dialogo con il paziente.

Il capitolo sui costi sociali ed economici vuole essere di informazione per lo specialista e non intende indirizzare su basi meramente economiche la scelta terapeutica che, invece, deve essere proposta dal medico sulla base della “*propria scienza e coscienza*” con l’offerta chiara ed esauriente delle varie opzioni terapeutiche possibili in quello stadio di malattia.

Come era stato già detto nell’Aurolinea 3, affermazioni definitive non se ne possono fare. Anche qui abbiamo provato a fornire uno spettro quanto più esauriente delle opzioni terapeutiche proponibili negli stadi avanzati e localmente avanzati, sottolineando contemporaneamente gli aspetti chiari e controversi.

Al riguardo le evidenze della letteratura sia per “**fonte**” (metodologia) , che per “**quantità**” e “**consistenza**” sono ancora in molti casi insufficienti, pertanto saremo costretti talvolta a sostituire le Evidence-based Guidelines con le Consensus-based Guidelines, cioè con linee guida basate sul consenso di esperti.

1.2. Perché una linea guida

Come più volte ribadito nelle introduzioni delle precedenti linee guida ogniqualvolta ci si trovi a dover prendere decisioni cliniche in campi ancora controversi si sente l'esigenza di avere riferimenti se non altro chiari e logici. Disporre di sintetiche informazioni sul razionale delle varie opzioni disponibili, permette al clinico una decisione, pur sempre soggettiva, ma, se non altro 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 quale sia 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 a differenza della matematica non è una scienza esatta - 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 è la base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica. Solo su questa base si può organizzare l'attività clinica. In altre parole e ad onta di tante prassi consolidate ma illogiche, l'efficacia è 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 siano riferite alla cura del paziente e non al semplice contenimento della spesa, come si vorrebbe da chi è volto all'organizzazione del lavoro senza curarsi delle caratteristiche del lavoro stesso.

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 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.

1.3. Metodologia

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 [7-13]. 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 [14], 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 tre 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.

È intuitivo che ciò che oggi è stato prodotto con metodologia sistematica è 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 è 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 è 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 di quella 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 è 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.

1.4. Guida al testo

Nel **capitolo 2** (Definizione e fattori prognostici) vengono forniti i criteri interpretativi della malattia. Nel **capitolo 3** (Stato dell'arte dei mezzi terapeutici) vengono descritti i diversi trattamenti proponibili. Tali contributi vogliono riassumere da un lato quella che è 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 4** (Qualità della vita) viene affrontato un problema particolarmente rilevante connesso allo stadio della malattia ed alle varie opzioni terapeutiche. Nel **capitolo 5** (Costi sociali ed economici) vengono descritti i costi non certo irrilevanti delle terapie necessarie al trattamento del carcinoma prostatico avanzato: certo non devono condizionare la scelta terapeutica, ma la conoscenza dell'impatto economico delle terapie è un doveroso completamento dell'informazione clinica. Nel **capitolo 6** (Raccomandazioni) si è cercato di riassumere i principi ispiratori della scelta terapeutica e i criteri sui quali questa deve fondarsi. I lavori scientifici più significativi riportati nel testo sono elencati consecutivamente in ordine di citazione nel **capitolo 8** (Bibliografia).

Nel **capitolo 7** (Note) sono elencati i sistemi classificativi, le note tecniche ed i criteri metodologici. Nel **capitolo 9** (Appendice) sono proposte le domande 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 (**VEDI 1.3.**) **le raccomandazioni hanno forza diversa a seconda dell'evidenza scientifica in primis e del consenso degli specialisti in secundis**: pertanto nelle indicazioni si è cercato di esplicitare il più possibile la forza delle raccomandazioni. Nel testo sarà quindi cura del lettore evincere tale forza, che è 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 di dati bensì di attiva responsabilità decisionale nell'applicare le raccomandazioni.

La scelta di usare quando sarà possibile le raccomandazioni più forti, lasciando le raccomandazioni con 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 è 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, pur restando prerogativa del singolo specialista per ogni singolo caso, ha la presunzione di far risparmiare tempo e fatica ma soprattutto di ottimizzare il percorso terapeutico del carcinoma prostatico avanzato sempre particolarmente tortuoso e faticoso.

FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

In parentesi quadra [] sono riportate le voci bibliografiche citate in ordine di comparizione. Es: [291]. Più voci per un medesimo punto sono raggruppate nella medesima parentesi. Es: [363,469]. Se i numeri di riferimento sono uniti da un trattino, es [144-188] 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: {TAVOLA 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.*)

2. DEFINIZIONE E FATTORI PROGNOSTICI

11

|

2.1. Definizione di cancro della prostata avanzato [15]

Si definisce **Cancro Prostatico Avanzato** qualsiasi malattia non organo confinata, ovvero secondo il TNM - V° edizione 1997 [16], un tumore che supera la capsula prostatica [15,17,18]

La persistenza di malattia dopo terapia con intento radicale e/o la ricorrenza o progressione locale o a distanza dopo terapia definitiva, pur essendo assimilabili in qualche modo alla malattia avanzata, non si ritiene rientrino nella categoria di malattia avanzata alla prima diagnosi.

Si ritiene, pertanto, necessario distinguere:

A, Malattia avanzata alla diagnosi:

Tutti i cancri della prostata non confinati nella ghiandola

Stadio Clinico:

- T3-T4 N0 M0
- T1-4 N1 M0
- T1-4 N0-1 M1

B, Malattia avanzata dopo trattamento definitivo:

1. Persistenza di malattia dopo trattamento definitivo:

Tutti gli stadi clinici sottoposti a prostatectomia radicale in cui l'esame istologico del pezzo anatomico ha dimostrato la presenza di margini chirurgici positivi e tutti i casi sottoposti a radioterapia con intento radicale in cui il nadir di PSA sia superiore a 1,5 – 2 ng/ml, sono pazienti a rischio di recidiva locale e a distanza [19,20]. Per quanto riguarda la persistenza di malattia dopo prostatectomia radicale si devono fare dei distinguo: la presenza di un singolo margine positivo o la presenza di infiltrazione o di positività del tessuto apicale non sembra correlarsi con una prognosi avversa, mentre la positività di plurimi margini chirurgici o di infiltrazione delle vescichette seminali si correla con una percentuale elevata di progressione sierologica a 5 anni, questo soprattutto nei pazienti con Gleason score uguale o superiore [21]. I margini chirurgici positivi possono essere considerati una incompleta risposta al trattamento [20] e così pure il nadir di PSA dopo radioterapia superiore al 1.5 ng/ml è considerato un segno prognostico avverso. I pazienti sottoposti a RT con nadir di PSA superiore a 3 sono ad altissimo rischio di recidiva locale e quelli con nadir di PSA tra 1,5 e 3 devono essere monitorati molto attentamente [19]. L'elevazione ovvero la crescita del livello del PSA è un segno di fallimento della terapia [20] (VEDI 3.1.7).

2. Evidenza di progressione locale o a distanza dopo trattamento definitivo: (sia Chirurgia che Radioterapia).

La persistenza di tumore prostatico dopo Radioterapia con PSA stabile in assenza di terapia ormonale **non** rientra nella definizione di cancro della prostata avanzato, ma è da considerarsi una malattia stabile con una stadiazione clinica precedente. La progressione locale o a distanza deve essere documentata con la crescita dei valori del PSA e/o dall'esame istologico e/o dal dato radiologico o scintigrafico.

La malattia può essere definita inoltre:

- 1) **Malattia regionale** ovvero **malattia localmente avanzata** comprendendo gli stadi T3-T4, N0, M0 oltre che gli stadi T1-4, N1, M0 . suscettibile ancora di terapia loco-regionale. [22].
- 2) **Malattia metastatica o disseminata** ovvero la malattia con metastasi ai linfonodi extraregionali, alle ossa o in altre sedi . (T1-4, Nx-1, M1a,b,c). Suscettibile solo di terapia sistemica o palliativa.

Lo stadio patologico pT3a o pT3b (invasione extracapsulare microscopica) deve essere definito dopo prostatectomia radicale e rientra nella malattia localmente avanzata. Tale definizione richiede un esame istologico accurato al fine di accertare le seguenti caratteristiche [23]:

- Il completo superamento capsulare
- Il coinvolgimento (o meno) delle vescichette seminali
- La positività o meno del margine chirurgico
- La sede e numero delle positività dei margini

2.2. Fattori prognostici

Ai fini della scelta terapeutica sono stati individuati dei fattori, comunemente denominati **fattori prognostici**, che corrispondono a caratteristiche del tumore (o tumore associate) o del paziente che possono predire in maniera determinante la storia naturale della malattia e la risposta alla terapia. Essi possono essere suddivisi in [15,17]:

Fattori legati al tumore:

- ☛ PSA
- ☛ Stadio clinico del tumore
- ☛ Grado di malignità cellulare (Gleason)
- ☛ Volume tumorale
- ☛ Ploidia
- ☛ Tipo istologico (Tumore a piccole cellule, tumori neuroendocrini)

Fattori legati al paziente:

- ☛ Età e aspettativa di vita (età "biologica")
- ☛ Malattie concomitanti
- ☛ Aspettative di Qualità di vita (Effetti collaterali della terapia : Impotenza, Incontinenza, proctite post-attinica, Vampate, ecc)
- ☛ Aspettative di risultato terapeutico
- ☛ Stress psichico
- ☛ Sintomatologia

15

Eccetto che per il PSA, lo stadio clinico ed il grado non vi è uniformità di vedute sul significato dei fattori prognostici e pertanto si riportano qui di seguito le tabelle scritte da altri autori:

Bostwick e Montironi in un recente lavoro hanno suddiviso i fattori prognostici legati al tumore in tre categorie [24]:

Categoria 1 . I fattori prognostici approvati dalla letteratura e raccomandati sono :

1. PSA
2. Stadio Clinico
3. Grado di malignità cellulare
4. Positività dei margini chirurgici (valido solo per i pazienti sottoposti a Prostatectomia Radicale)

Categoria 2. I fattori prognostici promettenti che devono essere confermati in studi clinici controllati sono:

1. Volume tumorale nelle biopsie
2. Volume del cancro dopo prostatectomia radicale
3. Sottotipi istologici di tumore (a piccole cellule, endometrioidi, mucinoso, etc.)
4. DNA ploidia

Categoria 3. I fattori prognostici supportati da dati insufficienti e quindi di valore investigazionale o di non provata utilità e non raccomandati per un uso clinico sono:

1. Invasione perineurale nel pezzo biotico
2. Micrometastasi linfonodali
3. Rotondità cellulare
4. Intelaiatura cromatinica
5. Fattori cariometrici
6. MIB-1
7. Figure mitotiche
8. PCNA
9. PSA derivati (PSAV, PSAD, F/T PSA, etc..)
10. PSM (Prostate Specific Membrane Antigen)
11. Human Glandular Kallikrein 2 (hK2)
12. IGF ed altri marcatori sierici
13. Recettori androgenici
14. Differenziazione neuroendocrina
15. TGF-Beta
16. Integrine
17. "Microvessel density"
18. Invasione microscopica vascolare e linfatica
19. Her-2/neu/c-erb B2
20. Bcl-2
21. Retinoblastoma
22. "Loss of heterozygosity"

16

Stamey e coll. [25] in un altro recente lavoro sottolineano l'importanza prognostica di:

1. PSA
2. Positività linfonodale
3. Penetrazione capsulare
4. % di Gleason grade 4/5
5. Volume tumorale
6. Invasione vascolare intraprostatica

2.2.1. Fattori prognostici legati al tumore

Stadio clinico del tumore. Ancora da Middleton (1987) è riconosciuto che lo stadio di malattia locale si correla con la presenza di malattia metastatica linfonodale [26]. La presenza di metastasi linfonodali è minima nel T1 e massima nel T3.

Volume tumorale. Il volume tumorale è un altro fattore prognostico studiato: un cancro di 4 cc ha il 10% di probabilità di avere una invasione delle vescichette seminali, un cancro di 5 cc ha il 10% di probabilità di avere metastasi. Il volume tumorale è pertanto un valore prognostico importante, ma la multifocalità del tumore limita il valore e l'utilità della determinazione del volume tumorale [17,25].

Grado di malignità cellulare (Gleason). Il cancro della prostata ha una ampia gamma di quadri istologici e di caratteristiche cellulari. Due sono i sistemi più usati di gradazione di malignità cellulare il "Grading sec. Mostofi" [27], G1-3, più facilmente riproducibile ed il grading sec. Gleason [28]. In quest'ultimo si attribuisce un significato di bassa malignità al Gleason score da 2 a 4, di malignità intermedia da 5 a 6, di elevata malignità dai 7 ai 10 [29]. Lo sconfinamento capsulare è massimo nei grading elevati e minimo nei grading bassi. Unito allo stadio determina la prognosi.

PSA. I valori del PSA preoperatorio si correlano con la malattia extraghiandolare. E' stato dimostrato che per livelli di PSA superiori a 20 ng/ml l'accuratezza globale nel predire metastasi linfonodali è dell'81% [23], per PSA inferiori l'attendibilità del PSA a predire una malattia extraghiandolare o intraghiandolare è intorno al 50% (*VEDI 2.3.*)

17

Ploidia. I tumori diploidi e quasi diploidi non sembrano mostrare progressione a 5 anni, ma anche se in alcuni studi è un fattore prognostico indipendente il suo uso clinico non è raccomandato di routine. Può essere utile nei pazienti in cui si opta per la sorveglianza. La misurazione del DNA necessita comunque di tempo ed è costosa ed è influenzata dall'eterogeneità del grado [17].

Tipo istologico (Tumore a piccole cellule, tumori neuroendocrini) La differenziazione neuroendocrina può essere presente nell'adenocarcinoma tipico e può essere un utile marcatore prognostico, che in genere si correla con una prognosi avversa. Algaba non è d'accordo sulla sua utilità [17].

2.2.2. Fattori prognostici legati al paziente

Età ed aspettativa di vita. La patologia cardiovascolare e le altre malattie incidono soprattutto dopo la quinta decade. Nello studio VACURG del 1964 [30] su 3099 pazienti furono le malattie concomitanti non correlate la principale causa di morte. Al giorno d'oggi però considerato l'allungamento della vita media, questo dato deve essere preso con cautela. La cosa migliore è considerare l'età biologica del soggetto posta in relazione con l'età raggiunta dai genitori e l'età media dell'ambiente in cui vive il paziente. Mentre non sembra che ad età più giovane si accompagnino tumori più aggressivi, risulta più evidente che la perdita di anni di vita è più probabile tra i pazienti più giovani. I pazienti più giovani dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento più aggressivo [31].

Razza. Alcune pubblicazioni hanno messo in evidenza una maggiore percentuale di ripresa della malattia nei pazienti di razza nera, sospettando un maggiore potenziale biologico del tumore. Il dato non è stato confermato [32].

18

Malattie concomitanti Quando si deve consigliare un trattamento terapeutico è necessario considerare la presenza di malattie concomitanti, la loro prognosi e l'eventuale comorbidità associata al trattamento e aggravata dalla malattia concomitante [15].

Aspettativa di qualità di vita. E' necessario considerare le potenziali complicanze di ciascuna terapia (chirurgia, o radioterapia o trattamento ormonale) in relazione alla aggressività del tumore e alla attese di recupero della salute del paziente.

Esempi: Chirurgia à incontinenza, impotenza. Radioterapia à danni intestinali, cistopatia attinica, Ormonoterapia à Osteoporosi, impotenza, ecc. [15].

Aspettativa di risultato terapeutico. In generale il paziente si aspetta di ottenere una eradicazione del tumore piuttosto che di avere una palliazione (es.: Chirurgia radicale vs "wait and see" nel T3 in 73enne o vs RT o vs una BAT intermittente)

Stress psichico. Prendere in considerazione il paziente che non riesce a sopportare ospedalizzazioni o chirurgia maggiore o il paziente non riesce a sopportare l'idea di una ineluttabile malattia evolutiva e chiede comunque un trattamento.

Sintomatologia — Ancora oggi la maggior parte dei pazienti che giungono alla osservazione urologica e poi vengono riscontrati affetti da carcinoma della prostata sono sintomatici. Quando la sintomatologia è strettamente legata al tumore di solito la malattia è avanzata: in prima istanza si notano sintomi correlati allo svuotamento vescicale ed in seconda istanza i sintomi correlati alle metastasi. Tutta questa sintomatologia sia locale che a distanza è correlabile alla

massa tumorale.

Vi è poi un'altra serie di pazienti in cui l'Ipertrofia Prostatica Benigna (IPB) causa la presenza di disturbi legati ad un cattivo svuotamento vescicale. Questo corteo sintomatologico può portare alla scoperta di un carcinoma prostatico di per sé asintomatico. Un'altra serie di pazienti comprende quelli sottoposti ad adenomectomia o resezione transuretrale per patologia benigna e riscontrati affetti da carcinoma prostatico incidentale. In queste due ultime categorie la sintomatologia ostruttiva non è un fattore prognostico avverso [17].

Dolori di schiena, alle gambe ed al bacino sono presenti dal 20 al 40% dei pazienti che si presentavano con carcinoma prostatico ed erano in passato sintomo di metastasi e di cattiva prognosi oggi rappresentano una percentuale molto inferiore.

La sintomatologia porta alla diagnosi ed alla necessità di scelta di un particolare trattamento.

2.3. Analisi dei dati del questionario e della Consensus Conference

19

(VEDI Appendice 9.1 e 9.2.)

Definizione di cancro prostatico avanzato: L'87% degli intervistati ha optato per la definizione di cancro prostatico avanzato comprendente "qualsiasi malattia non organo confinata". Solo 1/3 circa degli intervistati ha compreso nella malattia avanzata anche la persistenza di malattia e la ricorrenza o la progressione locale o a distanza. *Si deve concludere che, anche se la terapia può essere simile, si tratta di due malattie con caratteristiche diverse, che non devono essere classificate nelle stesse categorie.*

Fattori prognostici legati al tumore: Il questionario ha dato in ordine di importanza le seguenti preferenze:

1. % di tumore nel frustolo bioptico (46%)

2. Stadio clinico (44%)
3. Grading (39%)
4. % di biopsie positive (37%)
5. Volume tumorale (26%)
6. PSA (25%)
7. Ploidia (19%)
8. Tipo istologico (17%)

Alla **Consensus Conference (CC)** (62 votanti) l'elenco è stato posto in ordine di importanza così:

1. PSA (42%)
2. Stadio Clinico (31%)
3. Grading (21%)
4. Volume tumorale (3.5%)
5. % biopsie positive (1.8%)
6. % di tumore nel frustolo (0%)
7. Ploidia (0%)
8. Tipo istologico (0%)

Vi è stata una discrepanza tra le risposte del questionario e le opzioni votate alla CC: il questionario ha data scarsa importanza al PSA, mentre la CC ha sottolineato nuovamente l'importanza del PSA come fattore prognostico. Tale discordanza può essere spiegata con il fatto che il valore predittivo per una malattia confinata alla ghiandola per pazienti con valori di PSA fino a 10 ng/ml è del 53% [23,33]. La CC ha ridato importanza ai tre fattori prognostici classici (PSA, Stadio, Grado), ma non può essere tralasciato il valore che sempre di più acquisisce la biopsia prostatica ecoguidata per la previsione dello stadio locale e per l'importanza nella scelta di una tecnica "nerve sparing" o meno. La percentuale di biopsie positive e la superficie del tumore nelle biopsie sono i fattori prognostici più forti nel predire la malattia organo confinata ed il volume in una analisi multivariata che prende in considerazione PSA preoperatorio e Gleason score [34].

3. STATO DELL'ARTE DEI MEZZI TERAPEUTICI

21

3.1. Trattamenti di I linea

3.1.1. Principi generali

Da una parte negli ultimi anni sono emerse molte nuove evidenze sul trattamento del cancro della prostata, dall'altra si sono aperte numerose controversie e molti assiomi sono stati rivisitati spesso con risultati sorprendenti.

Questo è accaduto soprattutto nel tumore localmente avanzato, in cui le terapie combinate (prostatectomia radicale e radioterapia associate alla ormonoterapia), sembrano ottenere risultati in taluni casi sovrapponibili a quelli raggiunti nel trattamento della malattia in stadio localizzato.

Al riguardo le evidenze della letteratura sia per “**fonte**” (metodologia), che per “**quantità**” e “**consistenza**” sono ancora in molti casi insufficienti; saremo pertanto costretti talvolta a sostituire le Evidence-based Guidelines con le Consensus-based Guidelines, cioè con linee guida basate sul consenso di esperti.

Comunque al di là della “forza” delle nostre linee guida dobbiamo tener conto che mentre nel tumore metastatico l'obiettivo della terapia non può essere la guarigione, ma deve essere la qualità di vita e la sopravvivenza totale, nella forma localmente avanzata (T3-T4, N0, M0) il trattamento può ancora, in casi selezionati, raggiungere le finalità della guarigione clinica.

Pertanto trovano spazio in questo capitolo del trattamento di I linea del tumore localmente avanzato una M0 sia l'ormonoterapia con intento palliativo, che la radioterapia e la chirurgia con intento radicale, mentre evidentemente nelle forme metastatiche non può essere presa in considerazione, come prima scelta, altra terapia che non sia la deprivazione androgenica intesa, sia pure con non poche controversie, come castrazione medica o chirurgica (Analoghi LHRH o Orchiectomia) o come Blocco Androgenico Combinato (castrazione più antiandrogeni).

Mentre non sono ancora conclusi la maggior parte dei trials clinici randomizzati sia sulla terapia ormonale intermittente sia sulla monoterapia con antiandrogeni non steroidei, sono ancora oggetto di studi di fase II sia la possibilità di una chemioterapia precoce associata alla deprivazione androgenica di I linea, che l'utilizzo della Finasteride e degli Antagonisti dell'LHRH.

3.1.2. Sorveglianza senza trattamento

Uno degli elementi più interessanti della patologia tumorale prostatica è l'esistenza dei cosiddetti carcinomi latenti cioè presenze subcliniche di carcinomi con caratteristiche poco aggressive.

Queste forme costituiscono il 6-23% delle neoplasie diagnosticate mediante programmi di screening [35] e il 10% circa delle neoplasie sottoposte a prostatectomia radicale [36]. La loro incidenza aumenta progressivamente con l'età, tanto che si è ipotizzato che potrebbe rappresentare in passato la quota maggioritaria della patologia nelle fasce d'età superiori a 70 anni [37].

La corretta identificazione di questi soggetti potrebbe consentirne l'inserimento in programmi di sola osservazione senza trattamento adeguati alla non aggressività della patologia, evitando, al contempo, un overtreatment ingiustificato.

Nella sola osservazione senza trattamento è ovviamente implicito il concetto di vigile attesa in modo da trattare tempestivamente precocemente ed in modo appropriato quei casi in cui la malattia, anche lentamente, evolva in senso clinico.

24

La maggior parte degli studi fino ad ora effettuati nel campo della sorveglianza senza trattamento è stata ovviamente indirizzata alle neoplasie intracapsulari. Questo atteggiamento è facilmente comprensibile se si considera che fino ad ora sono state considerate forme clinicamente non-aggressive proprio le neoplasie intracapsulari di dimensioni inferiori a 0.5cc e che fossero ben o moderatamente differenziate [38]. Nell'ambito delle neoplasie in stadio localmente avanzato od avanzato sono stati pubblicati, sino ad ora, solo due lavori prospettici: quello dell'MRC [39] e quello di Adolffson [40].

Lo studio dell'MRC [39] confronta, in maniera prospettica randomizzata su 934 pazienti affetti da carcinoma prostatico localmente avanzato o metastatico asintomatico, l'efficacia di una terapia ormonale immediata (orchiectomia o LH-RH analoghi) con quella della stessa terapia effettuata però alla comparsa di sintomi derivanti dalla progressione della malattia. Le conclusioni del lavoro sono a favore della terapia immediata, l'incidenza di ostruzione locale (con conseguente necessaria TURP disostruttiva), quella di progressione a malattia metastatica, e quella di comparsa di dolore osseo sono infatti decisamente superiori nei soggetti sottoposti ad osservazione, così come la mortalità causa-specifica. Un andamento analogo si osserva anche per quanto riguarda l'incidenza di compressioni midollari, ostruzioni ureterali e comparsa di metastasi in sede non ossea.

L'analisi dello studio MRC deve offrire però anche alcuni spunti di riflessione. I più importanti tra questi sono il riscontro di ben 29 decessi (il 5% dell'intero campione) per carcinoma prostatico verificatisi prima che i pazienti avessero iniziato una qualsiasi forma di terapia ormonale e la mancanza di monitoraggio biochimico (PSA) nel corso dello studio. Questo ultimo aspetto viene giustificato dagli autori con l'inizio dello studio in fase pre-PSA

(1985). L'insieme di queste due osservazioni fa pensare ad un possibile consistente ritardo nell'inizio della terapia ormonale nei soggetti sottoposti a solo controllo e quindi ad un possibile errore interpretativo dei risultati dello studio. Di fatto non va considerato come studio di confronto tra trattamento immediato e trattamento dilazionato ma come un confronto tra trattamento immediato e trattamento (o non trattamento) alla progressione manifesta, cioè clinica, cioè avanzata.

E' stato recentemente completato il reclutamento previsto di 320 casi nello studio prospettico randomizzato EORTC 30846 che aveva come obiettivo la valutazione di un trattamento immediato (orchiectomia o LH-RH analoghi) versus lo stesso trattamento differito nel tempo in soggetti in stadio pN+. Ad una valutazione preliminare il tempo alla progressione è lievemente più breve nei soggetti sottoposti a trattamento differito nel tempo. La differenza tra i due gruppi era maggiore nei soggetti con malattia più indifferenziata o estesa e quasi nulla nei soggetti con PSA stabile o in lenta crescita [41].

In conclusione l'osservazione senza trattamento (o vigile attesa o trattamento dilazionato nel tempo) va ancora considerata come solo oggetto di studio nei soggetti affetti da carcinoma prostatico extra-capsulare. Attuali indicazioni cliniche a questo tipo di approccio possono essere prese in considerazione quando l'età è decisamente superiore a 75 anni o, in ogni caso, quando sussistono i seguenti parametri: aspettativa di vita 10 anni, presenza di neoplasia bene o moderatamente differenziata (Gleason score ≤6) con basso volume tumorale, assenza di malattia metastatica ossea [42] e assenza di sintomi. L'uso del PSA è un valido ausilio nel monitoraggio di questi pazienti, in modo da iniziare il trattamento alla progressione biochimica e non alla comparsa di sintomi [43] indice, oramai, di una malattia in fase di franca progressione.

3.1.3. Monoterapia ormonale

3.1.3.1. Estrogeni

Fin dalla dimostrazione dell'ormonodipendenza del carcinoma prostatico, gli estrogeni sono stati ampiamente utilizzati con efficacia nelle forme avanzate. La risposta alla estrogenoterapia è stata giudicata, in alcuni studi storici, anche più favorevole della stessa orchietomia [44, 45] ma associata al rischio di complicanze cardiovascolari e morte, significativamente più elevato utilizzando Dietilstilbestrolo per via orale, alle dosi di 3-5 mg.

Dal secondo studio VACURG in cui si erano messi a confronto il trattamento con DES ai diversi dosaggi di 5 mg., 1 mg., 0,2 mg. al giorno contro placebo, negli stadi C e D di carcinoma prostatico, non erano emerse differenze significative riguardo alla sopravvivenza globale. Nel 1987 una rianalisi dei risultati dello studio effettuata combinando in un unico gruppo gli stadi C e D, aveva evidenziato un miglioramento della sopravvivenza dei casi trattati con DES rispetto a quelli che non avevano assunto il farmaco o che erano stati trattati più tardivamente. Questo ha indotto alcuni autori a proporre il DES alla dose di 1 mg. al dì, che pur mantenendo l'efficacia terapeutica, minimizza gli effetti collaterali [44, 46-48].

26

Nello studio Leuprolide del 1980, duecento pazienti in stadio D2 erano stati randomizzati a ricevere DES 3 mg.-die o Leuprolide 1 mg.. La percentuale delle risposte (complete, parziali o nulle) è stata simile nei due bracci (rispettivamente 85% e 86%), mentre l'11% è andato in progressione nel gruppo Leuprolide contro il 2% del DES. In quest'ultimo il 13% ha avuto effetti collaterali (ginecomastie e complicanze cardiovascolari) contro il 3% dell'altro braccio in cui predominano le vampate di calore [49].

Nel trattamento del cancro prostatico gli estrogeni sono stati usati in differenti formulazioni e dosaggi (Dietilstilbestrolo, Stilbestrolo Difosfato, Poliestradiolo Fosfato, Estrogeni Coniugati, Etinilestradiolo).

Attualmente sono in commercio in Italia in formulazione orale, solo estrogeni coniugati ed Etinilestradiolo.

Secondo alcuni studi la somministrazione parenterale degli estrogeni sembra ridurre l'alto rischio di complicanze cardiovascolari presenti nella somministrazione orale dato che si minimizzano, bypassando la circolazione portale, gli effetti degli estrogeni sui fattori della coagulazione di origine epatica. [50, 51].

Sono state così usate ad esempio alte dosi di Stilbestrolo Difosfato 1-2 volte al giorno per via endovenosa, in cicli di 7-10 gg., ripetibili ad intervalli di uno o due mesi, con una frequenza molto bassa di complicanze cardiovascolari. Dato che gli autori di questo lavoro ipotizzano anche un'azione citotossica diretta sulle cellule neoplastiche, tale terapia potrebbe trovare indicazione in un trattamento di seconda linea [52].

In un recente studio pilota è stata somministrata tramite iniezione intramuscolare una dose

di 240 mg di Poliestradiolo Fosfato (PEP) una volta ogni 15 gg per 8 settimane seguita da una dose di mantenimento ogni mese. A fronte dell'efficacia terapeutica paragonabile all'orchietomia, nel corso dei primi 2 anni di trattamento non si è verificato un aumento di tossicità cardiovascolare e in particolare non ci sono state variazioni del fattore settimo della coagulazione segno di scarsa influenza dell'estrogeno a livello epatico [53].

Dato che nella malattia metastatica qualunque sia il trattamento ormonale è solo palliativo, le considerazioni sul rapporto costo-efficacia diventano importanti: Durante il primo anno di trattamento la terapia con estrogeni per via parenterale risulta significativamente meno costosa rispetto al trattamento orale con estrogeni e decisamente ancor meno rispetto alla LH-RH analoghi [54].

In uno studio recente in cui, su una serie omogenea di 215 casi di neoplasia prostatica, 175 sono stati trattati con DES come terapia di prima linea, è emerso che:

1. Tutti i tumori ben differenziati indipendentemente dallo stadio, rispondono bene e rimangono controllati a lungo con l'estrogenoterapia.
2. Quando il trattamento è inefficace, ciò si manifesta precocemente e di norma nei tumori scarsamente differenziati.
3. Quando si verifica la progressione metastatica durante il trattamento con DES, ogni altra terapia risulta inefficace, mentre il DES può essere usato con successo nella terapia di salvataggio in molti casi sfuggiti al controllo dell'LH-RH analogo.
4. I rischi tromboembolici possono essere prevenuti con adeguato trattamento anticoagulante e non costituiscono una formale controindicazione al trattamento se vengono monitorizzati strettamente.
5. Il basso costo può incidere nella scelta del trattamento [50].

3.1.3.2. Orchiectomia

A partire dagli studi di Huggings del 1941 la castrazione chirurgica ha rappresentato per decenni il trattamento d'elezione del carcinoma prostatico localmente avanzato e metastatico, assumendo ulteriore decisiva importanza dopo che gli studi VACURG avevano dimostrato la rilevante tossicità dello Stilbestrolo 5 mg., a carico dell'apparato cardiovascolare [56, 57]. Negli ultimi decenni, con l'uso sempre più ampio degli LH-RH analoghi e degli antiandrogeni l'impiego della metodica chirurgica è nettamente diminuito in tutto il mondo [58].

Se si considera che l'orchietomia è una procedura chirurgica semplice, che comporta gli stessi effetti collaterali quali perdita di libido, impotenza e vampate di calore, di altri trattamenti di deprivazione androgenica, diventano determinanti nella scelta le implicazioni psicologiche quali: timore per l'intervento chirurgico, scadimento della propria immagine corporea, percezione della irreversibilità del trattamento e la sensazione di sentirsi curato meglio con un trattamento farmacologico costoso e reiterato.

In uno studio del 1989, in cui a 159 pazienti affetti da carcinoma prostatico avanzato, era stata proposta la scelta fra orchietomia e trattamento mensile con LH-RH analogo, il 78%

aveva scelto l'Analogo, mentre il 22% l'orchietomia [59].

In un altro studio che confrontava la qualità della vita (HRQOL) in 68 pazienti metastatici che avevano scelto le due opzioni terapeutiche (75% blocco androgenico massimale e 25% orchietomia), gli scores risultarono sovrapponibili e statisticamente indistinguibili nei due gruppi, durante i 24 mesi di follow up [60].

Un ulteriore vantaggio della castrazione chirurgica è il basso costo. Oggigiorno i costi per la terapia medica sono in continua crescita.

Data l'attuale tendenza ad allargare l'impiego della deprivazione androgenica e ad iniziare precocemente il trattamento, sulla scorta di studi che sembrano dimostrare un vantaggio in termini di allungamento del tempo a progressione, e nel dilazionare le complicanze gravi della metastatizzazione, i costi per la terapia medica sono in continua crescita.

In uno studio americano recente sono state confrontate le spese sostenute da 28 pazienti con carcinoma prostatico metastatico trattati con LH-RH analoghi o castrazione chirurgica.

Entro i primi nove mesi dall'inizio del trattamento, il costo è risultato uguale nei due gruppi, mentre già a venti mesi era raddoppiato nei pazienti trattati farmacologicamente [61].

D'altra parte bisogna tener conto che la castrazione chirurgica è irreversibile.

Quando si instaura un trattamento ormonosoppressivo in pazienti con carcinoma prostatico avanzato, ma ancora asintomatici, si verifica un generale decremento della qualità di vita a causa della rapida insorgenza di vampate di calore, aumento del peso corporeo, perdita di vigore fisico, di interesse sessuale e impotenza che nel caso dell'orchietomia chirurgica sono permanenti. Inoltre la durata del trattamento condiziona l'insorgenza di complicanze tardive quali fratture ossee osteoporotiche che secondo uno studio erano presenti nel 13,6% dei pazienti orchietomizzati contro l'1,1% nei pazienti non ormonotrattati, in un campione di 235 casi di carcinoma prostatico di stadio > A, diagnosticati nell'arco di sette anni [62].

Uno studio della Johns Hopkins di Baltimora, che confrontava BAM verso blocco parziale ottenuto mediante castrazione chirurgica, in luogo dell'LHRH analogo, non ha potuto documentare alcuna differenza fra i due bracci di trattamento rispetto agli studi su identico argomento che impiegavano la castrazione medica.

Inoltre tenendo presente quanto detto, l'uso fin dall'inizio della terapia farmacologica può consentire a seconda dei casi, di variare opportunamente e anche di sospendere temporaneamente il trattamento.

Questo richiama la problematica recente della deprivazione androgenica intermittente, attualmente in corso di valutazione in vari trials randomizzati [63].

Se si dovesse confermare un significativo miglioramento della qualità della vita, anche a fronte di immutati indici di progressione e sopravvivenza globale è evidente come le indicazioni alla orchietomia subirebbero un ulteriore drastico ridimensionamento.

Conclusioni:

Orchietomia e LHRH analoghi hanno uguale efficacia nel trattamento del cancro prostatico [64].

Attualmente anche se di rado si trova una ragione "medica" per preferire l'orchietomia al trattamento farmacologico, l'opzione chirurgica potrebbe essere almeno proposta ai pazienti che necessitano di una deprivazione androgenica [65].

Sicuramente “definitiva” l’orchietomia potrebbe essere presa particolarmente in considerazione in concomitanza di un altro eventuale intervento (es. TURP) [66].

Per la rapidità con la quale si riduce il testosterone circolante, dopo l’orchietomia (95% dopo tre ore), questa è indicata nei casi con metastasi ossee a rischio o con franca compressione del midollo spinale [48].

3.1.3.3. Analoghi LHRH

La maggior parte degli Autori ritiene che la castrazione medica con **Analoghi superagonisti LHRH (LHRHa)**, e la castrazione chirurgica mediante orchietomia bilaterale subcapsulare o totale siano trattamenti sovrapponibili in termini di efficacia: soppressione di testosterone, tempo alla progressione e percentuale di sopravvivenza [64,67-71].

Nel paziente metastatico, con la castrazione con LHRHa si può avere una risposta clinica in oltre l’80% dei casi, con una sopravvivenza mediana di due anni, secondo Fowler [72] il 50 % ha un nadir del PSA dopo 3-6 mesi di terapia inferiore a 4 ng/ml, mentre il 35% circa ha un PSA di 1, con migliore prognosi ed il tempo medio di progressione biochimica sarebbe di circa 10 mesi.

Tutti gli LHRHa inducono un aumento iniziale di LH e FSH e conseguentemente di testosterone, con un picco dopo 3-5 giorni e per la durata di 3-4 settimane. A questo innalzamento del testosterone si può associare un peggioramento clinico in presenza di metastasi ossee dolorose, metastasi midollari o ostruzione urinaria [73-75], il cosiddetto “flare up”.

Nonostante la rarità del fenomeno tuttavia è raccomandata da alcuni l’associazione di un antiandrogeno per 2-3 settimane [76-78] nei pazienti esposti a tale rischio.

La perdita di libido e potenza sessuale e le vampate di calore sono presenti nella quasi totalità dei pazienti sottoposti a terapia con LHRHa. In percentuale assai variabile si possono inoltre osservare: riduzione del volume testicolare, ginecomastia talvolta dolente, aumento modesto di peso corporeo, riduzione dei peli, diminuzione della forza fisica, atrofia muscolare, osteoporosi, anemia, aumento di lipoproteine e modifiche del tono dell’umore (soprattutto depressione) [62, 79-82].

29

3.1.3.4. Ciproterone acetato

Il Ciproterone acetato (CPA) (Androcur) è stato il primo antiandrogeno ad essere utilizzato, a dosaggi variabili da 50 mg per 2 fino a 100 mg per 3 / die. Per la sua struttura simil steroidea ha effetto sia androgenico periferico bloccando i recettori sia sull’ipofisi comportandosi in modo analogo al progesterone.

IL CPA ha dimostrato efficacia inferiore rispetto all'LHRH analogo e equivalente al DES 3 mg nello studio EORTC 30761 [83, 84].

La sua efficacia in monoterapia in confronto con la flutamide è in corso di valutazione nello studio EORTC 30892.

Rispetto agli Analoghi LHRH non determina flare up per il suo meccanismo di antagonismo recettoriale e non induce vampate di calore, che anzi a bassi dosaggi può prevenire, per la sua attività, progestino simile.

In assenza dei dati di efficacia è possibile solo citare quelli sugli effetti collaterali del protocollo EORTC 30892; la monoterapia con flutamide presenta una maggiore incidenza di ginecomastia (45% verso 7%), diarrea (23% verso 9%), nausea (19% verso 6%), innalzamento degli enzimi epatici (10% verso 4%), mentre i fenomeni tromboembolici si sarebbero osservati solo nella monoterapia con CPA con una incidenza del 4% [85].

3.1.3.5. Antiandrogeni non steroidei

La monoterapia per os con antiandrogeni non steroidei, detti "puri" in quanto hanno attività sui recettori androgenici ha il vantaggio di preservare la potenza sessuale in quanto non ha azione centrale.

Si è cercato di valutare quindi se la monoterapia con antiandrogeni più che offrire indubbi vantaggi sulla qualità di vita potesse avere efficacia equivalente alla castrazione.

30

Trials randomizzati sono ancora in corso di valutazione, soprattutto per valutare gli effetti a lungo termine e i differenti risultati a seconda delle dosi; al presente il loro utilizzo come monoterapia di I linea non può essere ancora raccomandato.

Il problema maggiore degli antiandrogeni non steroidei è inoltre rappresentato dal dosaggio.

Questi infatti non modificano la testosteronemia, e possono nel tempo indurre aumenti del testosterone plasmatico e quindi un superamento quantitativo per competizione del blocco recettoriale (escape).

In presenza di progressione di malattia, dopo lunga terapia con antiandrogeni puri allo stato attuale delle conoscenze, risulta difficile stabile se la progressione sia legata ad una condizione di androgenoresistenza per insufficiente quantità di antiandrogeno, che è stato "superato" dal testosterone endogeno, o viceversa per un meccanismo di mutazione recettoriale. Nel primo caso potrebbe essere di vantaggio aumentare la dose dell' antiandrogeno, mentre nel secondo caso sarebbe necessario sospendere l' antiandrogeno (come succede nella Flutamide withdrawal syndrome) e modificare il tipo di antiandrogeno o di ormonoterapia.

3.1.3.5.1. La Nilutamide

La Nilutamide (Anandron, non in commercio in Italia) viene somministrata ad un dosaggio giornaliero di 300 mg per il primo mese e poi di 150 mg., in monosomministrazione.

Le esperienze con Nilutamide in monoterapia, per cui non è registrata l' indicazione, sono limitate ad un solo studio Italiano in cui su 26 pazienti si è osservata una risposta nel 38,5%

dei casi con tempo medio libero da progressione di 9 mesi, sopravvivenza media di 23 mesi e mantenimento di libido e potenza sessuale nel 50% dei casi [86].

Gli effetti collaterali osservati comprendono: difficoltà di adattamento alla visione notturna reversibile e senza alterazioni anatomiche dell'occhio nel 27%; nausea e vomito nel 12%; alterazione di funzionalità epatica nell'8%; intolleranza all'alcool nel 5%; polmonite interstiziale reversibile nel 2% circa [87-89].

3.1.3.5.2 La Flutamide

Da oltre 20 anni si utilizza la Flutamide (Drogenil, Eulexin, Flutamide Ipsen, Flutamide alfa). Nonostante in alcuni studi si sia osservata una sopravvivenza sovrapponibile al Blocco Androgenico Massimo e alla orchietomia [90, 91], al momento non è stata dimostrata una equivalenza fra castrazione e monoterapia con flutamide a causa dei pochi studi, delle piccole casistiche, dei brevi follow-up e della scarsa stratificazione dei pazienti. Il maggior vantaggio fino ad oggi osservato sembrerebbe la preservazione della funzione sessuale nell' 80% dei casi [92].

Oltre all'inconveniente della breve emivita, che impone l' assunzione di 250 mg ogni 8 ore, presenta una discreta incidenza di effetti collaterali gastro-intestinali (soprattutto diarrea) e disfunzione epatica, che oscillano dal 4 al 20 % dei casi, oltre alla ginecomastia in oltre la metà dei casi, conseguente all'innalzamento del testosterone, dell'LH e degli estrogeni fatti che generalmente si osservano dopo 3-6 mesi di terapia [91, 93-95].

3.1.3.5.3. La Bicalutamide

31

La Bicalutamide (Casodex) fra tutti gli antiandrogeni puri possiede la più lunga emivita e quindi offre la possibilità di assunzione in monodose giornaliera.

Mentre due studi randomizzati con Bicalutamide a 50 mg/die in monoterapia hanno dimostrato una equivalenza in termini di efficacia con orchietomia e con terapia con LHRHa [96, 97], in altri ampi studi si è osservata una maggiore sopravvivenza in pazienti trattati con castrazione [98, 99].

Sono in corso studi di efficacia con il dosaggio aumentato a 150 mg/die.

Dall'analisi ad interim di un ampio studio randomizzato condotto da Schellhammer su 813 pazienti in stadio D2, ad un follow-up medio di 95 settimane, la Flutamide e la Bicalutamide in associazione all'LHRHa sono sovrapponibili riguardo al tempo alla progressione [100, 101].

3.1.3.5.4. La Finasteride

L'uso della Finasteride (Finastid, Proscar, Prostide, Genaprost) in monoterapia è ancora oggetto di studi sperimentali [102].

3.1.3.6. Antagonisti LHRH

Dopo circa venti anni di ricerca, sono stati sintetizzati diversi decapeptidi come **Antagonisti dell'LHRH**, variamente denominati come Antide, Abarelix, Ganirelix, Cetrorelix, Bombesin RC-3940-II, RC-3950-II, RS-26306, ecc.

Essi avrebbero rispetto agli LHRH analoghi il vantaggio di indurre una più rapida inibizione della sintesi del testosterone senza il fenomeno del flare-up.

Gli studi clinici in corso dovranno definire la loro efficacia, tossicità e modalità di somministrazione [103-105].

3.1.4. Blocco androgenico massimo versus monoterapia

La deprivazione androgenica è la terapia di I linea nei pazienti con carcinoma di prostata avanzato, non suscettibili di trattamento radicale.

Con quali trattamenti sia più vantaggioso, in termini di efficacia e tollerabilità, raggiungere la deprivazione androgenica non è ancora stato evidenziato in maniera netta; in altri termini non abbiamo l'evidenza scientifica se esistono chiari vantaggi quale terapia di prima linea nel carcinoma prostatico avanzato all'uso del solo analogo superagonista LHRH rispetto alla combinazione analogo superagonista LHRH più antiandrogeno o viceversa.

La terapia di combinazione viene più correttamente indicata come Blocco Androgenico Massimo (BAM) piuttosto che Blocco Androgenico Completo, in quanto comunque non verrebbe raggiunta una soppressione totale degli androgeni circolanti [106]. In alternativa come Blocco Androgenico Combinato (BAC) appare più rappresentativo del regime terapeutico.

Sia la castrazione medica con LHRH analoghi sia quella chirurgica determinano la soppressione del 95% degli androgeni circolanti, attraverso l'inibizione della produzione testicolare di testosterone. Rimane comunque un 5% di androgeni di origine surrenalica che direttamente o dopo conversione enzimatica sono in grado di occupare i recettori androgenici e stimolare il metabolismo delle cellule bersaglio. Fu Labrie per primo nel 1985 a ipotizzare, attraverso uno studio clinico non randomizzato, che l'aggiunta di un antiandrogeno periferico, potesse essere di vantaggio sulla sopravvivenza [107-110] in quanto blocca a livello periferico anche l'azione degli androgeni surrenalici.

Da allora si sono succeduti molti studi al fine di valutare se le premesse teoriche avessero di fatto un riscontro clinico in termini di efficacia e più di recente di qualità di vita del trattamento con BAM. Rispetto alla monoterapia.

L'EORTC negli anni '80 ha portato a termine tre studi (protocolli 30805, 30843 e 30853) sul confronto BAM versus la monoterapia.

Nel primo (EORTC 30805) non si è osservata nessuna differenza di sopravvivenza e progressione fra orchietomia da sola, associata a Ciproterone acetato (CPA) o a Dietilstilbestrolo (DES) (1mg/die) [111].

Nel trial EORTC 30843 dopo stratificazione dei pazienti per performance status e stato metastatico, non si osservavano differenze significative di progressione e sopravvivenza in ciascuno dei tre bracci: orchietomia, Buserelin + CPA per due settimane, Buserelin + CPA continuato con il medesimo dosaggio giornaliero di 50 mg 3 volte al giorno. La sopravvivenza media è stata in ogni caso, ad un follow-up di 5,7 anni, di 24 mesi.

In questo studio però, i bracci di randomizzazione non erano bilanciati in quanto il gruppo con BAM era costituito da pazienti con maggior numero di metastasi ossee (hot spots alla scintigrafia) e quindi a prognosi peggiore [112].

Di Silverio e coll. [113] nel 1990 hanno pubblicato i risultati di uno studio multicentrico Italiano, in cui 163 pazienti venivano trattati con Zoladex depot da solo e 165 con Zoladex più Ciproterone acetato al dosaggio di 200 mg /die. A 6, 12, 24 mesi di terapia non hanno osservato differenze significative nei due gruppi riguardo alla risposta obiettiva, al tempo alla progressione e alla sopravvivenza totale. Nei pazienti trattati con BAM vi era tuttavia una migliore risposta rispetto al dolore e al Performance Status.

Un altro studio randomizzato che ha valutato il CPA nella terapia combinata è quello di Thorpe [114], in cui si sono analizzati tre bracci di 175 pazienti ognuno, provenienti da 18 centri in Gran Bretagna, così trattati :

- braccio 1 : CPA 100 mg per os 3 volte/die;
- braccio 2 : Goserelin 3,6 mg s.c. ogni 4 sett;
- braccio 3 : Goserelin + CPA (allo stesso dosaggio).

Rispetto alla risposta clinica (sia soggettiva che oggettiva), ottenuta analizzando periodicamente i pazienti fino a 48 mesi, non si è osservata differenza nei tre bracci.

Analogamente non si è osservata differenza neanche in termini di tempo di progressione fra la terapia di combinazione e la monoterapia.

Riguardo gli effetti collaterali solo nel braccio B si sono osservati sintomi da tumor flare (nel 7%), mentre nei bracci A e C, probabilmente per l'azione progestinica del CPA sul centro del bulbo encefalico, si sono osservate alterazioni del ritmo del respiro.

Nello studio EORTC 30853 si è invece confrontata la terapia di associazione con Goserelin mensile e Flutamide (250 mg per os 3 volte/ die) versus la orchietomia bilaterale [108, 109].

Anche in questo studio randomizzato su 327 pazienti reclutati dal 1986 al 1988 da 21 Centri, vi era una lieve maggioranza di casi di malattia severa nel gruppo trattato con l'orchietomia (85% verso 77%), non tale però da influire sui risultati, come verificato dall'analisi "aggiustata" per fattori di rischio.

Ad un follow-up medio di 7,2 anni si è osservata una differenza significativa, a vantaggio del BAM, della sopravvivenza totale (differenza di 7 mesi), della morte cancro specifica, del tempo alla prima progressione e della sopravvivenza libera da progressione.

Nel BAM vi è stata una maggiore incidenza di vampate di calore (70 verso 59%), di ginecomastia (22 verso 8%) e di disfunzione epatica (9 verso 3%).

Molti altri studi sono stati effettuati con l'impiego di Flutamide : ad esempio il NCI / INT 0036 [115], in cui Crawford confronta 300 pazienti trattati con leuprolide e placebo con 303 che ricevono leuprolide e Flutamide (750mg /die). I due gruppi, ben bilanciati per fattori prognostici, hanno presentato una differenza non significativa riguardo alla risposta (43,6% del BAM versus 35,3% della monoterapia) ed invece una differenza significativa di 7 mesi sulla sopravvivenza a vantaggio del BAM, analogo al protocollo EORTC 30853.

Per quanto riguarda la tossicità, si è osservata una differenza significativa solo per la diarrea: 13,6% nel BAC verso 4,9%.

Nel successivo Trial SWOG/INT 105 effettuato in doppio cieco, sono stati trattati dal 1989 al 1994, 1387 pazienti, stratificati per estensione di malattia metastatica e divisi in due bracci: il primo con orchietomia in associazione a placebo il secondo con orchietomia in associazione a flutamide. L'analisi dei dati, nel 1997, non ha confermato differenze statisticamente significative in relazione alla sopravvivenza totale e libera da progressione, mentre

sarebbe stata significativa la differenza d'incidenza di diarrea e anemia in seguito alla somministrazione di flutamide [116].

Ricordiamo altri due studi con Flutamide in cui invece non si è osservata superiorità del BAM.

Uno studio multicentrico randomizzato Italiano su 241 pazienti e follow-up medio di 43 mesi, in cui non si è osservata differenza significativa di progressione e sopravvivenza totale e specifica fra i trattati con Flutamide per due settimane + Leuprolide e Flutamide continuata + Leuprolide, anche con la stratificazione per fattori di rischio [117].

Simili i risultati di uno studio randomizzato Australiano di confronto fra orchietomia da sola o con Flutamide [118].

In un'ampia casistica dell'International Anandron Study Group [119, 120], si è voluto valutare efficacia e tollerabilità del blocco androgenico massimo utilizzando la Nilutamide.

In 423 pazienti, randomizzati in orchietomia associata a placebo o a Nilutamide (300 mg die per un mese e poi 150 mg / die), si è osservata una riduzione del dolore ed un allungamento del tempo alla progressione a favore del BAM (differenza significativa di 4 mesi : 18 versus 14).

Come per lo studio EORTC 30853 con flutamide, anche in questo trial con Nilutamide il BAM sembra essere più vantaggioso dopo i 24 mesi di terapia.

Sono risultati maggiori gli effetti collaterali del BAM: difficoltà di adattamento al buio, intolleranza all'alcool, 0,4% di polmonite interstiziale reversibile.

Anche secondo Le Duc [121] e Bertagna [122] la Nilutamide in associazione alla castrazione determinerebbe un migliore controllo del dolore osseo rispetto alla sola orchietomia.

Nella meta-analisi riportata da Bertagna su 1196 pazienti di 7 studi randomizzati, con Orchietomia più Nilutamide vi sarebbe una percentuale di risposta del 53% mentre con la sola castrazione sarebbe del 43% (p=0,02) [122].

Nel 1995 sono stati pubblicati i risultati di una corposa meta-analisi condotta dal Prostate Cancer Trialist Group, confrontando i dati di 22 studi su un totale di 5710 pazienti randomizzati in gruppi di confronto fra monoterapia (orchietomia o Analogo LHRH) e BAM (con Flutamide o Nilutamide o Ciproterone Acetato).

Ad un follow-up attuariale di 40 mesi non si è osservata differenza significativa, tra una mortalità totale del 58,4% nel BAM e del 56,3% nella monoterapia [123].

Il maggior limite di questa pregevole meta-analisi è stato tuttavia quello di avere confronto trials che utilizzavano diversi tipi di antiandrogeno sia steroidei che puri.

Pertanto ad opera dello stesso gruppo di studio nel 1997 sono stati pubblicati da Caubet [124] i risultati della meta-analisi condotta solo sui dati dei 13 trials che avevano utilizzato in associazione alla castrazione, un antiandrogeno non steroideo, piuttosto che il Ciproterone.

Lo studio è stato condotto da parte di autori differenti, che hanno analizzato in doppio cieco i dati di uno stesso lavoro, nel rispetto dei criteri di qualità della meta-analisi, così come descritti da Sacks e da Chalmers [125, 126].

In cinque di questi studi veniva confrontata l'orchietomia da sola o associata a Nilutamide [127-131], in uno il Buserelin da solo o con Nilutamide [132], in tre il Goserelin con placebo o Flutamide [133-135] in uno il Leuprolide da solo o con Flutamide [115] e in tre il

Goserelin più Flutamide verso l'orchietomia [108, 136,137].

La Flutamide era sempre somministrata allo stesso dosaggio di 250 mg. X 3 / die e la Nilutamide a 300 mg / die tranne in un caso in cui veniva data dopo il primo mese a 150 mg / die.

In totale i Trials erano abbastanza bilanciati per fattori di rischio: si è ritenuto infatti che la maggiore prevalenza di pazienti con cattivo Performance Status nel gruppo BAM di alcuni studi possa essere bilanciato da una maggiore prevalenza di pazienti con pochi siti metastatici nel braccio BAM di altri studi. Sia la sopravvivenza libera da progressione che la sopravvivenza totale sono risultate più lunghe in modo significativo nel gruppo di trattamento secondo BAM, in cui si è registrata una maggiore sopravvivenza media di 7,3 mesi con una risposta totale del 54% contro il 45% della sola castrazione medica o chirurgica (secondo i criteri di risposta NPCP).

Gli studi presenti al momento in letteratura sono ancora pochi, hanno casistiche relativamente piccole e offrono risultati oltre che non facilmente confrontabili anche talvolta molto diversi. In base alle osservazioni di LeLorier e Bailar [138, 139] il livello di evidenza di una meta-nalisi non può essere considerato superiore a quello di uno studio randomizzato, pertanto anche la recente meta-analisi di Caubet, che non è più “forte” di altri singoli studi, non ha risolto la controversia.

In conclusione all momento attuale, non è possibile dare delle “regole”, ma solo delle indicazioni.

Le evidenze più “forti” della letteratura sembrano allo stato attuale indicare che :

1. il BAM che impieghi un antiandrogeno puro offre migliori risultati rispetto al BAM che impieghi il CPA;
2. solo i pazienti con malattia metastatica minima, senza dolore osseo e con un buon Performance Status, possono avere migliore risposta e sopravvivenza con BAM rispetto alla monoterapia con LHRH analoghi.
3. Allo stato attuale delle conoscenze la terapia medica con il solo analogo superagonista LHRH (con l'aggiunta dell'antiandrogeno all'inizio nei pazienti a rischio di malattia da flare-up) è da considerarsi standard quando non esistano le premesse di cui al punto 2.

| AUTORE | FARMACI | N° PAZ | % VAMPATE DI CALORE | % NAUSEA VOMITO | % DIARREA | % ASTENIA |
|--------------------------|--------------------------|--------|---------------------|-----------------|-----------|-----------|
| Thorpe et al, 1996 | Ciproterone +Goserelin | 175 | 0.6 | 0.6 | 1.7 | |
| Thorpe et al, 1996 | Goserelin | 175 | 0 | 1.1 | 2.3 | |
| Thorpe et al, 1996 | Ciproterone | 175 | 1.7 | 2.3 | 2.8 | |
| Dijkman et al, 1995 | Orchiectomia | 232 | 22 | 6 | 6 | 11 |
| Dijkman et al, 1995 | Orchiectomia +Nilutamide | 225 | 28 | 10 | 4 | 5 |
| Crawford et al, 1989 | Leuprolide | 268 | 60.8 | 14.2 | 4.9 | 12.7 |
| Crawford et al, 1989 | Leuprolide +Flutamide | 268 | 63.6 | 11.8 | 13.6 | 13.3 |
| Tyrrel et al, 1991 | Goserelin | 293 | 11.6 | 0.7 | 0.3 | 0.7 |
| Tyrrel et al, 1991 | Goserelin +Flutamide | 293 | 27.3 | 6.8 | 11.3 | 1.4 |
| Schellhammer et al, 1997 | LHRHa + Bicalutamide | 401 | 53 | 14 | 12 | 22 |
| Schellhammer et al, 1997 | LHRHa +Flutamide | 407 | 53 | 13 | 26 | 22 |
| Sarosdy et al, 1998 | Leuprolide +Bicalutamide | 135 | 55 | 13 | 10 | 14 |
| Sarosdy et al, 1998 | Leuprolide +Flutamide | 138 | 55 | 12 | 30 | 25 |
| Sarosdy et al, 1998 | Goserelin +Bicalutamide | 266 | 52 | 15 | 13 | 26 |
| Sarosdy et al, 1998 | Goserelin +Flutamide | 266 | 52 | 14 | 24 | 20 |

3.1.5. Soppressione androgenica intermittente

Facendo seguito allo studio pioniere di Klotz [140] nel quale si dimostrava nei 19 pazienti trattati con dietilstilbestrolo in modo intermittente una miglior qualità di vita a parità di beneficio terapeutico, si è andata negli ultimi anni focalizzando in modo sempre più preciso l'interesse verso la somministrazione intermittente della soppressione ormonale. Questo interesse è stato ulteriormente stimolato dalle conoscenze sui meccanismi dell'ormonoresistenza [141] e dagli studi sperimentali sull'animale [142, 143]. Infatti la necessità di somministrare in modo diverso da quella tradizionalmente continua la terapia ormonosoppressiva trova il razionale nei seguenti punti:

- durata limitata di risposta alla terapia ormonosoppressiva (mediana generale di risposta tra 12 e 33 mesi) [144, 145]
- progressione inevitabile con tumore ormonoindipendente [146] dopo un media di 24 mesi di terapia ormonosoppressiva.
- la terapia ormonosoppressiva causa un deterioramento della qualità di vita ingravemente col durare della terapia [62, 147] *{TABELLA 3.1.5}* causato dall'assenza di testosterone.

Queste premesse hanno indotto l'apertura di studi clinici. [148-152]. In questi 5 studi furono inclusi un totale di 195 pazienti sia localmente avanzati che metastatici. Il criterio d'inclusione dei pazienti in terapia intermittente fu che raggiungessero un nadir di PSA almeno uguale o inferiore a 4 ng/dl per evitare di includere i pazienti a cattiva prognosi. Il tempo medio di raggiungimento del nadir di PSA fu di 7 mesi. La terapia fu sospesa fino a che il PSA non risalì oltre i 20 ng/ml. In tutti i pazienti il periodo senza trattamento era associato ad un senso di benessere ed ad un recupero della libido e della potenza ai livelli preterapia. La progressione fu osservata dopo una media di 43 mesi ed una mediana di 32 mesi. Da questi studi pilota rimane non chiarito quali sono i criteri ottimali per sospendere e riprendere il trattamento. Sembra tuttavia che i pazienti che potrebbero maggiormente giovare di una terapia intermittente sono coloro che vanno in progressione dopo chirurgia radicale od ormonoterapia [151]. Benché promettenti perché indicano che il trattamento intermittente è fattibile, che può essere sospeso per circa il 50% del tempo con notevoli miglioramenti della qualità di vita e che la mancata risposta alla reinstituzione della terapia è stata osservata in un solo caso, questi trials clinici sono ancora non conclusivi sia sulle indicazioni precise alla terapia intermittente sia se la terapia intermittente influisca o meno sulla sopravvivenza. E nel caso che la influenzasse se questo effetto sia in senso positivo o negativo [153].

Pertanto allo stato attuale delle conoscenze la terapia intermittente non può trovare una raccomandazione d'uso. I potenziali candidati devono essere inclusi negli studi in corso (anche nel nostro paese) che confrontando l'intermittenza con la terapia standard possano dare le risposte che ancora attendiamo.

TABELLA 3.1.5 – Effetti collaterali indotti dall'ormonosoppressione

| | | | |
|---|---|---|--------------------------------------|
| - | Vampate di calore | - | Perdita della libido |
| - | Impotenza | - | Stanchezza generale |
| - | Demineralizzazione ossea | - | Perdita della massa muscolare |
| - | Disordini del metabolismo lipidico | - | Anemia |

3.1.6. Trattamento chirurgico

L'indicazione alla Prostatectomia Radicale Retropubica (RRP) è proponibile in casi selezionati anche nella neoplasia prostatica in stadio clinico T3 purchè a linfonodi negativi [154, 155]. Una parte della letteratura più recente [156-158] documenta infatti una percentuale di sopravvivenza malattia-specifica sostanzialmente sovrapponibile a quella delle malattie confinate all'organo negli stadi bene e moderatamente differenziate G1-2 O.M.S., Gleason score sino a 7 e margini chirurgici negativi.

Nello studio di Van den Ouden [158] i 27 pazienti con neoplasia pT3G3 hanno avuto una sopravvivenza minore ed una percentuale di progressione maggiore rispetto ai 56 pazienti con neoplasia T3 G1-2, nei quali progressione e sopravvivenza non erano significativamente diversi da quelli dei pazienti con malattia confinata all'organo. Tali risultati sono in armonia con quelli dello studio multicentrico pubblicato da Gerber [156] nel 1997 nel quale, sui 345 pazienti con malattia clinica T3 sottoposti a chirurgia con intenti radicali le curve di sopravvivenza malattia-specifica e di sopravvivenza libera da malattia presentano differenze statisticamente significative per le neoplasie bene differenziate rispetto a quelle moderatamente e poco differenziate. Anche Low e Lieberman [159] su un campione di 206 pazienti in stadio pT3 (tra i 583 sottoposti a RRP per malattia in stadio clinico T1 o T2) riportano risultati favorevoli in termini di assenza di progressione nelle malattie con parametri di rischio clinico basso. Analoghi risultati sono riportati da Epstein [160] che riferisce una sopravvivenza specifica (mediana: 4 aa e 1 mese) di più del 50% nei pazienti con Gleason score 7 che non abbiano una franca estensione extracapsulare della malattia.

La Prostatectomia radicale perineale (RPP) ha le stesse indicazioni della RRP [161] e la modalità di approccio chirurgico non modifica le indicazioni. E' stato documentato su un campione di 220 pazienti [162] tra i quali 120 sono risultati essere in stadio pT3 la assenza di mortalità operatoria e la presenza di complicanze solo nel 2% dei casi (embolia polmonare, infarto miocardico, pancreatite necrotizzante; fra le complicanze più comuni stenosi della anastomosi, proctotomia involontaria, prolungato leakage urinario, trombosi venosa profonda). E' stato comunque segnalato, per l'approccio chirurgico perineale, il rischio significativamente maggiore di incisioni capsulari e quindi di margini positivi indotti chirurgicamente, ciò che comporta un rischio maggiore di recidive biochimiche [163].

La linfadenectomia Pelvica (PLAD) è sempre indicata per valutare la possibile estensione della neoplasia ai linfonodi loco-regionali cosa che farebbe la differenza discriminante di stadio. Essa ha una importanza discriminante nelle forme che hanno maggior rischio di localizzazione linfonodale qualora non si vogliano proporre approcci terapeutici integrati [164-166].

La linfadenectomia Laparoscopica (LPLAD) ha le stesse indicazioni e percentuale di complicanze [167] della PLAD a cielo aperto. Cadeddu non ha evidenziato modificazioni della progressione della malattia a breve termine in 52 pazienti che alla LPLAD erano risultati avere linfonodi positivi rispetto ai pazienti che avevano eseguito PLAD chirurgica tradizionale. Per la sua minore invasività [168, 169] può essere indicata nei pazienti ad alto rischio di positività linfonodale (Gleason score biotico >7, malattia G3 sec.OMS, PSA >20 ng/L) nei Centri che non praticano la RRP in presenza di malattia metastatica linfonodale.

3.1.7. Radioterapia

I dati recentemente pubblicati da Hanks e Coll. [170] riportanti le sopravvivenze ottenute a 15 anni dopo radioterapia radicale per carcinoma prostatico in quasi 2000 pazienti affluiti nel Patterns of Care Study statunitense [171] e in due studi RTOG (7706 e 7506) [172, 173], rappresentano un'ulteriore conferma dell'efficacia della radioterapia transcutanea nella cura del cancro della prostata. Questi ultimi dati, infatti, si aggiungono a quelli dei gruppi di Stanford [174], di Huston [175] e di Washington [176], anche questi con sopravvivenze a 10- 15 anni dal trattamento e a quelli di Regato con ben 20 anni di follow-up [177].

I risultati sopra citati sono particolarmente significativi non solo per la numerosità delle osservazioni su cui sono basati e 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 [178].

Con la dizione “**malattia avanzata**” si è soliti comprendere un gruppo di presentazioni dell'adenocarcinoma prostatico estremamente difformi tra loro, con prognosi molto diverse soprattutto in dipendenza della presenza o meno di diffusione linfonodale pelvica e/o a distanza e per le quali le strategie terapeutiche disponibili devono essere di volta in volta rapportate alla età biologica del paziente, alla presenza di sintomi correlabili alla malattia, alle eventuali co-morbidità. Spesso diventano decisive nel valutare l'impatto delle terapie proposte al paziente le considerazioni relative più alla qualità della vita residua che non alla sua quantità.

40

3.1.7.1. Tecnica della radioterapia

Originariamente il trattamento radiante del carcinoma prostatico comportava l'irradiazione dell'intera pelvi (“whole pelvis”) seguita da una sovradosa, “boost”, sulla sola ghiandola [179]. 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) [180].

L'introduzione della TC a scopo dosimetrico [181] e dei sistemi di Treatment Planning computerizzati 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 prostatico 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 [182, 183].

Se, però, l'intento è quello di fornire linee-guida che abbiano il significato di parametri minimi di riferimento nell'irradiazione del cancro prostatico è bene sottolineare che le tecniche conformazionali non possono ancora essere considerate come tecniche “standard” poiché al

momento limitate, almeno in Italia, a Centri in possesso di adeguata tecnologia ed esperienza.

3.1.7.1.1. 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 [184- 186].

Tali considerazioni valgono principalmente per l'utilizzo di:

- TC a scopo dosimetrico eseguita nelle condizioni di trattamento [187],
- fotoni X di adeguata energia (almeno 6MV) [188],
- schermatura della parete posteriore del retto [189, 190],
- sistemi di immobilizzazione del paziente [191-193],
- laser longitudinali e laterali nelle fasi di simulazione, verifica e trattamento [194],
- sistemi di controllo della adeguatezza geometrica del trattamento [195].

3.1.7.1.2. Relazione dose-risposta

Alla luce dei risultati clinici a tutt'oggi pubblicati pare certa l'esistenza di una relazione dose-risposta per l'adenocarcinoma prostatico [196-197]. Appare anche provato che il livello di dose associato alla più elevata probabilità di controllo locale sia direttamente proporzionale al volume della neoplasia [198]. Risulta quindi consigliabile modulare la dose totale alla prostata secondo lo stadio clinico T di malattia.

41

3.1.7.1.3 Trattamento dei linfonodi pelvici

Non esiste nessuna evidenza certa in letteratura della utilità dell'irradiazione dei linfonodi pelvici [172-174, 199-202] né in termini di controllo locale di malattia, né in termini di sopravvivenza. I due studi randomizzati dell'RTOG statunitense (RTOG 75-06 ed RTOG 77-06) [172, 173] che sono stati promossi con l'intento di risolvere la questione, non hanno dimostrato differenze statisticamente significative, ma non sono stati considerati conclusivi. Pur lasciando, quindi, alla responsabilità di ogni Centro l'adozione della scelta ritenuta più idonea, sembra prudente, nella pratica clinica quotidiana, adottare una stima del rischio di coinvolgimento subclinico dei linfonodi pelvici per decidere l'eventuale irradiazione dello scavo pelvico [175, 203-207]: si suggerisce a tal proposito l'adozione dell'algoritmo di calcolo proposto da Roach [207]:

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

dove:

- PSA = PSA alla diagnosi,
- GPS = Gleason Pattern Score biptico,
- TG = 1 nei T1c e T2a,
= 2 nei T1b e T2b,
= 3 nei T2c e T3.

Una recente revisione della casistica dell'Università di San Francisco condotta dal gruppo di Roach su più di 500 pazienti [208], dimostrerebbe, seppur in maniera non randomizzata, un sostanziale beneficio in termini di biochemical progression-free survival (sopravvivenza libera da progressione biochimica) per i pazienti ad alto rischio di metastatizzazione linfonodale, così come definiti dall'equazione sopra riportata, irradiati sulla pelvi rispetto a quelli irradiati sul solo volume prostatico e questo indipendentemente da ogni pretrattamento con ormoni. A seguito di questo ed altri studi simili [209] l'RTOG americano ha promosso uno studio randomizzato a 4 braccia per i pazienti ad alto rischio di metastatizzazione ai linfonodi pelvici secondo l'algoritmo di Roach: irradiazione dello scavo pelvico vs. del solo volume prostatico, blocco androgenico totale neoadiuvante vs. adiuvante.

3.1.7.1.4. 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 [210-211, 212] Queste sono rappresentate da:

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

In assenza di precise indicazioni in letteratura è compito di ogni Centro valutare l'opportunità di modulare i parametri tecnici del trattamento (volume, dose-frazione, dose-totale) in presenza di una o più delle menzionate condizioni.

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

42

3.1.7.1.5. Stima del rischio di localizzazioni linfonodali subcliniche

Sono state di recente proposte varie metodologie aventi lo scopo di valutare probabilisticamente il rischio di localizzazioni metastatiche subcliniche di malattia ai linfonodi pelvici a partire da noti fattori prognostici quali il PSA alla diagnosi, il Gleason Pattern Score e l'estensione locale di malattia (T) . Si suggerisce l'adozione in ogni Centro di una di queste metodologie al fine di poter meglio valutare l'opportunità di estendere il trattamento anche ai linfonodi dello scavo pelvico (vide infra). Si sottolinea, comunque, che l'irradiazione dei linfonodi pelvici è mantenuta opzionale per la disuniformità dei dati emergenti in letteratura.

3.1.7.2. Risultati

Nella **malattia localmente avanzata (T3-T4, N0, M0)** la radioterapia, sola o variamente associata al trattamento ormonale, può rappresentare il trattamento elettivo. Nell'aggiorna-

mento del dicembre 1999 del National Cancer Institute/PDQ Physician Statement, anzi, la radioterapia transcutanea con fasci generati da un acceleratore lineare è addirittura definita “*the most appropriate treatment for the majority of patients with stage III prostate cancer*”, mentre la chirurgia radicale sarebbe riservata a non meglio descritti “*highly selected patients*” [213].

A conclusioni simili erano peraltro già giunti i Panel Members del NCCN (National Comprehensive Cancer Network) statunitense [214], il Gruppo di Lavoro per i Tumori della Prostata del CNR-Progetto finalizzato applicazioni cliniche della ricerca oncologica [215] e, più recentemente, la British Association of Urological Surgeons [216].

I recenti progressi di tecnica chirurgica hanno certo contribuito all'allargamento delle indicazioni alla prostatectomia radicale anche in questo gruppo di pazienti [156, 217], ma casistiche urologiche storiche [218-220], e più recenti osservazioni [221-224] sono concordi nel ritenere inadeguata la chirurgia nelle neoplasie avanzate, diffuse o associate a fattori prognostici sfavorevoli alla diagnosi quali elevato Gleason Pattern Score o PSA, in particolare se utilizzata come unica modalità di cura.

Esiste ormai una vasta letteratura che conferma l'efficacia della radioterapia da sola nel controllare localmente l'adenocarcinoma prostatico anche quando venga diagnosticato in stadio avanzato, e nell'assicurare quindi una sopravvivenza accettabile al paziente [170, 171, 174, 175, 177, 213, 2225]: complessivamente si tratta, nelle serie meglio analizzate, di quasi 2300 pazienti, in stadio III, irradiati in prestigiose istituzioni statunitensi, con tecniche e dosi che però, attualmente e per ammissione degli stessi autori, verrebbero considerate sub-ottimali **{TABELLA 3.1.7.-1}**.

E' naturalmente improponibile un confronto con analoghe casistiche chirurgiche [226] stante le note, pesanti differenze in termini di età, condizioni generali, co-morbidità, e soprattutto, staging di malattia dei due gruppi di pazienti quando si consideri che la prognosi è grandemente influenzata dallo status linfonodale pelvico oltre che dalla presenza di metastatizzazione subclinica a distanza.

L'introduzione sistematica del dosaggio del PSA pre-terapia, associato al Gleason Pattern Score bioptico, ha permesso di stratificare i pazienti alla diagnosi in base al rischio di ripresa biochimica di malattia per individuare sottogruppi a prognosi significativamente diversa a parità di stadio clinico TNM [175, 227, 203]. Alcuni autori si sono spinti a consigliare atteggiamenti terapeutici differenti in dipendenza del sottogruppo prognostico così attribuito: al momento però non vi è accordo in letteratura su quale sia l'algoritmo che meglio discrimina i pazienti in sottogruppi a diversa prognosi e quindi, nella pratica clinica, ci pare prudente utilizzarli solo in trials controllati.

E' comunque accertato che pazienti che alla diagnosi si presentino con PSA > di 10-15 ng/ml e/o con Gleason Pattern Score bioptico > di 7 difficilmente potranno beneficiare di una radioterapia sola e di tipo convenzionale. Approcci innovativi in campo squisitamente tecnico quali la Radioterapia conformazionale, per altro già da tempo operativi anche in Centri italiani, trovano proprio in questo ambito le loro applicazioni più promettenti mentre sono già ampiamente documentati, anche in studi randomizzati, i benefici ottenibili con l'associare gli ormoni prima e/o dopo l'irradiazione come già estesamente discusso nel volume 2 delle Linee Guida AurO dedicato al trattamento del carcinoma intraprostatico e in altro capitolo in questo volume.

Tra gli sforzi in atto per migliorare i risultati della radioterapia ci sembra utile citare almeno l'utilizzo di neutroni, pioni o più semplicemente di frazionamenti non convenzionali della dose; l'associazione con ipertermia profonda e con farmaci radiosensibilizzanti o chemioterapici

[228-232]. Alcuni di questi tentativi sono stati oggetto di trials clinici con risultati per la verità non univoci [233]: al di fuori quindi di tali studi è bene che essi non entrino ancora nella pratica clinica quotidiana.

I pazienti portatori di **malattia metastatica ai linfonodi pelvici patologicamente accertata o meno (pN+, N+)**, non hanno necessariamente una malattia incurabile e sopravvivenze causa specifiche a 10 anni del 30-35 % possono essere ancora ottenute con l'associazione ormoni-radioterapia come riportato in serie storiche e anche recentemente dimostrato da uno studio dell'RTOG americano [174, 234].

Anche per questi sottogruppi di pazienti sono riportate in letteratura casistiche di sola radioterapia ma in verità piuttosto datate e numericamente poco rilevanti [235, 236]: i deludenti risultati di disease-free survival e sopravvivenza, per altro comuni per questo stadio di malattia ad altri approcci terapeutici, hanno rapidamente convinto della necessità di associare a qualunque terapia locale il trattamento ormonale. Sono stati a questo proposito pubblicati i risultati definitivi del trial clinico randomizzato RTOG 85-31 su 173 pazienti pN+ che concludono per la superiorità della ormono-radioterapia sulla radioterapia da sola: ed è in corso uno studio randomizzato dell' RTOG che confronta la sola ormonoterapia versus l'associazione ormonoterapia-radioterapia [237].

3.1.7.3. Ruolo della brachiterapia nella malattia localmente avanzata

44

Almeno per il momento nel nostro paese la scelta di tale metodica non può essere annoverata tra quelle standard tanto meno nelle forme localmente avanzate. Vedi a questo proposito quanto già scritto nel volume 2 delle Linee Guida AurO dedicato al trattamento del carcinoma intraprostatico e le raccomandazioni della American Brachytherapy Society recentemente pubblicate [238].

3.1.7.4. Radioterapia “di salvataggio” dopo chirurgia radicale

La recidiva clinicamente evidente dopo prostatectomia radicale è preceduta quasi invariabilmente dall'innalzamento del PSA durante il follow-up: nell'esperienza di Catalona solo il 6% delle progressioni cliniche avvengono in assenza di dosabilità del PSA [239]. Partin ha inoltre suggerito che la velocità di crescita del PSA (= “PSA velocity”) dopo chirurgia permette di distinguere piuttosto efficacemente la ripresa esclusivamente locale da quella a distanza [240]. La domanda diventa quindi se, quando, e come intervenire in un paziente prostatectomizzato che presenta durante il follow-up un lento innalzamento del PSA in assenza di malattia clinicamente evidente.

I risultati di una radioterapia sul letto operatorio differita fino alla comparsa di recidiva palpabile e/o istologicamente accertabile sono deludenti: a fronte di dosi totali elevate (almeno

70 Gy consigliati da Hanks nel Patterns of Care e come confermato da Anscher e Prosnitz già nel 1988) e quindi di tossicità acute e croniche elevate in pazienti già sottoposti ad intervento chirurgico, le serie pubblicate, per la verità numericamente poco consistenti, riferiscono probabilità di controllo locale che vanno dal 12 al 55 % a 10 anni [241]. Può quindi essere consigliabile non attendere la recidiva clinica, ma avviare il paziente a radioterapia sul letto operatorio appena individuata una biochemical failure con “lenta” progressione del PSA quindi suggestiva per sola ripresa locale secondo le indicazioni di Partin: in questo secondo caso infatti sembra ragionevole supporre che dosi dell’ordine di 60-64 Gy possano essere sufficienti e le casistiche finora pubblicate, pur numericamente poco rilevanti, paiono confortanti {TABELLA 3.1.7.-2}.

Le Linee Guida ASTRO (= American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) dedicate al ruolo della radioterapia di salvataggio per le “PSA-failures” dopo prostatectomia radicale, sottolineando che il livello di PSA al momento della RT di salvataggio pare costituire un fattore prognostico decisivo per l’esito del trattamento, fissano a 1,5 ng/ml il livello-soglia di PSA post-chirurgia indicativo di sicura ripresa di malattia locale [242]; occorre, però, sottolineare che non esiste in letteratura uniformità di vedute su questo punto e, quindi, tale cut-off non può essere considerato assoluto.

L’ormonoterapia da sola, se può costituire la scelta migliore in un paziente con PSA in “rapido” innalzamento dopo chirurgia, non pare almeno in esperienze non randomizzate, sufficiente nei casi a bassa PSA-velocity [243], ma sono in corso a questo proposito trials dell’RTOG che randomizzano sola RT locale versus RT + ormoni versus soli ormoni nei pazienti recidivati dopo prostatectomia e i cui risultati saranno noti tra qualche anno [244].

Conclusioni : se volessimo adottare i criteri dell’ “evidence based medicine” nel giudicare il livello di attendibilità delle diverse alternative terapeutiche come proposto dall’ NCI statunitense [245], ben pochi degli atteggiamenti fin qui discussi potrebbero essere giudicati di “Level-1”, cioè derivati da studi clinici controllati randomizzati. Questa osservazione impone al clinico lo sforzo di partecipare all’attività di quei gruppi cooperativi nazionali e sovranazionali che progettano protocolli di ricerca con lo scopo di offrire al proprio paziente, ove non supportati da sufficienti evidenze, l’opportunità di entrare in trials elaborati con criteri scientificamente inoppugnabili.

3.1.7.5. Il follow-up dopo radioterapia

3.1.7.5.1. Definizione di “ripresa biochimica” dopo radioterapia

L’uso sistematico del PSA nel monitoraggio dei pazienti dopo trattamento radicale (chirurgico o radioterapico) del carcinoma della prostata ha condotto alla necessità di definire in modo per quanto possibile univoco, il concetto di “biochemical failure” (fallimento biochimico) e ciò non solo per rendere confrontabili casistiche provenienti da Centri diversi, ma

soprattutto per aiutare il clinico nel decidere se e quando intraprendere una eventuale terapia “di salvataggio” [246]. A differenza di quanto succede dopo la prostatectomia radicale, quando scende bruscamente a livelli indosabili con emivita di pochi giorni, il PSA dopo irradiazione decresce lentamente e può non raggiungere mai livelli di indosabilità senza che ciò indichi necessariamente una persistenza e/o recidiva del tumore ma rendendo arduo definire con esattezza quale valore di “*nadir*” del PSA sia auspicabile dopo radioterapia [247].

Anche su questa questione l’ASTRO ha pubblicato recentemente delle Linee guida per l’interpretazione delle variazioni di PSA dopo radioterapia che al momento costituiscono le raccomandazioni più documentate sull’argomento [248]:

(a) il nadir del PSA post-RT è un fattore prognostico di peso almeno equivalente a quello delle note variabili pre-trattamento, ma non esiste un valore di cut-off che permetta di separare in modo netto il successo o il fallimento di un trattamento radiante.

(b) la rilevazione di tre incrementi consecutivi del PSA durante il follow-up è da considerare una ragionevole definizione di “fallimento biochimico” dopo radioterapia. In caso di trials clinici la data di recidiva biochimica da registrare è quella a metà strada tra la data del nadir post-RT del PSA e quella del primo incremento dello stesso.

(c) il fallimento biochimico non giustifica di per se l’inizio di una terapia di salvataggio poiché non equivale ad una recidiva clinica, ma costituisce comunque un end-point appropriato in caso di trials clinici.

(d) nessuna definizione di fallimento biochimico può essere utilizzata in sostituzione dei classici parametri di ripresa clinica o di sopravvivenza.

Il documento dell’ASTRO raccomanda inoltre che le rilevazioni del PSA post-RT avvengano ad intervalli di tre-quattro mesi per i primi 2 anni e, successivamente, ogni 6 mesi lasciando però al clinico la possibilità di decidere per *timing* diversi nel singolo paziente.

3.1.7.5.2. Che fare ?

Una volta documentata in questo modo una ripresa biochimica dopo radioterapia non vi è unanimità in letteratura sulla necessità di un trattamento attivo immediato. Negli ultimi anni sono stati pubblicati studi che hanno indagato la cinetica della progressione del PSA nei casi di biochemical failure post-RT. Nelle casistiche più cospicue e meglio analizzate il PSA doubling-time mediano (= tempo medio di raddoppio del PSA dosabile nel siero) è risultato compreso tra i 12 e i 36 mesi con una correlazione inversamente proporzionale rispetto allo stadio iniziale di malattia e al Gleason Pattern Score [249]. Altre ricerche hanno evidenziato come una franca recidiva locale di malattia documentabile istologicamente si presenta in media 40 mesi dopo la ripresa biochimica [250, 251]. Partendo da osservazioni di questo tipo D’Amico ed Hanks hanno calcolato che il manifestarsi di una ripresa clinicamente evidente di malattia avviene ad un tempo medio che può essere previsto moltiplicando per 4,5 il valore di PSA doubling-time [252], dato questo confermato da Zagars e Pollack, i quali hanno anche dimostrato come la prognosi di questi pazienti sia grandemente influenzata dalla precocità della ripresa biochimica dopo il termine della radioterapia [253].

La probabilità quindi che un paziente andato incontro a ripresa biochimica dopo radioterapia sviluppi una recidiva di malattia clinicamente obiettabile è tanto maggiore (I°) quanto più precoce è la biochemical failure dopo il termine del ciclo di RT e (II°) quanto più rapido è il tempo di raddoppio del PSA [254].

Le ricerche condotte dal gruppo di Ann Arbor hanno poi permesso di stabilire una stretta

correlazione tra il pattern di ripresa clinica di malattia (locale versus a distanza) e i valori di PSA doubling time : la probabilità di metastatizzazione a distanza è maggiore se il tempo di raddoppio del PSA è inferiore a 6 mesi (50 % dei pazienti entro 3 anni) mentre la recidiva locale è più probabile per tempi più lunghi [255], risultati questi per altro già ottenuti in serie chirurgiche [240].

Emerge quindi con una certa evidenza che la decisione di sottoporre a trattamento attivo un paziente che, dopo radioterapia presenti esclusivamente una ripresa biochimica come sopra definita, non può prescindere dalla conoscenza dei dati di crescita temporale del PSA valutati in un adeguato arco di tempo [256].

3.1.7.5.3. Ruolo delle terapie di salvataggio dopo fallimento della radioterapia

Una qualche forma di trattamento ormonale rimane la terapia di scelta per la maggioranza dei pazienti in presenza di **ripresa biochimica** (vedi capitolo relativo). Non è noto però quale debba essere il timing del trattamento ormonale stesso: i benefici di un trattamento farmacologico economicamente costoso, gravato da non lievi effetti collaterali, e quindi di sicuro impatto sulla qualità della vita del paziente, che sia instaurato immediatamente, sono stati oggetto di soli studi non randomizzati [256, 257]. La scelta di rinviare l'inizio dell'ormonoterapia alla comparsa di sintomatologia direttamente riferibile alla progressione clinica della neoplasia può peraltro esporre un paziente non adeguatamente motivato a importante stress psicologico. Purtroppo un trial proposto congiuntamente dai gruppi Radioterapia ed Urologia dell'EORTC sull'argomento non è riuscito a randomizzare un numero sufficiente di pazienti ed è stato chiuso anzitempo (EORTC Protocol n.30943, "Prospective multicenter randomized phase III Trial of immediate versus deferred hormone therapy in patients with elevated PSA after definitive treatment for localised prostate cancer", coordinatori: A Verbaeys, V. Pansadoro, U. Studer, L. Moonen).

Esiste una vasta letteratura urologica che già dall'inizio degli anni 90 ha sottolineato le difficoltà tecniche, le severe morbidità e i deludenti risultati della **chirurgia di salvataggio** per recidiva locale dopo radioterapia [258-260]. Il gruppo di Scardino ha recentemente raccomandato di avviare a trattamento chirurgico di salvataggio i soli pazienti in buone condizioni generali, con aspettanza di vita superiore ai 10 anni, recidiva locale documentata istologicamente e comparsa più di un anno dopo la fine della radioterapia, portatori di adenocarcinomi stadiati T1 - T2 all'esordio con esclusione dei pazienti con PSA > 20 ng/ml alla recidiva [261], il che, evidentemente, riduce grandemente il gruppo di pazienti che possono beneficiare di tale approccio.

Tecniche quali la **crioterapia**, proposte soprattutto in questo ambito clinico e trattate estesamente in altre sezioni di questo volume alle quali si rimanda, sono attualmente in corso di valutazione clinica.

Conclusioni: le evidenze di letteratura per il momento disponibili non permettono di stilare raccomandazioni di comportamento "forti" per un paziente con **sola ripresa biochimica** dopo radioterapia. Sembra comunque ragionevole proporre al clinico un protocollo d'azione che oltre a tener conto di quanto di più aggiornato emerge dalla letteratura sull'argomento non dimentichi di considerare le scelte e la qualità di vita del paziente stesso [256] **{TABELLA**

3.1.7.-3} In presenza di **recidiva** in loggia prostatica è d'obbligo, qualora si ritenga proponibile una chirurgia di salvataggio, la conferma istologica: al di là dei limiti propri della metodica, si sottolinea che, per il momento, non sono pubblicate in letteratura casistiche provenienti da Centri italiani.

3.1.7.6. Ruolo della biopsia prostatica dopo radioterapia

Si intende ribadire, al termine di questo capitolo, che non esistono indicazioni univoche sull'opportunità di eseguire biopsie di controllo dopo trattamento radiante al di fuori di protocolli di studio che lo prevedano espressamente [262]. In particolare il lungo tempo di raddoppiamento della maggioranza dei tumori prostatici fa sì che cellule cancerose già colpite da un danno biologicamente letale possano essere presenti in campioni di tessuto pur avendo perduto la loro potenzialità di accrescimento neoplastico. E' inoltre da sottolineare la difficoltà di lettura che biopsie di prostata pretrattata con radioterapia e magari con ormonoterapia, possono costituire per l'occhio poco esperto [263] e l'inaffidabilità di supposte positività biotiche se eseguite in tempi troppo precoci o in sottogruppi di pazienti già gravati da prognosi particolarmente pesante come già ampiamente sottolineato anche in casistiche urologiche [264-267]. In ogni caso in un recente studio, Crook ha analizzato le biopsie post trattamento eseguite sistematicamente su 118 pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico T2-T3 ed irradiati fino a dosi totali di 66 Gy ICRU [21] : dopo un follow up mediano di 68 mesi le biopsie positive sono state il 35 % il che, da una parte, ridimensiona i risultati allarmistici di comparabili serie apparse soprattutto nella letteratura urologica degli anni 90 [268-270] e, dall'altra, permette di sperare in risultati ancora migliori con dosi di radioterapia adeguate [271].

48

Le conclusioni sull'argomento del già citato Consensus Panel dell'ASTRO [242] sono a questo proposito piuttosto perentorie: "*Systematic prostate re-biopsy is not necessary in the standard care of prostate-cancer patients. . . . prostate re-biopsy results do not seem to add to the data provided by sequential PSA measurements.*" L'unica, comprensibile, eccezione a questa raccomandazione è per un paziente per il quale venga posta l'opzione ad un trattamento locale di salvataggio (prostatectomia o crioterapia).

3.1.7.7. Complicanze del trattamento radiante

Il confronto dei dati di tossicità acuta e cronica tra le casistiche radioterapiche è da sempre viziato dall'adozione di scale di valutazione delle stesse spesso poco comparabili, dal diverso timing di registrazione oltre che dall'ovvia soggettività del rilevatore. Solo recentemente si è compiuto il tentativo di uniformare modalità e scoring delle complicanze; in questa attività sono impegnati l'RTOG americano e l'EORTC [272] con un Gruppo di lavoro congiunto

che ha già prodotto risultati significativi almeno nel codificare le sequele tardive al trattamento [273-275]: è auspicabile, naturalmente, che il radioterapista acquisti progressivamente dimestichezza con l'uso di tali strumenti [276].

E' ormai acquisizione sicura nella letteratura radioterapica che qualità ed intensità delle reazioni al trattamento sono in dipendenza di fattori tecnici dello stesso quali volume irradiato (pelvi versus sola prostata), energia utilizzata (basse versus alte energie), numero di campi previsti (2 antero-posteriori versus 4 a "box"), dose erogata (< 70 Gy versus > 70 Gy) ma anche di fattori quali pregressi trattamenti chirurgici pelvici, come la linfadenectomia [277] o di patologie associate (rettocolite, diabete) [278-282, 210, 211, 283].

Classicamente si definiscono **reazioni acute** quegli effetti dell'irradiazione sui tessuti sani che avvengono in corso di trattamento e che si esauriscono progressivamente generalmente entro sei mesi dal suo termine. La scala di valutazione proposta dall' RTOG per le tossicità acute a livello di intestino, retto e vescica riportata in *{TABELLA 3.1.7.-4}* è utilizzata per registrare le reazioni che compaiono dall'inizio del trattamento fino a tre mesi dal suo completamento. E' esperienza comune rilevare tossicità acute rettali ed urinarie di Grado I-II complessivamente nel 50 - 60 % dei pazienti in corso di terapia, mentre quelle di Grado III non ammontano complessivamente a più del 3 % [284, 285]. La sintomatologia proctitica e/ o disurica compare di solito durante la terza settimana del trattamento per esaurirsi entro un mese dal termine della radioterapia.

3.1.7.7.1. Sequele tardive

Per **sequele tardive** si intendono le reazioni ai tessuti sani che si producono nel tempo per cause non sempre completamente chiarite ma generalmente a seguito degli effetti sui vasi sanguigni e sul connettivo dei parenchimi irradiati. Le scale proposte da RTOG ed EORTC [272] registrano effetti tardivi che compaiono dal sesto mese in poi durante il follow up del paziente *{TABELLA 3.1.7.-5}*. La probabilità di complicanze fatali da radioterapia non raggiunge, nelle diverse casistiche, lo 0,2 % [279], dimostrando l'ottima tollerabilità della metodica.

Le sequele tardive più temibili sono costituite da [279, 286]:

- cistite emorragica (3-5 %)
- stenosi uretrale (5%), soprattutto se la radioterapia è iniziata meno di 6 settimane dopo una eventuale TURP disostruttiva [287]
- proctorragia persistente (1-3 % di cui meno della metà necessita di provvedimenti chirurgici)
- diarrea persistente (2%)
- incontinenza (5%).

E' bene ricordare a questo proposito che i primi report che confermavano su ampie casistiche le intuizioni teoriche sulla validità della radioterapia conformazionale nel cancro prostatico, pubblicati nei primi anni 90, avevano proprio come end-point la riduzione della tossicità acuta e cronica del trattamento rispetto alle tecniche più convenzionali [288-290].

3.1.7.7.2. Potenza sessuale

La **potenza sessuale**, pur essendo un parametro che non sempre è sistematicamente valutato nelle casistiche radioterapiche, è mantenuta almeno nel 60-80 % dei pazienti ma sono ancora troppo difforni le metodiche di rilevamento per essere questo un dato completamente affidabile [291-294]. Quella che appare certa è una progressiva perdita della capacità erettile negli anni successivi alla fine della RT, dato questo che potrebbe però anche solo essere messo in relazione all'età media delle serie radioterapiche [295].

Tra gli studi meglio condotti sull'argomento merita particolare menzione quello pubblicato nel 1997 da Mantz e Coll. [296]: i dati, in questo caso, sono stati raccolti prima e dopo la radioterapia radicale in 114 pazienti con range di età di 52-85 anni. Gli autori concludono che, nel gruppo di pazienti di età inferiore ai 70 anni il trattamento non ha prodotto un tasso di impotenza significativamente diversa da quella prevedibile in una analoga popolazione di uomini sani di pari età, mentre diabete e patologie vascolari rappresentano fattori predisponenti per lo sviluppo di impotenza.

50

TABELLA 3.1.7-1 CARCINOMA PROSTATICO LOCALMENTE AVANZATO (st. C) :
RISULTATI DELLA RT ESCLUSIVA IN CASISTICHE STORICHE

| | PAZIENTI | PERIODO DI TRATTAMENTO | RISULTATI |
|---|----------|------------------------|--|
| Hanks et al. PCS studies¹ | 493 | 1973 e 1978 | 60% liberi da ripresa locale a 15 anni |
| Hanks et al. RTOG 7506¹ | 503 | 1976-1983 | Sopravvivenza cruda a 10 anni = 38 % |
| Perez 1993² | 412 | 1967-1988 | DFS a 10 anni = 38 % |
| Del Regato 1993³ | 372 | 1967-1973 | 191 pz (51%) vivi o deceduti NED a 20 anni |
| Bagshaw 1996⁴ | 536 | Fino al 1994 | Sopravvivenza causa specifica a 20 anni = 35 % |

1 = Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;28: 39-45..

2 = Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;26: 581-91.

3 = Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1993;26-2: 197-201.

4 = External beam radiotherapy for localized prostatic cancer at Stanford: update at the 38th year. In: Petrovich Z. : Carcinoma of the prostate: innovations in management. Berlin. Springer-Verlag. 1996 ; 243-58

TABELLA 3.1.7-2. RADIOTERAPIA SULLA LOGGIA PROSTATICA PER
RIPRESA BIOCHIMICA DOPO PROSTATECTOMIA RADICALE

| PAZIENTI | DOSE PROSTATATA | RISULTATI |
|--|-------------------------|---|
| Kaplan e Bagshaw 1992¹ | 39 (31 st.C) 64 - 70 Gy | 77 % NED a 26 mesi |
| Wu et al. 1995² | 53 (46 st.C) 61.2 Gy | 30 % PSA indosabile a 15 mesi |
| Morris 1997³ | 30 (st.C) 60 - 64 Gy | 51 % liberi da pro. del PSA a 4 anni |
| Schild 1998⁴ | 73 (55 st.C) 64 Gy | 49 % liberi da pro. del PSA a 5 anni |
| Anscher 1999⁵ | 85 (73 st.C) 66 Gy | 50 % liberi da pro. del PSA a 3 anni |

1 = Urology, 1992,39:401-6.

2 = Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1995,32:317-23.

3 = Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1997,38:731-6.

4 = Sem Rad Oncol, 1998,8(2):132-9.

5 = Proceedings ASTRO 1999,357.

TABELLA 3.1.7-3 RIPRESA BIOCHIMICA DOPO RADIOTERAPIA, PROTOCOLLO DI COMPORTAMENTO suggerito da Parker C.C. et al. in: The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate carcinoma. Radiother Oncol. 1998; 49:103-10

SONO VERE TUTTE LE SEGUENTI AFFERMAZIONI ?

*la malattia alla diagnosi (=prima della RT) era stata stadiata T1-2
 la speranza di vita del paziente è maggiore di 10 anni
 il PSA è inferiore ai 20 ng/ml
 il PSA „doubling time“ (=tempo di raddoppio del PSA) è inferiore a 1 anno
 la ripresa biochimica è avvenuta ad almeno un anno dalla fine della RT :*

(A) se SI'

- "restaging" strumentale (=TC o RMN addomino-pelvica, scintigrafia ossea, ev Rx mirate): se **NEGATIVO** per localizzazioni secondarie... allora :
 • BIOPSIA DELLA LOGGIA PROSTATICA

CONSIDERARE L'OPPORTUNITA' di un TRATTAMENTO LOCALE RADICALE (chirurgia di salvataggio?, crioterapia ?)

52

(B) se NO

il PSA doubling time è inferiore a 5 mesi o la ripresa biochimica è avvenuta prima che sia trascorso un anno dalla fine della RT?
 oppure
è stata evidenziata una sede di recidiva a distanza di malattia la cui progressione possa potenzialmente peggiorare la qualità di vita del paziente?
 oppure
sono già presenti sintomi correlabili alla progressione di malattia?
 oppure
il paziente, adeguatamente informato, esprime il desiderio di essere trattato?

(B1) SI'
iniziare un trattamento ormonale

(B2) NO
„wait and see“ :
 clinica + PSA ogni 3-6 mesi

TABELLA 3.1.7-4

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

TABELLA 3.1.7-5

SEQUELE TARDIVE DELLA RADIOTERAPIA

- 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

3.1.8. Trattamenti integrati

3.1.8.1. Introduzione

Intendiamo per terapie “combinare” o “integrate” quei provvedimenti terapeutici, farmacologici o fisici, che possono essere utilizzati a scopo curativo in combinazione all'intervento principale (prostatectomia radicale, radioterapia definitiva) eseguito con intento radicale.

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

Per terapia neoadiuvante nel caso del carcinoma prostatico, si intende il trattamento ormonale praticato prima dell'intervento chirurgico (o della radioterapia) con l'intento di portare il paziente alle migliori condizioni cliniche e oncologiche possibili (anche se a rigore di termini si dovrebbe considerare neoadiuvante una terapia che permetta di eseguire un trattamento definitivo altrimenti non eseguibile o di ridurre il grado o l'estensione della demolizione chirurgica richiesta).

Adiuvante è invece la terapia che viene eseguita dopo l'intervento chirurgico o il trattamento radioterapico quando non vi sia un residuo di malattia, locale o metastatico, misurabile o comunque valutabile, ma esista il rischio (generalmente valutato in base ad elementi clinici e biologici denominati appunto fattori di rischio) di una ripresa locale o a distanza, della malattia.

Qualora invece siano presenti dei residui di malattia locale o delle metastasi a distanza, la terapia intrapresa (ormonale, radiante, antitumorale) in aggiunta al trattamento chirurgico o radioterapico, viene considerata terapia complementare.

Il problema della terapia neoadiuvante è già stato affrontato nella precedente linea guida; in estrema sintesi si può dire che al presente sono note le modificazioni anatomico-patologiche della terapia ormonale prima della prostatectomia radicale in termini soprattutto di minore incidenza di positività dei margini chirurgici; resta tuttavia ancora da dimostrare il beneficio clinico di tale effetto (in particolare sull'intervallo libero da progressione e sulla sopravvivenza); inoltre quasi tutti gli studi sembrano confermare che i benefici maggiori si ottengono negli stadi bassi (T1 e T2) e sono meno evidenti per i T3.

Come già accennato nella precedente linea guida quindi, allo stato attuale delle conoscenze la manipolazione ormonale prechirurgica dovrebbe essere impiegata all'interno di studi clinici controllati che permettano di ricavare dei dati conclusivi in merito all'utilità clinica del trattamento.

Al contrario è decisamente meglio definito il beneficio ricavabile da tale trattamento prima di un trattamento radioterapico definitivo, in quanto capace di migliorare significativamente la geometria del volume bersaglio, permettendo quindi di raggiungere dosi totali più elevate riducendo l'incidenza e il peso degli effetti collaterali del trattamento radiante.

Affronteremo in questa sede il problema del trattamento adiuvante dopo prostatectomia radicale (radioterapia e/o ormonoterapia adiuvanti) in particolare quando lo stadio patologico risulti più elevato di quello clinico e dopo radioterapia quando esistano alla diagnosi fattori prognostici particolarmente sfavorevoli si evidenzino parametri predittivi di probabile fallimento del trattamento radiante.

3.1.8.2. Terapia adiuvante dopo prostatectomia radicale

È ben noto che la stadiazione clinica del carcinoma prostatico presenta dei notevoli margini di errore sia per quanto riguarda il parametro T che per quanto riguarda il parametro N; l'analisi istologica del pezzo operatorio dopo prostatectomia radicale infatti rivela che il 30-50% delle neoplasie ritenute T2 sono in realtà localmente estese oltre la capsula prostatica, e quindi in stadio patologico pT3 [219, 297]; anche per quanto riguarda lo stato linfonodale le attuali tecniche di imaging diagnostica (TC) presentano una elevata percentuale di falsi negativi (compresa fra il 40 e il 70%); il ricorso alla RMN con bobina endorettale non ha significativamente migliorato l'affidabilità diagnostica per quanto riguarda il T, ed è a tutt'oggi una metodica che non può essere considerata routinaria per i costi molto elevati.

Per migliorare l'accuratezza diagnostica e prognostica sono perciò stati ricercati, attraverso analisi univariate e multivariate delle casistiche pubblicate in letteratura, sempre più numerose negli ultimi anni, i cosiddetti fattori prognostici, o di rischio [298, 299]; così mentre all'analisi univariata i fattori più predittivi di ripresa locale di malattia si sono dimostrati il PSA di esordio elevato (> 20) con $p = 0.0001$ il Gleason score elevato (≥ 7) con $p = 0.0001$, il coinvolgimento delle vescicole seminali con $p = 0.0009$ e la positività dei margini chirurgici con $p = 0.0001$, all'analisi multivariata il coinvolgimento delle vescicole seminali, molto più che un fattore predittivo di ripresa locale, si è dimostrato essere il più importante fattore prognostico per lo sviluppo di metastasi a distanza ($p=0.0019$).

Nonostante tutti questi sforzi resta ancora elevata la quota di pazienti che, avviati all'intervento chirurgico come portatori di neoplasia in stadio localizzato, risultano poi all'esame anatomopatologico definitivo essere in realtà di stadio avanzato (pT3-4, positività dei margini chirurgici, pN1) oppure fanno registrare un mancato azzeramento del PSA dopo l'intervento chirurgico; è per questa categoria di pazienti che la maggioranza degli autori ritiene utile un trattamento successivo alla chirurgia, con significato di terapia adiuvante.

L'opzione terapeutica più utilizzata come adiuvante dopo prostatectomia radicale è la **radioterapia postoperatoria** per gli stadi pT3 (o pC), cioè quelli avanzati localmente; già nel 1994 Catalona [300] osservava che la radioterapia profilattica postoperatoria per gli stadi C, soprattutto quando il livello di PSA risultava azzerato dopo l'intervento, portava un discreto risultato in termini di intervallo libero da ripresa di malattia (67 % a un follow-up mediano di 40 mesi), senza significative differenze fra un trattamento precoce e ritardato.

Il beneficio potenziale di una radioterapia postoperatoria in presenza di fattori di rischio per recidiva locale è stato evidenziato dapprima da studi clinici non randomizzati [301, 302] che riportano tassi di successo sovrapponibili a quelli precedentemente esposti. Altri autori [303] riportano risultati ancora migliori, anche se sempre in studi non randomizzati, come

una sopravvivenza globale a 10 anni dello 84 e 74 % rispettivamente per gli stadi pT3a-b e pT3c (TNM 1992), mentre il controllo locale a 5 e 10 anni è apparso essere del 96 e 90 % rispettivamente.

Un fattore prognostico favorevole per la RT adiuvante sembra essere il livello iniziale preradioterapia (quindi postchirurgico, dosato a 1 e 3 mesi dalla prostatectomia radicale, N.d.T.) di PSA [304]; i vantaggi più significativi si sono registrati infatti nei pazienti con un PSA pre-RT < 2.5 ng/ml, (ipotizzando che pazienti con PSA postoperatorio più elevato probabilmente presentano già metastasi a distanza occulte) con una differenza statisticamente significativa ($p=0.0001$ contro 0.04). Per questi pazienti, secondo gli autori, potrebbe essere presa in considerazione [305] il ricorso alla terapia ormonale, al posto della radioterapia o in abbinamento ad essa.

Sempre in merito al problema del mancato azzeramento del PSA dopo prostatectomia radicale, è possibile correlare diversi parametri: in uno studio di Crane e Kelly [306] una differenza significativa nella sopravvivenza libera da ripresa biochimica è stata osservata nei pazienti irradiati con PSA azzerato ($p<0.001$), con $PSA \leq 2.7$ ($p=0.002$) e con $PSA \geq 2.7$: la sopravvivenza libera da progressione biochimica attuariale a 5 anni è del 71, 48 e 0% rispettivamente; il livello di PSA preoperatorio per questi pazienti sembra essere un indicatore migliore del Gleason score, dello stadio patologico e della positività dei margini: anche in questo caso gli autori, suggeriscono di prendere in considerazione una concomitante terapia sistemica per i pazienti con PSA postoperatorio superiore a 2,7.

Uno studio non randomizzato che confronta pazienti in stadio pT3-4 trattati con RT adiuvante e non trattati è sempre del 1995 [301]; a un follow-up mediano di 10 anni, la sopravvivenza attuariale a 10 e 15 anni è del 62% e 62 % per il gruppo RT e del 52% e 37% per i non trattati ($p=0.18$), mentre la sopravvivenza libera da malattia del 55% e 48% per il gruppo RT e del 37% e 33% per i non trattati ($p=0.16$); non sono state registrate differenze sul tempo di comparsa di metastasi a distanza, mentre il dato migliore si ha sul controllo locale attuariale, 92% e 82% per il gruppo RT contro 60% e 53% per i non trattati ($p=0.02$); anche se si tratta di uno studio non randomizzato, conferma il dato che non tutti i pazienti in stadio patologico T3-4 sono inseribili in un'unica categoria e che molti di essi hanno metastasi a distanza occulte e non possono quindi essere trattati efficacemente con la sola terapia locale; è da osservare infatti che i pazienti di questo studio non sono stati valutati in base ai fattori prognostici che sono andati assumendo un ruolo sempre maggiore negli ultimi anni.

I dati presentati dal gruppo di Los Angeles [307] mettono in evidenza proprio questo punto: a un follow-up mediano di 6 anni la sopravvivenza attuariale globale a 5 e 10 anni è del 94% e 74%, la sopravvivenza specifica per malattia del 98% e 91% e la ripresa del PSA del 31% a 5 anni e del 44% a 10 anni con un trend nettamente sfavorevole per i pazienti pT3c (TNM 1992) e con Gleason score elevato (8-10).

Altri dati poi [308] confermano che, in caso di positività dei margini chirurgici, anche in assenza di evidente infiltrazione della capsula e/o delle vescicole seminali, il PSA preoperatorio > di 20 ng/ml e Gleason score sul pezzo operatorio ≥ 7 sono predittivi di ripresa precoce (meno di 12 mesi) del PSA dopo prostatectomia radicale, mentre $PSA < 20$ ng/ml e Gleason score minore di 6 predicono una più tardiva ripresa del PSA, suggerendo l'esistenza di un sottogruppo di pazienti in cui più fortemente raccomandabile appare la radioterapia adiuvante postoperatoria.

Selezionare i pazienti in base ai fattori di rischio, oltre che allo stadio patologico è una via promettente per ottenere migliori risultati clinici, come dimostrato da un lavoro della Mayo

Clinic [309]; analizzando infatti l'intervallo libero da progressione per 288 pazienti, divisi fra prostatectomia radicale da sola e prostatectomia radicale + RT adiuvante, questo risulta del 75% a 3 anni e del 57% a 5 anni per i trattati, contro il 56% e 40% rispettivamente per i non trattati; dividendo però i pazienti fra quelli che non presentavano o presentavano invasione delle vescicole seminali, i dati cambiano; in caso di non invasione, l'intervallo libero da progressione è del 81% (a 3 e 5 anni) per il gruppo adiuvante contro il 61% e 36% (a 3 e cinque anni) per i non trattati ($p=0.001$); in caso di invasione delle vescicole la differenza fra i due gruppi non è più significativa ($p=0.23$) introducendo l'idea (che del resto corrisponde al significato prognostico per metastasi a distanza dell'infiltrazione delle vescicole seminali) che potrebbe essere lecito assimilare i pazienti in stadio pT3b ai pazienti pN1, cioè con malattia potenzialmente sistemica e quindi non trattabili solo con terapia locale.

Ciò che sembra dimostrato [310] è che il controllo locale è significativamente migliore ricorrendo alla RT adiuvante ($p=0.005$) mentre minore, se pur presente è l'impatto sulla sopravvivenza specifica per malattia ($p=0.04$); questo dato, riportato da molti autori [302, 311, 312], se da un lato autorizza ad estendere l'utilizzo della radioterapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, dall'altro pone il problema della ricerca di nuove strategie terapeutiche, anche basate sulla combinazione di trattamenti locali e sistemici [313, 314] che, senza compromettere la qualità della vita dei pazienti, consentano un miglior controllo nel tempo della malattia, a tutt'oggi difficilmente controllabile quando ci si trovi di fronte a Gleason score e PSA elevati.

Poco resta da dire in merito alla scelta terapeutica quando ci si trovi di fronte a malattia che deve essere considerata sistemica come **nel caso dei pazienti pN1**: al di là di farmaci puramente sperimentali quali la suramina e altri farmaci antitumorali [315] e che comunque vengono solitamente utilizzati solo in seconda linea, il trattamento di riferimento resta il blocco androgenico, completo o parziale (solo analoghi o solo antiandrogeni), continuo o intermittente, e per il quale si rimanda all'apposito capitolo; il problema eventualmente è quando iniziare il trattamento; a questo proposito è comparso un lavoro molto interessante [316] che confronta i dati di 93 pazienti pN1 randomizzati a ricevere una terapia ormonale immediata o ritardata (a progressione); i dati sono estremamente significativi a favore della terapia ormonale immediata, sia in termini di miglioramento della sopravvivenza che della riduzione del rischio di ripresa di malattia.

Restano da fare alcune considerazioni conclusive sugli **effetti collaterali della radioterapia adiuvante** e sulla possibile ottimizzazione dei tempi della stessa; la principale e più nota tossicità del trattamento radioterapico è rappresentata dall'irritazione vescicale e rettale, che può essere anche severa, specialmente all'inizio, e che in genere tende a ridursi gradualmente nel tempo; a 6 mesi infatti la maggior parte dei pazienti ha recuperato una condizione soddisfacente, e solo il 4-6% è ancora disturbato a un anno dal termine del trattamento radiante; in aggiunta a questi effetti collaterali ormai codificati per incidenza e decorso (e che possono anche essere fattori molto aggravanti per la Qualità della vita del paziente) ci si è posti il problema se il trattamento radiante radicale sulla prostata possa influenzare negativamente la potenza sessuale, la continenza urinaria e i correlati parametri urodinamici e/o sia in grado di indurre un maggior rischio di stenosi dell'anastomosi vescicale [317-320]; quest'ultimo punto non è univocamente interpretato dai diversi autori, anche perché, in assenza di studi di confronto, è praticamente impossibile andare al di là delle pure osservazioni aneddotiche e delle impressioni personali; l'unico dato certo è che un trattamento radioterapico adiuvante troppo precoce incide negativamente sulla cicatrizzazione dell'anastomosi fra collo vescicale e

uretra, ancora in fase fibroblastica, per cui **la raccomandazione che viene data dagli esperti è che la radioterapia adiuvante dovrebbe essere iniziata fra i due e i tre mesi dopo l'intervento chirurgico.**

In merito al problema dell'incontinenza e della potenza sessuale un lavoro del gruppo di Los Angeles del 1966 [317] analizza, retrospettivamente un gruppo di 294 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale retropubica nerve sparing (mono- o bilaterale), di cui 105 avevano successivamente delle basse dosi (da 45 a 50 Gy) di radioterapia adiuvante sul letto operatorio; nel gruppo dei radiotrattati erano inseriti pazienti con stadi più avanzati (89% pT3 contro 14%) rispetto al gruppo dei non irradiati ($p < 0.001$); non è stata osservata alcuna differenza in termini di continenza urinaria {Tabella 3.1.8.2 Continenza: capacità di posporre a comando la minzione - Potenza sessuale: capacità di iniziare e concludere un rapporto sessuale completo} fra il gruppo dei trattati (94%) rispetto a quello dei non trattati (92 %, $p = 0.64$); fra i pazienti con "nerve sparing" bilaterale, il 44% dei trattati e il 48% dei non trattati ha recuperato in tutto o in parte la potenza sessuale {Tabella 3.1.8.2} a 1 anno ($p = 0.76$); fra quelli con "nerve sparing" monolaterale il 10% dei trattati e il 33% dei non trattati hanno recuperato in tutto o in parte la potenza sessuale a 1 anno ($p = 0.14$); utilizzando l'analisi multivariata i fattori più significativi per il recupero della continenza e della potenza sessuale sembrano essere la giovane età (< 63 anni) e le procedure "nerve sparing" bilaterali; contrariamente il ricorso alla radioterapia non ha nessun significativo impatto su entrambi i parametri.

I pareri in merito non sono però del tutto concordanti; così Kaufman e coll. [318] sostengono che la RT postoperatoria aumenta del 20% il rischio di incontinenza, mentre Gree e al. [319] sostengono il contrario; uno studio recente di Roach e Narayan [320] cerca di dissipare i dubbi utilizzando una valutazione dei parametri urodinamici dei pazienti trattati con sola prostatectomia radicale verso quelli trattati anche con successiva radioterapia adiuvante, per cercare di capire se la RT danneggia il meccanismo sfinterico uretrale, diminuisce la funzione detrusoriale (misurata come pressione di svuotamento o come capacità) o entrambi; il tempo medio di inizio della RT è stato di tre mesi dopo l'intervento. Dall'analisi dei risultati gli autori non hanno dimostrato nessuna significativa differenza fra i due gruppi per quanto riguarda la lunghezza funzionale uretrale, la massima pressione di chiusura uretrale durante contrazione volontaria dello sfintere esterno, massima capacità cistomanometrica o residuo vescicale postminzionale; solo la massima pressione detrusoriale era significativamente più bassa nel gruppo di studio rispetto a quello di controllo (75 verso 33 cm d'acqua, $p = 0.023$); tuttavia valutando la lunghezza funzionale dell'uretra negli stessi pazienti prima e dopo il trattamento, emerge un certo trend verso una diminuzione (3.6 verso 3.0 cm, $p = 0.061$). La diminuita pressione di svuotamento potrebbe essere espressione di una ridotta funzione detrusoriale, oppure di una maggior resistenza infravesicale legata a danno sfinterico da raggi (ipotesi supportata dall'accorciamento della lunghezza funzionale uretrale) sia a livello delle cellule muscolari dell'uretra che della sua mucosa, vascolarizzazione e innervazione; naturalmente gli effetti biologici delle radiazioni dipendono da numerosi fattori, legati alla terapia (dose totale e per frazione, tempo e distribuzione della dose stessa, abbinamento con altre terapie), al paziente (età, sensibilità intrinseca dei tessuti e loro capacità di riparazione dei danni subiti) e al tumore (alterazioni funzionali e meccaniche indotte dalla neoplasia, come necrosi, fibrosi, diminuita capacità contrattile da ischemia per lesione dell'endotelio vascolare o per la limitata proliferazione di cellule staminali irradiate).

Certamente il miglioramento dei dati sul rischio di incontinenza negli anni più recenti,

anche in studi prospettici randomizzati [321], che riportano medie di continenza sovrapponibili (70-80 %) fra pazienti solo operati e pazienti successivamente irradiati, è in larga parte legato al sempre più diffuso utilizzo delle tecniche conformazionali 3-D che permettono di ridurre progressivamente la quantità di radiazioni somministrate a tessuti sani.

3.1.8.3. Il ruolo della prostatectomia radicale nei pazienti con malattia linfonodale

Per quanto, in base alla nostra definizione di trattamento di prima e seconda linea, la prostatectomia radicale (RRP) in presenza di iniziale interessamento linfonodale (pN1 sec. UICC) risulti difficilmente classificabile, riteniamo più opportuno inserirla nel capitolo sui trattamenti di seconda scelta. Di fatto il trattamento si configura come un trattamento “integrato” in cui la chirurgia non ha più caratteristiche di radicalità ma svolge piuttosto un ruolo di riduzione della massa neoplastica e di garanzia di un controllo locale di malattia con ridotta morbilità.

La RRP avrebbe infatti avrebbe sec. Myers [165] anche un ruolo nella neoplasia in Stadio D1: nella esperienza riportata su 62 pazienti sottoposti a linfadenectomia pelvica (PLAD) + RRP in Stadio D1 la associazione di terapia di ablazione ormonale precoce ha apportato benefici in termini di sopravvivenza libera da malattia soprattutto nei pazienti con tumori diploidi. La efficacia di tale approccio è stata successivamente confermata da Amling [322] e, su un campione di pazienti numericamente molto più vasto, da Seay [166]. Nel 1999 Ghavamian [323] ha riportato dati che documentano, nello Stadio pTxN+, la miglior sopravvivenza sia globale che malattia-specifica a 10 anni per i 79 pazienti sottoposti a PLAD + RRP + orchietomia rispetto ai 382 sottoposti a sola orchietomia (cfr. capitolo “Trattamenti integrati”). Messing e Collaboratori [324] hanno presentato nel 1999 l'unico studio prospettico randomizzato in pazienti pN+ sottoposti a RRP. Nello studio i 98 pazienti sono stati randomizzati all'osservazione o alla soppressione androgenica immediata (orchietomia o LHRH analoghi). Solo il tipo di trattamento (:trattamento immediato vs osservazione), indipendentemente dalle variabili clinico-patologiche dei pazienti, ha influenzato la sopravvivenza. Dopo una mediana di follow-up di 7.1 anni la sopravvivenza era del 77% nei pazienti trattati precocemente e del 18% in quelli sottoposti a osservazione. Le conclusioni dello studio sono quindi che la soppressione androgenica precoce nei pazienti pN+ sottoposti a RRP migliora la sopravvivenza e riduce il rischio di recidive; lo studio, pur condotto con metodo corretto, non è però rimasto immune da critiche ed i risultati riferiti non possono ancora essere considerati lo standard.

59

3.1.8.4. Terapia adiuvante dopo radioterapia definitiva

Quando il trattamento primitivo, somministrato con intento radicale, è quello radioterapico, la problematica sull'uso o meno di una eventuale terapia adiuvante è abbastanza differente da quanto fin qui detto, in quanto viene ovviamente a mancare il riscontro anatomopatologico definitivo e quindi non è possibile ottenere la prova di una sottostadiazione clinica; restano

invece i fattori prognostici, come già precedentemente sottolineato, in particolare il valore del PSA di esordio e il Gleason score biptico; il gruppo oncologico dello M.D. Anderson Cancer Center nel 1995, riassumendo i dati fino ad allora presenti in letteratura, ha messo in evidenza [325] che pazienti a cattiva prognosi devono essere considerati quelli con livelli di PSA pretrattamento > 30 ng/ml, qualunque sia il G e il Gleason del tumore, o quelli con PSA > 10 e ≤ 30 con tumore G3 o 4 o Gleason ≥ 7 ; questi pazienti presentano un rischio attuariale di recidiva a 3 anni $> 80\%$ dopo radioterapia definitiva e richiedono perciò una terapia più aggressiva, quale un blocco androgenico totale adiuvante dopo il trattamento radioterapico.

A un controllo retrospettivo, l'incidenza attuariale di ripresa del PSA a 3 anni era dell'81% per il gruppo solo radiotrattato contro il 15% del gruppo con terapia adiuvante ormonale ($p < 0.0001$); inoltre il rischio di ripresa locale a 3 anni era del 34% contro il 15% ($p < 0.02$), mentre non emergevano sostanziali differenze in termini di sopravvivenza; analizzando i dati allora disponibili con il "Cox proportional hazard" e utilizzando differenti end-points, quali la ripresa del PSA, la ripresa di malattia e la ripresa locale, il solo fattore prognostico con valore predittivo indipendente era il gruppo di trattamento (RT verso RT+BAT), portando gli autori a concludere che, da un lato, per i pazienti ad alto rischio, la radioterapia da sola è insufficiente e che l'aggiunta della deprivazione androgenica riduce il tasso di recidiva; dall'altro che solo con follow-up adeguatamente lunghi sarà possibile determinare l'impatto sulla sopravvivenza globale.

Si sono poi resi disponibili i dati dello studio RTOG 85-31 [326] su 945 pazienti valutabili (477 con adiuvante, 468 in osservazione); la proiezione attuariale mostra che a 5 anni l'84% dei pazienti in adiuvante contro il 71% di quelli in osservazione rimarranno senza evidenza di ripresa locale ($p < 0.0001$); i dati corrispondenti per l'intervallo libero da metastasi a distanza è di 83% contro 70% ($p < 0.001$) e per la sopravvivenza libera da malattia 60% contro 44% ($p < 0.0001$); se poi un valore di PSA > 1.5 ng/ml viene utilizzato come parametro di fallimento (dopo ≥ 1 anno), allora la sopravvivenza libera da malattia è del 53% contro il 20% ($p < 0.0001$). La sopravvivenza globale a 5 anni, per tutti i pazienti è del 75% contro il 71% ($p = 0.52$) ma, stratificando i pazienti con Gleason compreso fra 8 e 10 la differenza raggiunge una significatività statistica (66% contro 55%, $p = 0.03$); sembra di poter concludere che l'applicazione di un blocco androgenico come terapia adiuvante alla radioterapia definitiva è associato con un miglioramento significativo del controllo locale e sul periodo libero da progressione di malattia; al momento della pubblicazione di questi dati, a un follow-up mediano di 4.5 anni, un miglioramento significativo della sopravvivenza era osservabile solo in pazienti con Gleason Score compreso fra 8 e 10.

Successivamente questi dati sono stati confermati [237] o enfatizzati come nello studio di Bolla [327] in cui si conclude che non solo la sopravvivenza libera da malattia a 5 anni è migliore nel gruppo della terapia adiuvante (85% contro 48%, $p < 0.001$) ma lo è anche la sopravvivenza globale a 5 anni (79% contro 62%, $p < 0.001$); sono state mosse critiche a questo lavoro, [328] pur di un peso non sottovalutabile, per l'eterogeneità dei pazienti arruolati e per il fatto che essi non sono stati randomizzati sulla base dei due più critici fattori prognostici, il PSA pretrattamento e lo score di Gleason; è inoltre opportuno dividere il PSA > 10 in due categorie, 10-20 e > 20 ; inoltre nella valutazione dell'efficacia del trattamento il PSA resta, a detta di tutti i centri accademici, il miglior parametro di cui disponiamo.

Il nocciolo del problema resta dunque l'identificazione dei parametri che possono guidare la scelta terapeutica in base agli indicatori prognostici pretrattamento [329]; se si prendono in considerazione gruppi omogenei di pazienti per stadio, grado, PSA d'esordio, l'analisi univariata

in base ai fattori prognostici mostra un significativo miglioramento nel controllo a tre anni con il trattamento combinato RT + OT nei pazienti in stadio T2c (o T3), Gleason score compreso fra 7 e 10 e PSA iniziale > 10 ng/ml; il confronto fra i due trattamenti in termini di controllo a 5 anni è del 55% contro il 31% (p=0.0088) sebbene non sia evidente un vantaggio sulla sopravvivenza globale.

L'analisi multivariata dimostra che il trattamento ormonale adiuvante è un fattore predittivo altamente significativo per la sopravvivenza libera da malattia (p=0.0006) insieme al PSA d'esordio (p=0.0001), allo stadio (p=0.0001), al grado (p=0.0030) e alla dose (p=0.0001); i pazienti che maggiormente potranno giovare di un trattamento ormonale adiuvante sono perciò quelli con fattori prognostici pretrattamento sfavorevoli (T2c, PSA > 10, Gleason Score 7-10); le curve della sopravvivenza libera da malattia sono separate, da circa 20 mesi di intervallo, rappresentando un ritardo nella progressione di malattia (nel quale verosimilmente la qualità di vita del paziente è migliore) nei pazienti a rischio trattati con terapia adiuvante ormonale, anche senza evidenza di allungamento della sopravvivenza globale.

Non entreremo nei dettagli della scelta della terapia ormonale (vedi capitolo ad hoc) salvo accennare al problema della durata della stessa; se al presente viene considerato come standard un trattamento della durata di tre anni, sono in corso di valutazione altre possibilità; il protocollo 22961 dell'EORTC sta confrontando una terapia adiuvante di tre anni con una più breve, della durata di sei mesi; i risultati non sono ancora disponibili.

3.1.8.5. Conclusioni

In definitiva la necessità di adottare un trattamento adiuvante quando dopo prostatectomia radicale lo stadio patologico del paziente appare più elevato dello stadio clinico, è pressoché universalmente riconosciuta, sia per migliorare i dati clinici di controllo locale, di intervallo libero da progressione e di sopravvivenza libera da malattia, sia per migliorare la qualità della vita del paziente *{TABELLA 3.1.8.-1}*.

Attualmente vengono largamente utilizzati la radioterapia come terapia locale e la deprivazione ormonale come terapia sistemica; il quesito è quale delle due scegliere e quando; in linea di principio l'orientamento è che quando la neoplasia è in stadio pT3a, o con margini positivi e contemporanea presenza di fattori di rischio sfavorevoli, il trattamento radioterapico appare essere il più razionale e quello con i minori costi biologici e in termini di qualità di vita per il paziente.

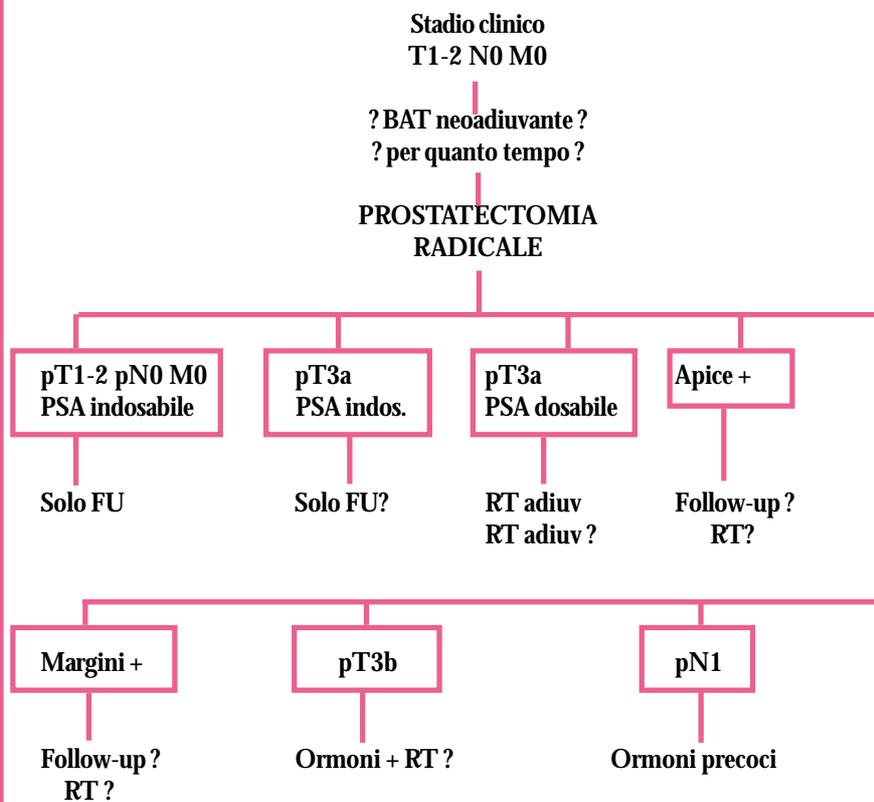
Viceversa quando ci si trovi in presenza di un interessamento linfonodale (pN1) la scelta terapeutica pressoché obbligatoria è quella della terapia ormonale precoce (in futuro forse anche con schemi intermittenti).

Resta l'interrogativo di come considerare i pazienti con infiltrazione delle vescicole seminali: i dati della letteratura sottolineano il rischio elevato, per questi pazienti, di sviluppare metastasi a distanza, suggerendo quindi di prendere in considerazione una terapia ormonale sistemica in alternativa o in combinazione alla radioterapia sul letto operatorio; lo stesso si può affermare per la persistenza di un PSA elevato dopo l'intervento chirurgico (dosato a 1 e 3 mesi), in particolare se supera i 2.5 ng/ml e se la sua velocity è elevata in quanto probabile spia della possibile presenza di micrometastasi a distanza.

Quando il trattamento principale, utilizzato con intento radicale, per un carcinoma prostatico

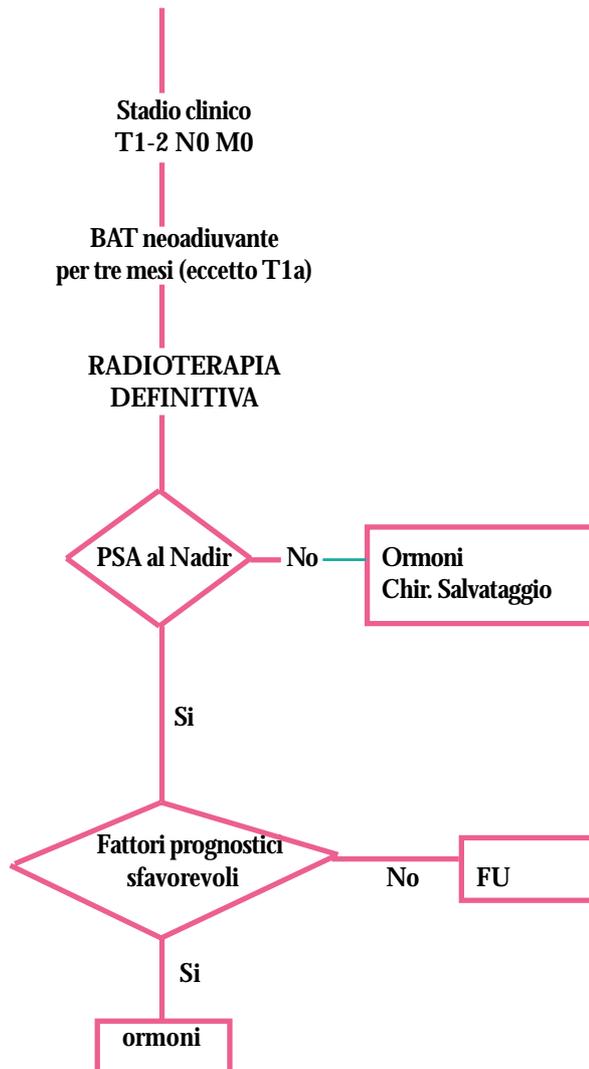
in stadio T1-2 N0 M0 è la radioterapia definitiva, non è ovviamente possibile ottenere una dimostrazione obiettiva della sottostadiazione clinica; in questo caso la scelta se adottare o meno un trattamento adiuvante (ormonale) si può basare solo sulla presenza o meno dei già più volte menzionati fattori prognostici sfavorevoli; in presenza di un Gleason score (bioptico) ≥ 7 e/o di un PSA superiore a 10 ng/ml, dovrebbe essere presa in considerazione la terapia ormonale adiuvante *{TABELLA 3.1.8.-2}*.

**TABELLA 3.1.8.-1
PROSTATECTOMIA RADICALE**



In caso di soli margini chirurgici positivi ma con fattori prognostici sfavorevoli (PSA > 10, Gleason sum ≥ 7 , dovrebbe essere prevista la Radioterapia adiuvante postoperatoria

**TABELLA 3.1.8.-2
RADIOTERAPIA**



Fattori prognostici sfavorevoli: PSA > 10, Gleason score ≥ 7

3.2. Trattamenti di II e III linea

ovvero il TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO ORMONOREFRATTARIO

3.2.1. Principi generali e definizione di progressione di malattia

La ricomparsa od il peggioramento della malattia dopo un trattamento iniziale, che abbia ottenuto la remissione completa o parziale, rappresentano la **progressione**.

La progressione può esprimersi in una di queste forme:

a. come **incremento isolato e non del marcatore (PSA)**, confermato in prelievi consecutivi – almeno tre - (progressione biochimica). Un incremento apparentemente isolato impone la ricerca della sede della ricomparsa del tumore in base ai dati istologici ed anamnestici al fine di programmare il trattamento più appropriato.

b. come **ricomparsa di malattia** nella sede inizialmente occupata dal tumore primitivo (ad es. la recidiva locale dopo chirurgia);

c. come **incremento delle dimensioni della prostata o agobiopsia positiva** a distanza da trattamento locale conservativo (ad es. la ripresa locale dopo radioterapia, brachiterapia, crioterapia, ecc.);

d. come **comparsa di lesioni a distanza** (più frequentemente scheletriche) o l'**aumento numerico o dimensionale di lesioni già esistenti** (ad es. dopo risposta iniziale alla deprivazione ormonale);

La sezione che segue riguarda il trattamento del carcinoma prostatico ormono refrattario, ovvero, la progressione di malattia dopo terapia endocrina di prima linea.

Non esistendo una forma di terapia di seconda linea codificata, da considerare come standard per il carcinoma della prostata in fase ormonorefrattaria, abbiamo cercato di ricavare dalla letteratura maggiormente significativa le indicazioni di trattamento basate su evidenze dimostrate oppure, in assenza di queste, su assunzioni logiche anche se non dimostrate. Allo scopo di dare un orientamento concreto alla revisione è stata presa in considerazione la letteratura degli ultimi 5 anni, e, nella pletora di studi pilota per ogni trattamento, le due migliori pubblicazioni sulla/e riviste di maggiore "impact factor".

3.2.2. Trattamento endocrino

L'orchiectomia bilaterale rimane lo standard di soppressione androgenica rispetto al quale confrontare le alternative di trattamento. Il suo ruolo nella terapia di prima linea è già stato discusso in una sezione precedente. Per quanto riguarda l'indicazione nella terapia della progressione di malattia l'orchiectomia bilaterale può riconoscere una indicazione nei pazienti che mantengono livelli di testosterone maggiori di 20 ng./dl. in corso di terapia medica[330].

L'osservazione che anche nel carcinoma prostatico ormonorefrattario (CPOR), in stadio D3, la crescita neoplastica può essere stimolata da ormoni androgeni di origine esogena indica che una popolazione di cellule androgeno sensibile è verosimilmente presente[331]. Essa costituisce il razionale su cui si fonda il consiglio di mantenere la soppressione degli androgeni testicolari anche in presenza di CPOR. Inoltre, in uno studio retrospettivo dell'ECOG è riconoscibile un vantaggio di sopravvivenza per i pazienti nei quali era stata mantenuta la soppressione degli androgeni testicolari[332].

Per i pazienti che siano stati trattati con il blocco androgenico totale la rimozione dell'antiandrogeno può comportare una riduzione significativa, ancorchè transitoria, del PSA nel 50% dei casi circa. Questo fenomeno è stato osservato e descritto per la flutamida [333-335] ("flutamide withdrawal syndrome"). Benchè le cause non siano completamente chiare, un ruolo importante è ascrivibile alle mutazioni recettoriali [336].

66

Tra le varie strategie che sono state tentate nel corso del tempo quelle che hanno prodotto i risultati più concreti sono state: la soppressione degli androgeni surrenalici ed il blocco del recettore per gli androgeni. Vediamole individualmente.

SOPPRESSIONE DEGLI ANDROGENI SURRENALICI:

- i corticosteroidi deprimono la sintesi di steroidi surrenalici, inclusi gli androgeni, sopprimendo l'ipofisaria di ACTH. Il loro impiego in pazienti con CPOR conferisce un miglioramento delle condizioni soggettive e risposte obiettive in circa 20 -30% dei casi [337,338];

- il ketoconazolo (K) è un agente antifungino imidazolico che, collateralmente, sopprime la sintesi degli androgeni. L'inibizione del citocromo P-450, meccanismo attraverso cui l'azione del K si esprime, rappresenta una tappa molto generale nella sintesi di tutti gli steroidi, quindi non specifica per gli steroidi androgeni, che spiega gli effetti collaterali dovuti all'ipocorticossurrenalismo per correggere i quali è necessaria la somministrazione di steroidi il che, per le ragioni esposte al punto precedente, rende complessa ed incerta l'interpretazione dei risultati. La maggior parte degli studi comprende un campione di pazienti piuttosto esiguo, i risultati sono pertanto alquanto variabili: dal 15% fino a più del 50% dei casi; gli effetti collaterali piuttosto significativi e le modalità di somministrazione relativamente complesse [339,340].

BLOCCO DEL RECETTORE PER GLI ANDROGENI:

- la *flutamide* è stata impiegata anche in pazienti con CPOR ed, impiegata in circa 200 pazienti, ha espresso risposte obiettive in circa il 15% di essi [341]. Tuttavia, evidenze indirette suggerirebbero che la flutamide nei pazienti con CPOR non conferisce un aumento della sopravvivenza [342]. Una tossicità significativa è rara; il sintomo più frequente è la diarrea. E' raccomandabile un periodico controllo degli enzimi epatici per cogliere d'anticipo una pur rara epatite chimica.

- *tamoxifene* sebbene il loro significato funzionale sia oscuro, nella prostata sono presenti anche recettori per gli estrogeni; con questo razionale il Tamoxifen è stato impiegato nel CPOR in due studi di fase II in un totale di 79 pazienti con il 14% di risposte [343,344] secondo i criteri del NPCP;

- *analoghi della somatostatina ed il calcitriolo*: il loro impiego clinico si è basato sul riscontro nella prostata di recettori specifici sia per la somatostatina che per il calcitriolo e sulla evidenza sperimentale che ciascuna di queste sostanze è in grado di inibire la crescita di linee cellulari di carcinoma della prostata in vitro; mentre la somatostatina ha dimostrato risposte cliniche in circa il 20% dei pazienti nei tre studi clinici finora apparsi, nessun risultato è stato osservato con l'impiego del calcitriolo.

3.2.3. Suramina

67

Tra i trattamenti di seconda linea, la suramina occupa una posizione alquanto singolare. Il suo meccanismo d'azione, peraltro non noto nella sua funzione antitumorale, non permette di includerla tra i trattamenti ormonali nè tra gli antiproliferativi della chemioterapia antitumorale tradizionale. E' un agente antiparassitario la cui molteplicità d'azione, inibizione di svariati enzimi cellulari, dell'angiogenesi, del legame con fattori di crescita autocrini, modificazioni del sistema immunitario ed induzione della differenziazione, ne ha indotto l'impiego come antitumorale. Dai trials clinici controllati fino ad ora condotti sono emersi i seguenti elementi che caratterizzano l'impiego di questo farmaco: difficoltà di individuare una dose appropriata per ogni singolo paziente e modalità di somministrazione, continua o in bolo, che vincolano l'efficacia; tossicità importante e varia, neurotossicità con sindromi Guillan Barrè simili, insufficienza cortico surrenalica tale da richiedere terapia sostitutiva con idrocortisonici. Ciò ha limitato, comprensibilmente, l'uso e sono stati condotti studi con numeri limitati di pazienti. I risultati si sono espressi principalmente nella riduzione del 50% del livello del PSA per una durata mediana di 4 settimane. La risposta è più duratura nei pazienti in cui la riduzione del PSA raggiunge il 75%, il che avviene in una minoranza di casi. Va segnalato, tuttavia, che l'impiego di cortisonici come terapia degli effetti collaterali (ipocorticosurrenalismo) ed ancor più il "flutamide withdrawal syndrome" abbiano verosimilmente influenzato tali risultati [345].

3.2.4 Chemioterapia

Le linee guida dettate dal “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN) per il trattamento della neoplasia prostatica ormono-refrattaria risalgono al 1987.

Tali linee guida, diventate ormai lo standard per il trattamento delle neoplasie, stabiliscono tre differenti tipi di cure per la palliazione della neoplasia prostatica ormono-refrattaria al di fuori dei protocolli di sperimentazione: terapia di supporto con cortisone, chemioterapia palliativa e radioterapia locale o sistemica.

Queste linee guida aiutano a illustrare i nuovi indirizzi nel trattamento della malattia ormono-refrattaria: la palliazione come endpoint clinico, l'uso della chemioterapia orale prolungata, lo sviluppo di terapie che associano la chemio all'ormonoterapia.

3.2.4.1. Terapia orale prolungata

Le cellule tumorali della neoplasia prostatica ormono-refrattaria hanno dimostrato di avere una bassa frazione di crescita: in un giorno si replica meno del 3% delle cellule.

Per questa ragione, quando le cellule sono esposte ad un bolo endovenoso di farmaci solo una piccola frazione di esse si sta dividendo ed è sensibile al farmaco.

La chemioterapia orale prolungata supera questo problema mettendo a disposizione una bassa dose di farmaco per un lungo periodo di tempo durante il quale la maggior parte delle cellule è soggetta a proliferazione. L'uso di estramustina orale, associata a frequenti somministrazioni di altri agenti, dimostra l'efficacia di questo approccio in tre trattamenti consigliati nelle linee guida del “National Comprehensive Cancer Network” (NCCN).

68

3.2.4.1.1. Estramustina ed Etoposide

Sia l'estramustina che l'etoposide agiscono sulla matrice nucleare ed è stata studiata l'interazione di questi due agenti [346]. In vitro, la combinazione di questi due farmaci, ha dimostrato di avere sia una maggiore citotossicità sia di essere in grado di diminuire la sintesi del DNA a livello della matrice nucleare. In vivo, i due farmaci somministrati insieme sono stati in grado di sopprimere la crescita neoplastica meglio di quando erano stati somministrati da soli. Il loro sinergismo è alla base di una serie di trials clinici nel cancro della prostata ormono-refrattario. In un trial entrambi gli agenti sono stati somministrati per via orale: estramustine (15mg/Kg/die) in 4 dosi ed etoposide 50mg/m²/die in 2 dosi per 3 settimane di seguito seguite da una settimana d'intervallo [347].

Sono stati trattati 18 pazienti con malattia misurabile bidimensionalmente e si sono avute il 50% di risposte obiettive di cui 3 complete e 6 parziali. Nel 55% dei pazienti ci fu un declino del PSA superiore al 50%. Un secondo trial usò la stessa combinazione con una dose più bassa di estramustine (10mg/Kg/die) e con lo stesso dosaggio di etoposide [348]. In questo studio vennero arruolati 62 pazienti in 39% dei quali ci fu un declino del PSA superiore al 50% e una risposta parziale oggettiva in 8 su 15 pazienti con malattia misurabile, pari al 53%.

La tossicità nei due studi è stata simile anche se è stato meglio tollerato il secondo trattamento in quanto la dose ridotta di estramustine ha prodotto meno nausea. La sopravvivenza mediana è stata di 14 mesi.

Anche il terzo trial, nel quale venne somministrata una dose ancora minore di estramustine (140mg 3 volte al giorno) ed etoposide (50mg/m²/die) ha dato risultati simili in 56 pazienti trattati. Il 45% dei 33 pazienti con malattia misurabile bidimensionalmente ha avuto una risposta oggettiva con 5 risposte complete e 10 parziali; il 58% dei pazienti ha avuto un declino del PSA superiore al 50%. La sopravvivenza mediana è stata di 13 mesi. I risultati combinati di questi tre studi dimostrano una risposta nei tessuti molli nel 45-53% dei pazienti, un declino del PSA superiore al 50% nel 39-58% dei pazienti e una sopravvivenza mediana di 52-56 settimane.

3.2.4.1.2. Estramustine e Vinblastina

La combinazione di vinblastina ed estramustine hanno dimostrato sinergia citotossica nei modelli preclinici di cancro della prostata [349]. Sulla base di questa interazione la combinazione di vinblastina (4mg/m² la settimana) ed estramustine (10mg/Kg/die per 6 settimane seguita da un periodo d'intervallo di 2 settimane) è stata testata in trials clinici di pazienti con neoplasia prostatica ormono-refrattaria.

Le percentuali di risposta dei pazienti con malattia misurabile bidimensionalmente è stata del 14-40%. Nel 54-61% dei pazienti si è avuto un declino del PSA superiore al 50%. La terapia è stata ben tollerata. Un trial ha dimostrato che i pazienti che hanno avuto un declino del PSA superiore al 50% in tre separate occasioni hanno avuto una sopravvivenza complessiva libera da malattia significativamente prolungata.

3.2.4.1.3. Estramustina e Paclitaxel

L'estramustina e il paclitaxel possiedono entrambi attività contro i microtubuli con differenti meccanismi d'azione. L'estramustine è in grado di produrre una divisione inappropriata cui consegue la morte della cellula [350]. A sua volta il paclitaxel agisce sui microtubuli impedendone la normale divisione e inducendo quindi morte cellulare [351].

La combinazione di paclitaxel ed estramustine fosfato ha dimostrato di possedere citotossicità sinergica con le linee cellulari neoplastiche animali ed umane.

Hudes e coll. hanno utilizzato questo sinergismo in uno studio clinico somministrando estramustine fosfato nella dose di 600mg/m²/die senza interruzioni e paclitaxel 120mg/m² in infusione continua di 96 ore a 34 pazienti affetti da neoplasia prostatica ormono-refrattaria [352].

Quattro pazienti su nove (44%) con malattia misurabile hanno dimostrato una risposta obiettiva: 2/3 pazienti avevano metastasi epatiche e 2/6 malattia linfonodale. In 17 su 33 pazienti valutabili (53%) si ebbe un declino del PSA superiore al 50%. La durata mediana della risposta è stata di 37 settimane con una sopravvivenza mediana di 69 settimane.

3.2.4.1.4. Chemio-ormonoterapia combinata

Un altro approccio al trattamento della neoplasia ormono-resistente è rappresentato dall'associazione della chemioterapia alla terapia ormonale: l'adriblastina è un classico farmaco chemioterapico antiproliferativo, il chetoconazolo inibisce la conversione dei precursori steroidei e diminuisce la produzione di steroidi surrenalici androgeni compresi. La combinazione di doxorubicina e chetoconazolo è stata valutata in uno studio di fase II [353]. Trentanove pazienti che erano andati in progressione dopo l'iniziale terapia ormonale, vennero trattati con un'infusione settimanale di doxorubicina 20mg/m² in infusione di 24 ore e chetoconazolo

somministrato ogni giorno alla dose di 1200mg. Il 63% dei pazienti ha ricevuto idrocortisone al momento dello sviluppo di insufficienza surrenalica. Il declino del PSA superiore al 50% venne ottenuto nel 51% dei pazienti valutabili (21-38). Sette pazienti su dodici (58%) con malattia misurabile bidimensionalmente, hanno avuto una risposta parziale. La combinazione di adriblastina e chetoconazolo è stata anche somministrata a settimane alterne assieme all'estrastemustina e alla vinblastina [354]. Quarantatré pazienti con neoplasia prostatica ormono-refrattaria vennero trattati nelle settimane 1, 3 e 5 con il regime a base di adriblastina e ketoconazolo, mentre nelle settimane 2, 4 e 6 venivano somministrati vinblastina 5mg/m² ed estrastemustina orale nella dose di 140mg 3 volte al giorno. Nel 60% dei pazienti venne riscontrato un declino del PSA inferiore al 50%. Sedici pazienti avevano malattia misurabile nei tessuti molli, nel 75% di essi si è ottenuta una risposta di cui 11 parziali e 1 completa. La durata mediana della risposta è stata di 8 mesi.

3.2.4.2. Conclusioni

In conclusione se il paziente è fortemente sintomatico, l'obiettivo principale è la palliazione per cui deve essere inserito in un programma che si prefigga il miglioramento della qualità della vita. Se invece il paziente è ancora in buone condizioni fisiche, deve essere incoraggiato a entrare in un programma che si proponga di prolungarne la sopravvivenza.

70

3.2.5 Chirurgia di salvataggio

La Prostatectomia Radicale Retropubica (RRP) è stata proposta anche in caso di fallimento del controllo locale della malattia da parte della radioterapia esterna con intento radicale.

La prostatectomia di salvataggio in particolare è stata riportata dal gruppo della Mayo Clinic [355] per neoplasia prostatica dopo fallimento della radioterapia in 108 pazienti tra i quali il 42% è risultato essere in Stadio pT3-4.

In casi selezionati (pazienti giovani con recidiva locale dopo radioterapia) è stata anche proposta anche la cistoprostatectomia seguita da confezionamento di neovesicica ortotopica [356].

Va comunque sottolineato come, a partire dalla fine degli anni '80, sia comparso un notevole numero di lavori che hanno sottolineato le difficoltà tecniche e la maggiore morbilità della chirurgia dopo radioterapia con intenti curativi [258,259]. Il gruppo di Scardino ha recentemente proposto di avviare al trattamento chirurgico di salvataggio esclusivamente pazienti in buone condizioni generali, con recidiva istologicamente documentata e PSA alla recidiva <20.1 ng/ml che avessero alla prima diagnosi una neoplasia T1-2 [260,261].

(VEDI 3.7.1.)

3.3. Trattamenti palliativi

3.3.1. Principi generali

Il termine “palliativo” deriva dal tardo latino “palliare” che significa coprire con il pallio, con il mantello, e quindi, con estensione del concetto, “mascherare, coprire”. Largamente applicato in medicina, tale termine, riferito ad una malattia, indica qualcosa che non la guarisce, ma si limita a mitigarne gli effetti.

Verranno qui definiti come palliativi i trattamenti che hanno come obiettivo la risoluzione o la riduzione dei sintomi causati dalla neoplasia prostatica a prescindere dalla guarigione e dal tempo di sopravvivenza del paziente. In altre parole, un trattamento palliativo ha come unico obiettivo la preservazione della miglior qualità di vita possibile. Anche se un prolungamento della sopravvivenza può essere ottenuto con i trattamenti palliativi, esso non costituisce l'obiettivo della terapia, pur potendone essere un benefico effetto “a latere”.

Si deve, però, sottolineare come nel cancro della prostata “extraghiandolare” si embrichino diversi fattori che comportano una maggiore o minore “curabilità” della malattia (*VEDI 2.2.*). In sostanza minima invasione capsulare, minimo superamento dei margini chirurgici, minima malattia linfonodale, Gleason score < 7 comportano una lentissima progressione della malattia per cui la “palliazione” risulta in una lunghissima stabilità della malattia che supera la vita media e mantiene una buona qualità di vita tanto da far sembrare curativo e radicale l'intento terapeutico. Nè la possibilità di un trattamento radicale deve essere dimenticata in casi selezionati di T3 o N1. La terapia ormonale, poi, di una neoplasia in stadio D2 a basso grading è un trattamento palliativo, ma deve essere distinto dalla ripresa di malattia in caso di ormonoresistenza.

Nel considerare i trattamenti palliativi è pertanto necessario distinguere la malattia potenzialmente curabile, anche se avanzata, da quella sicuramente non curabile ed ormonoresistente.

3.3.2. Terapia farmacologica del dolore

Nei pazienti con carcinoma prostatico la sintomatologia dolorosa è più frequentemente legata a invasione neoplastica locale o metastasi ossee.

In caso di invasione locale il dolore è viscerale-neuropatico, dove possono coesistere sintomi locali legati ad ostruzione uretrale. E' un dolore prevalentemente perineale o sovrapubico.

In caso di metastasi ossee il dolore è somatico, talora con componente neuropatica, il dolore è continuo, più intenso durante la notte. Talora è presente dolore "incidente" o "breakthrough" e cioè dolore che compare in stazione seduta o eretta e si esacerba nei movimenti od in alcuni momenti della giornata (es. tosse, starnuto etc.).

I principi fondamentali per la gestione del dolore nel malato oncologico sono:

- * la valutazione clinica del dolore
- * l'accuratezza diagnostica
- * la tempestività dell'intervento terapeutico
- * la multidisciplinarietà

Per l'inquadramento dei pazienti importanti sono sia la valutazione del tipo di dolore (somatico-viscerale-neuropatico-misto) sia delle sue caratteristiche (continuo-incidente-breakthrough-intermittente), in quanto diverso dovrà essere l'approccio terapeutico.

72

La pianificazione della terapia farmacologica richiede:

- * somministrazione dei farmaci ad orario nelle 24 ore
- * terapia secondo scala OMS modificata, valida per il dolore somatico e viscerale, non per il dolore neuropatico.
- * valutazione dell'intensità del dolore, mediante scale (VAS, Scala verbale semplice)
- * somministrazione di dosi "salvataggio" per il dolore breakthrough.

[357-365]

3.3.3. Radioterapia esterna e metabolica

La cura dei malati di carcinoma della prostata che hanno metastasi a distanza si prefigge di mantenere o migliorare la loro qualità di vita. La radioterapia è la cura che da sola dà beneficio al maggior numero di malati, spesso per il resto della loro vita, con bassa frequenza di effetti collaterali e costi inferiori a quelli di altre terapie

Per i malati di carcinoma della prostata la radioterapia palliativa è indicata

- per la cura del dolore da metastasi ossee,
- per la cura della compressione del midollo spinale,
- per la cura dei sintomi da progressione loco-regionale,
- per la prevenzione della ginecomastia.

3.3.3.1. La radioterapia per la cura del dolore osseo da metastasi

73

3.3.3.1.1. La dose

La dose totale ed il frazionamento della dose per la cura del dolore da metastasi ossee possono essere scelti dal radioterapista valutando il maggior numero di variabili possibile: età e aspettanza di vita del malato, intervallo libero da malattia, numero (unica o multiple) e sedi delle metastasi ossee, gravità del dolore, malattie concomitanti, distanza dell'abitazione del malato dall'ospedale, ... perché non è mai stata dimostrata una differenza tra diverse dosi totali e frazionamenti della dose [356- 369].

Tuttavia la maggioranza dei radioterapisti preferisce proporre dosi totali frazionate. Lo schema più frequentemente utilizzato è di 30 Gray in 10 frazioni in 2 settimane. Il motivo di tale scelta non è mai stato studiato: la spiegazione potrebbe essere che anche per la cura delle metastasi i radioterapisti utilizzano le conoscenze della cura del tumore primitivo, cioè che più alta è la dose totale di radiazioni maggiore è la percentuale di malati che hanno beneficio e più bassa è la dose per frazione minore è il rischio di complicanze.

Una "critical review" pubblicata nel "journal" dell'ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) ha dimostrato l'impossibilità di fare una metanalisi dei risultati degli studi della cura delle metastasi ossee con radioterapia [370] perché i malati non sono confrontabili per istotipo e diffusione della metastatizzazione nello scheletro e/o ad altri organi, per altre terapie eseguite e per i criteri di valutazione della risposta, ... e conclude che sono necessari altri studi che reclutino malati tra loro confrontabili e che utilizzino criteri non

equivoci di valutazione della risposta, seguendo i malati fino alla morte. La raccomandazione conclusiva è di utilizzare nel frattempo dosi totali di radiazioni medio-alte (30-40 Gray), frazionate (2-3 Gray/frazione), perché sembrano dare percentuali di completa regressione del dolore più alte delle dosi totali più basse e di più lunga durata.

Nello stesso periodo il "Journal" dell'ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology) ha pubblicato uno studio, presentato da un editoriale, che dimostrava che non vi era nessuna differenza tra 8 Gray in una frazione o 24 Gray in sei frazioni per la cura del dolore da metastasi ossee [371, 372].

3.3.3.1.2. Il volume irradiato

La maggior parte dei malati è curata con uno o due campi di irradiazione comprendenti i segmenti ossei metastatici dai quali origina il dolore. Per evitare complicanze, che è la principale caratteristica di ogni terapia palliativa, la dose totale e la dose per frazione devono essere tanto più basse quanto più grande è il campo di irradiazione. D'altra parte è talvolta problematico definire il campo di irradiazione perché, oltre alle sedi dolorose riferite dal malato, gli esami scintigrafici e/o radiografici hanno identificato altre metastasi che prevedibilmente diventeranno dolorose.

Nel 1986 Salazar O.M. e Rubin P. [373] hanno dimostrato la fattibilità di irradiare metà corpo (la parte sovradiaframmatica o la sottodiaframmatica, o entrambe ma con un intervallo di tempo di almeno un mese per evitare la tossicità ematologica) dei malati con metastasi ossee multiple. Questo campo di irradiazione, o varianti dell'estensione (bibliografia) e della dose totale e del frazionamento (bibliografia), è attualmente una delle possibili tecniche di radioterapia. Ha il vantaggio di comprendere molti segmenti ossei e lo svantaggio di poter impiegare basse dosi (6-15 Gray) di radiazioni. Per ovviare a questo svantaggio è impiegato in associazione all'irradiazione dei segmenti ossei metastatici dai quali origina il dolore [374].

74

3.3.3.1.3. La radioterapia metabolica

Per la radioterapia si utilizzano apparecchi contenenti una sorgente radioattiva (Cobalto 60) o generanti fasci di radiazioni di energia definita, per lo più compresa tra 4 e 18 MegaVolt (acceleratori lineari) e non è possibile irradiare più di metà corpo per evitare la tossicità ematologica potenzialmente mortale.

Per ovviare ai limiti della radioterapia (impossibilità di irradiare tutto lo scheletro e necessità di trasportare il malato in un'Unità Operativa di Radioterapia) sono state ricercate possibili alternative. Le più studiate sono l'impiego di isotopi radioattivi (Fosforo 32, Stronzio 89, Renio 186, Samario 153, ...) e/o di farmaci che inibiscono l'assorbimento osseo mediato dagli osteoclasti, i bifosfonati, in particolare il Pamidronato, inizialmente utilizzati per la cura dell'ipercalcemia e che hanno dimostrato di essere efficaci anche per diminuire il dolore [375].

Inizialmente è stato studiato il Fosforo 32, che non è più utilizzato per la frequente e grave tossicità ematologica. Attualmente il più studiato ed utilizzato è lo Stronzio 89, che è un beta emittente e decade ad Ittrio 89 in 50,6 giorni. La sua efficacia inizia 10-20 giorni dopo

l'iniezione del radioisotopo ed è stata confrontata con l'irradiazione di metà corpo: non è stata trovata differenza statisticamente significativa della percentuale di risposta, della percentuale di ripresa del dolore e della durata della sopravvivenza; vi è stata invece una significativa minore percentuale di ripresa del dolore in confronto alla radioterapia limitata a singoli segmenti ossei dolorosi. Il vantaggio è quindi per la prevenzione della comparsa di dolore in segmenti ossei, sede di metastasi non ancora sintomatiche [376-378]. Un questionario sottoposto a radioterapisti statunitensi ha evidenziato che la maggior parte ritiene indicato associare alla radioterapia di segmenti ossei dolorosi la terapia con radionuclidi. La limitata diffusione di questa associazione è dovuta alla non dimostrata maggiore efficacia in confronto alla irradiazione di metà corpo, all'incertezza della dose da proporre (da 150 a 400 MBq o da 4 a 10.8 mCi) e all'elevato costo (lire 4.440.800 per una fiala da 4 ml, che agli ospedali è venduta a metà prezzo, contro lire 287.200 per una frazione di 6-10 Gray con Cobalto 60 o lire 657.200 per 10 frazioni di 3 Gray: tariffario della Regione Veneto). Inoltre "Attualmente vi è in Italia, per quanto riguarda la terapia radiometabolica, una situazione di confusione e carenza normativa nella quale può allignare sia l'abuso a detrimento della popolazione, che l'eccessivo ed immotivato rigore di protezionisti locali i quali in taluni luoghi e strutture vietano al medico nucleare qualsiasi terapia ambulatoriale." [379].

3.3.3.2. La radioterapia per la cura delle metastasi ossee

Per l'irradiazione di metà corpo, o di grandi campi di irradiazione comprendenti molti segmenti ossei (come il torace o il bacino), la migliore distribuzione della dose si ottiene con due campi contrapposti, uno anteriore e l'altro posteriore. La tossicità acuta della radioterapia (nausea e/o vomito) dev'essere prevenuta premedicando i malati con farmaci antiemetici.

Per l'irradiazione di segmenti ossei limitati la tecnica della radioterapia è scelta in funzione della sede e degli organi contigui, che devono essere irradiati con la più bassa dose possibile. Per il bacino ed i femori si utilizzano preferenzialmente due campi contrapposti. Per segmenti della colonna dorso-lombare spesso si utilizza un campo diretto posteriore. Per la colonna cervicale due campi contrapposti latero-laterali e per le coste o un campo diretto, se la metastasi è nel tratto posteriore o anteriore dell'arco, o due campi contrapposti, se la metastasi è nel tratto medio.

La definizione del campo di irradiazione dev'essere fatta con il simulatore. E' raccomandabile eseguire anche una radiografia di verifica durante la prima o una delle prime sedute di radioterapia.

Per l'irradiazione di "grosse" masse metastatiche o per irradiare le metastasi ossee, in particolare se localizzate nella colonna dorso-lombare, con alte dosi di radiazioni ed in modo omogeneo è raccomandabile studiare la tecnica di radioterapia con il "treatment planning system" (computer dedicato) sulle sezioni Tc del malato. Ciò anche allo scopo di conoscere e ridurre il più possibile la dose agli organi sani contigui. La tossicità della radioterapia per metastasi ossee è infatti dovuta alla dose con la quale sono irradiati i parenchimi contigui.

La chirurgia non è quasi mai indicata per la cura delle metastasi ossee, eccetto il caso di frattura patologica di ossa lunghe, che è evenienza eccezionale nei malati di carcinoma della prostata.

3.3.3.3. La radioterapia per la cura della compressione del midollo spinale

La compressione del midollo spinale e/o della cauda equina (che comincia a L1-L2) è una evenienza rara (tra 1% e 12% dei malati di carcinoma della prostata), conseguenza dell'estensione nel midollo spinale di una metastasi vertebrale. La diagnosi è sospettata clinicamente quando, oltre al dolore, i malati presentano diminuzione di forza degli arti, perdita della sensibilità e disfunzioni autonome, cioè ritenzione urinaria e costipazione. La diagnosi sospettata clinicamente dev'essere confermata urgentemente per poter iniziare la terapia prima che il danno neurologico diventi irreversibile (entro 48 ore dall'insorgenza dei sintomi).

Quando le metastasi sono causa di segni clinici da compressione del midollo spinale è necessario eseguire urgentemente la RNM (Risonanza Nucleare Magnetica) della colonna vertebrale per confermare il sospetto clinico di compressione del midollo spinale, per definirne il livello (che spesso non corrisponde al livello definito clinicamente dallo specialista neurologo o che può essere in più livelli) e quindi programmare urgentemente la terapia. Il tratto di colonna vertebrale più frequentemente sede di compressione midollare è il dorsale (circa 75% dei casi).

La cura è con chirurgia (decompressione midollare con approccio posteriore: laminectomia, o anteriore: resezione del corpo vertebrale e stabilizzazione della colonna) e/o con radioterapia.

Se la radioterapia è la cura iniziale, che è l'evenienza più frequente perché i risultati della chirurgia seguita dalla radioterapia o della sola radioterapia sono confrontabili (forse con l'eccezione dei malati con paraplegia), hanno più frequentemente beneficio i malati che iniziano la radioterapia poche ore dopo l'insorgenza dei sintomi e quelli curati con dosi di radiazioni medio-alte; meno importante è il frazionamento della dose [380-382]. Dopo la chirurgia deve sempre essere proposta la radioterapia per ridurre il rischio che la progressione della malattia causi nuovamente compressione midollare.

76

3.3.3.4. La radioterapia per la cura dei sintomi da progressione loco-regionale

La progressione loco-regionale del carcinoma della prostata può causare ostruzione uretrale e ureterale, ematuria, edema, tenesmo, stipsi e dolore pelvico. Questi sintomi possono essere curati con dosi di radiazioni di 40-50 Gray in 20-25 frazioni in 4-5 settimane.

Se il sintomo più grave è l'ematuria possono essere proposte dosi per frazione più alte e dosi totali più basse (così detto ipofrazionamento della dose: 24 Gray in 6 frazioni o 30 Gray in 10 frazioni) per ottenere il beneficio in tempo più breve e perché i malati debbano accedere alla Unità Operativa di Radioterapia un minor numero di volte, che è vantaggioso se le condizioni generali non sono buone o il malato è trasportabile con difficoltà.

L'ematuria regredisce in quasi il 100% dei casi; gli altri segni e sintomi regrediscono completamente o parzialmente in circa l'80% dei malati.

3.3.3.5. La radioterapia per la prevenzione della ginecomastia

La ginecomastia è un frequente effetto collaterale della terapia con estrogeni. Non vi sono cure efficaci per la ginecomastia. Con basse dosi di radioterapia (10 Gray in una frazione o 12 Gray in tre frazioni sono le dosi totali ed i frazionamenti più usati) è possibile prevenire la ginecomastia in circa l'80% dei malati candidati ad essere curati con orchietomia e/o con estrogeni. La radioterapia è scarsamente o per nulla efficace quando la ginecomastia è obiettivabile o dolorosa [383].

3.3.4. Chemioterapia

77

3.3.4.1. Fattori prognostici e sopravvivenza

La malattia prostatica metastatica può essere suddivisa, a seconda dell'estensione, in due categorie: a buona (in minoranza) o cattiva prognosi. La differenza è correlata all'estensione di malattia: solo ossea (limitata) +/- linfonodi nella buona prognosi, malattia scheletrica (disseminata) +/- linfonodi e sedi viscerali nella cattiva prognosi [384]. L'aspettativa di vita nei due gruppi è diversa in modo statisticamente significativo. Nei pazienti affetti da metastasi scheletriche sintomatiche anche altri fattori sono associati con una prognosi peggiore: basso P.S.A. elevata fosfatasi alcalina, elevata creatinina sierica, breve durata (<1 anno) della risposta alla terapia ormonale [385]. Il livello di PSA riscontrato alla diagnosi di ripresa di malattia ormonorefrattaria non ha un particolare significato prognostico [386].

3.3.4.2. Parametri di malattia e ruolo del PSA

Considerando che le localizzazioni scheletriche siano solo raramente valutabili e che il PSA sia spesso non correlato alla estensione di malattia, solo il 10% dei pazienti presenta dei parametri di malattia correttamente misurabili in modo bidimensionale [387]. E' quindi importante, prima di considerare il trattamento, la ricerca di parametri di malattia clinici, biochimici e radiologici, correttamente e ripetitivamente valutabili. Infatti in una situazione in cui il goal del trattamento è principalmente la palliazione, la riduzione dei livelli di PSA può non essere correlato con il cambiamento della qualità di vita: in questo senso è stato dimostrato che un diverso parametro, denominato "beneficio clinico", che associa la misurazione del P.S.A. la scala del dolore, dei sintomi ed il consumo di analgesici, è correlato con la sopravvivenza meglio del PSA [388]. Il parametro "Beneficio Clinico", ancorché utilizzato dalla FDA per l'approvazione dei nuovi farmaci o indicazioni terapeutiche, non è esente da critiche per la soggettività della sua misurazione e l'eccessivo semplicismo del metodo. La sopravvivenza mediana di un paziente affetto da neoplasia prostatica ormono-refrattaria è di soli 6 mesi dal momento della dimostrazione della ormonoresistenza .

Oltre che la valutazione dei parametri di malattia, è anche difficile misurare la sopravvivenza correlata ad un singolo trattamento, in quanto la maggioranza dei pazienti riceve una serie di terapie in un lasso di tempo relativamente lungo come risultato di una serie di fallimenti terapeutici e di recidive [389]. A questo va aggiunto che la maggior parte dei pazienti sono anziani spesso portatori di comorbidità che possono causare confondimento nella valutazione del beneficio clinico, della sopravvivenza e della tossicità, specialmente negli studi piccoli e non randomizzati, che rappresentano la maggioranza dei dati esistenti in letteratura [390].

78

3.3.4.3. Scelta del trattamento

Nel carcinoma prostatico la terapia antitumorale continua ad avere un ruolo molto limitato, avendo mostrato scarsa efficacia ed importante tossicità nella maggior parte degli studi clinici.

In genere l'attività dei singoli farmaci, quali le antracicline, la ciclofosfamide, gli alcaloidi della vinca, l'estradiolo fosfato ed il mitoxantrone possono ottenere un 10-25% di risposte obiettive, una riduzione del PSA nel 25-60% dei casi, con dubbio impatto sulla qualità di vita e, sicuramente, nessun vantaggio nella sopravvivenza neanche nei pazienti responsivi.

Uno studio randomizzato ha dimostrato che l'associazione tra prednisone e mitoxantrone induce un beneficio clinico maggiore e più prolungato rispetto al solo prednisone. I risultati di questo studio hanno indotto la FDA ad approvare ufficialmente questa combinazione nel trattamento del ca. prostatico ormono-refrattario, anche se non sono state dimostrate differenze statisticamente significative nella qualità della vita tra i due trattamenti.

Combinazioni di farmaci possono ottenere dei tassi di risposta lievemente superiori, senza alcun impatto su sopravvivenza e qualità di vita, aumentando, di contro, la tossicità trattamento-correlata [389].

3.3.4.4. Conclusioni

QUALI PAZIENTI TRATTARE E COME?

- Pazienti asintomatici: astensione terapeutica +/- modulazione ormonale
- Pazienti sintomatici: terapia medica (antalgici, bifosfonati), radiante o radiometabolica
- Pazienti sintomatici e desiderosi di trattamento: chemioterapia possibilmente nell'ambito di studi clinici controllati.

Nel carcinoma della prostata ormone-refrattario il ruolo della chemioterapia rimane ancora incerto e controverso.

Le diverse metodiche di misura della qualità della vita nei pazienti affetti da malattia metastatica hanno dimostrato che questa può essere migliorata attraverso una giudiziosa somministrazione di farmaci citotossici, purché ci sia un'attenta valutazione del bilancio tra efficacia e tossicità.

Il ruolo del PSA come parametro biologico di risposta terapeutica è dubbio e controverso: la sua determinazione deve essere sempre correlata con lo stato clinico del paziente e con la valutazione di altri parametri misurabili di malattia.

3.3.5. Chirurgia palliativa

79

3.3.5.1. Ostruzione del distretto cervico-uretrale

La resezione endoscopica disostruttiva (TURP) rappresenta una opzione terapeutica utile dal punto di vista sintomatico [391], anche se è già stato riportato [392,393] che la ablazione androgenica da sola è in grado di risolvere in tempi brevi –anche 1-3 mesi- la ritenzione acuta di urina da carcinoma prostatico

Il rischio di progressione e diffusione metastatica con TURP non sembra essere, negli stadi C e D della malattia, significativamente elevato [394] ed il trattamento endoscopico non sembra comunque peggiorare la prognosi della malattia. A controbilanciare le aneddotiche segnalazioni di progressione dopo TURP è stato ipotizzato [395] che la malattia che rende necessaria la disostruzione sia da considerare comunque, indipendentemente dallo stadio, più aggressiva e a prognosi peggiore: nello studio citato, su 186 pazienti con ostruzione da neoplasia prostatica trattati con TUR il 43% è successivamente deceduto per malattia. Quale alternativa alla TURP Gottfried [396] ha proposto la riposizione di stents termosensibili che sembrano

risolvere il problema ostruttivo senza essere gravati dai rischi delle TURP. Nella sua esperienza 33 pazienti su 35 hanno riportato un miglioramento sintomatologico significativo per un periodo di tempo documentato di 15 mesi in assenza di complicazioni. La ridotta esperienza in studi clinici controllati la segnalazione di ostruzione dello stent da parte del tessuto neoplastico e la difficoltà nella eventuale rimozione dello stent non sembrano rendere, per ora, proponibile un utilizzo generalizzato degli stents.

3.3.5.2. Ostruzione delle alte vie urinarie

In caso di ostruzione ureterale (da infiltrazione locale della malattia o da compressione ab estrinseco ad opera di malattia linfonodale metastatica), monolaterale o bilaterale con insufficienza renale, può essere presa in considerazione una derivazione urinaria con tecnica endourologica con riposizione di cateteri, con nefrostomia o più raramente con derivazione chirurgica (ureteroileocutaneostomia o ureterocutaneostomia). Va sottolineato come una informazione corretta al paziente, ed eventualmente ai suoi familiari, deve essere sempre considerata nel caso di terapia palliativa per chiarire gli intenti ed i limiti di questi approcci terapeutici, in quanto non sempre un miglioramento della funzionalità renale porta ad un prolungamento del tempo di sopravvivenza ed una accettabile qualità di vita del paziente [397].

La derivazione interna delle urine può essere ottenuta in modo confortevole per il paziente (senza uso di raccoglitori esterni) grazie all'uso dei cateteri ureterali autostatici tipo "double-J" (DJ). Tali cateteri DJ vanno peraltro incontro a frequenti ostruzioni o a dislocamenti e richiedono in ogni caso una periodica sostituzione (ogni 4-6 mesi). E' stato anche proposto l'uso di stents termosensibili con migliore tollerabilità ed analoghe caratteristiche, ma i dati attualmente disponibili in letteratura non sono numericamente significativi. [398]

Il posizionamento di protesi endoureterali non è però sempre possibile o comunque agevole e richiede l'utilizzo di anestesia generale o peridurale o spinale. Pazienti in scadute condizioni generali e con diuresi modesta o significativa progressione locale di malattia con infiltrazione massiva del bassofondo vescicale hanno un maggiore rischio di ostruzione degli stents e disturbi irritativi vescicali. In alternativa alla riposizione di double-J va considerato il posizionamento percutaneo di nefrostomia (NFS) che è manovra agevole sotto guida ecografica o radioscopica e può essere effettuato con la sola anestesia locale. In caso di necessità, in pazienti a buona prognosi, la nefrostomia può essere convertita in stent ureterale DJ ed anzi in alcuni casi la nefrostomia può rappresentare il primo tempo di una riposizione per via combinata di un DJ in presenza di stenosi da compressione "ab estrinseco" dell'uretere. Desportes [399] in 52 casi in cui è stata effettuata la conversione da nefrostomia a double-J riporta un successo del 68.8%. In caso di malattia pelvica T4 a lenta evolutività con attesa di vita superiore a 12 mesi e buone condizioni generali può essere presa in considerazione la derivazione urinaria con chirurgia a cielo aperto. Essa può consistere nella semplice ureterocutaneostomia, o nella ureteroileocutaneostomia sec. Bricker o Wallace.

3.4. Altri Trattamenti

Recentemente sono state sviluppate nuove modalità di trattamento del carcinoma della prostata che stanno acquisendo un certo interesse in campo urologico. Eccetto la Crioterapia, che negli ultimi anni ha conquistato un suo spazio in parte riconosciuto e documentato da pubblicazioni e lavori apparsi su riviste di comprovato valore scientifico, gli altri trattamenti sono ancora da considerare in fase sperimentale. I risultati ottenuti con queste tecniche si riferiscono a follow-up di breve periodo e sono ricavati da casistiche non omogenee. Certamente il loro sviluppo è legato alla consapevolezza che i trattamenti tradizionali, nelle forme avanzate di carcinoma della prostata, non hanno risposto in pieno alle attese. Dalla revisione della Letteratura i Trattamenti di maggiore rilievo sono:

- Crioterapia
- High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)
- Ipertermia-Termoterapia
- Laser-terapia
- Terapia fotodinamica

3.4.1. Crioterapia

81

Le prime applicazioni risalgono agli anni 70. Inizialmente furono utilizzate sonde criogene transuretrali, successivamente in alcuni Centri furono effettuati trattamenti con accesso chirurgico perineale [400].

L'obiettivo è di devitalizzare l'intera ghiandola prostatica ed anche i tessuti circostanti interessati dall'estensione del carcinoma.

Sotto guida ecografica transrettale si applicano per via percutanea transperineale le sonde criogene, in anestesia generale o spinale, previo posizionamento di cistostomia sovrapubica e di sonda termica transuretrale per la protezione dell'uretra.

Il trattamento originariamente prevedeva un solo ciclo; attualmente, soprattutto nelle prostate voluminose, viene utilizzato un doppio ciclo durante la stessa seduta con l'accorgimento di retrarre le sonde criogene, soprattutto quella a livello dell'apice, per una maggiore efficacia [401].

Indicazioni:

A seconda dei vari Centri la Crioterapia (CT) può essere proposta sia con intento radicale che a scopo palliativo, con applicazione quindi sia nelle forme localizzate che in quelle avanzate. Per quanto riguarda queste ultime si possono individuare le seguenti possibilità d'impiego:

a) pazienti anziani o non suscettibili di procedure chirurgiche, b) pazienti trattati senza successo con radioterapia esterna o con brachiterapia ed aspettativa di vita di almeno 5-10 anni (Be3) [391], c) pazienti con neoplasie molto voluminose, alto stadio, PSA > 10, Gleason score > 7, allo scopo di limitare le complicanze locali quali l'ostruzione e l'ematuria ricorrente, d) pazienti che non possono o non vogliono essere sottoposti a terapia chirurgica e che sono stati trattati in precedenza con radioterapia per altre patologie addominali.

Controindicazioni:

pazienti con PSA in aumento in corso di ormonoterapia, perché secondo la maggior parte degli Autori non c'è alcun'efficacia statisticamente significativa.

Vantaggi:

perdite ematiche molto modeste; ospedalizzazione molto breve (dimissione in giornata o al massimo il giorno dopo); non esclude trattamenti aggiuntivi e può essere ripetuta oppure può essere seguita da radioterapia esterna o dalla prostatectomia retropubica di salvataggio; minori complicanze e mortalità quasi nulla rispetto alla terapia chirurgica.

Svantaggi:

la tecnica è strettamente operatore-dipendente, il training non è semplice. Anche se relativamente economica non è rimborsabile dal S.S.N.

Complicanze:

impotenza in più del 50%, stenosi uretrale 3.9%, sclerosi del collo vescicale 2.8%, incontinenza urinaria in percentuali nettamente inferiori alla terapia chirurgica: 2-3%, fistole uretrorettali nell'1-2% dei casi, [403]. Il danno uretrale, con necrosi estesa, è stato drasticamente ridotto grazie all'impiego di una sonda riscaldante transuretrale [404].

Risultati:

la valutazione dei risultati si basa sulla ricerca seriatà del PSA e sull'utilizzo delle biopsie di controllo dell'"iceball", che all'esplorazione rettale si apprezza come una massa duro-lapidea e che ecograficamente appare sostanzialmente ipoecogena e non valutabile [405] se non si associano i prelievi biotici a 3, 12, 18, 24 e 60 mesi. In genere la positività di uno di questi frammenti, a prescindere dall'epoca in cui vengono effettuati, comporta il fallimento della CT. In letteratura i risultati appaiono discordanti: le casistiche non sono omogenee, i follow-up sono in genere di pochi anni, i valori del PSA sono influenzati dal fatto che permangono verosimilmente residui ghiandolari. In linea di massima un PSA Nadir di 0.5 a 6 mesi di distanza è associato ad una bassa probabilità di positività delle biopsie di controllo. Delle biopsie eseguite a 5 anni vengono riportati valori del 27.2% di positività.

Alcuni lavori vorrebbero paragonare i risultati ottenuti a quelli della radioterapia esterna, tra questi è da rimarcare quello presentato dal gruppo dell'Università di S.Francisco-California: 63 pz. T3-T4 sono stati seguiti e valutati dopo CT ad un anno con il 58% di pz. liberi da recidiva, ed a 3 anni con il 48% di pz. liberi da recidiva; per recidiva biochimica è stato stabilito un PSA nadir uguale o superiore a 0.5 ng/ml, oppure un incremento di almeno 0.2 ng/ml in due successivi controlli, preceduti da un PSA nadir inferiore a 0.5 ng/ml., mentre per recidiva clinica è stata stabilita la positività biotica ad uno dei controlli seriatati post CT) [406-

410]. Un altro lavoro molto interessante è quello proposto dal gruppo dell'Università di Boston, che ha presentato uno studio prospettico di 145 pazienti affetti da Ca.P. T1a-T3c (vecchio TNM). I risultati vengono comparati con quelli della radioterapia esterna: biopsia positiva nel 20-30% dei casi vs. il 52% della radioterapia; PSA<0.5 ng/ml dopo 42 mesi nel 58% vs. il 42% dopo 36 mesi; PSA<1 ng/ml nel 66% dopo 50 mesi vs. il 50% dopo 60 mesi. In questo studio sono state esaminate le complicanze, che con l'affinamento della tecnica, l'impiego di sonde perfezionate e di dispositivi di riscaldamento uretrale si sono nettamente ridotte: impotenza 88%, incontinenza 2%, ostruzione c.u. 12% (dovuta principalmente a necrosi uretrale 6%, sclerosi del c.v. 1%, stenosi uretrale 1%), dolore perineale 2%. Anche da questo gruppo viene ribadito il significativo incremento di tali complicanze se la CT viene preceduta dalla Radioterapia [411].

Molto recentemente è stato prospettato un approccio diverso nell'utilizzo della CT, evitando l'impiego di un sistema di riscaldamento transuretrale, sostituito da un dispositivo di riscaldamento della vescica per via sovrapubica. La distruzione dell'uretra prostatica e dei tessuti periuretrali così ottenuta sarebbe un fattore decisivo nel migliorare drasticamente i risultati sia rispetto alla CT tradizionale che addirittura rispetto alla prostatectomia, in alcuni pazienti di questo studio la distruzione uretrale è stata ottenuta con una endoresezione transuretrale successiva alla CT. Tale metodica però è gravata dall'incidenza nettamente superiore di complicanze [412].

Utilizzazione clinica:

in letteratura si rilevano numerose pubblicazioni relative all'impiego della CT da sola o associata ad altre terapie per il trattamento del Ca. P. avanzato: ormonoterapia neoadiuvante e CT, radioterapia (esterna e/o brachiterapia) e CT di salvataggio, con notevole incremento delle complicanze [401, 402, 409, 413], CT e ormonoterapia adiuvante. Il maggior numero di lavori riguarda la CT di salvataggio dopo radioterapia: da tali esperienze si desume che i pazienti radiotrattati che presentano un PSA maggiore di 10 ng/ml od un Gleason score uguale o superiore a 9 hanno poche probabilità di successo con la CT di salvataggio, inoltre i soggetti che presentano fallimento di trattamento dopo sola radioterapia hanno maggiori probabilità di successo rispetto a quelli in precedenza trattati con radioterapia ed ormonoterapia. I risultati presentati descrivono una percentuale di sopravvivenza libera da malattia a due anni (PSA non superiore di 2 ng/ml rispetto al PSA nadir e biopsie di controllo negative) del 74% in pazienti con PSA pre-CT non superiore a 10 (contro un 28% se PSA superiore a 10) e del 58% in quelli con Gleason score non superiore a 8 (contro un 29% se Gleason score di 9 o 10) [414]. Le complicanze descritte sono significativamente elevate per quanto riguarda l'incontinenza, l'impotenza ed il dolore perineale e sicuramente non inferiori a quelle ottenute con la prostatectomia di salvataggio [415]. E' stata recentemente proposta la Crio-Immunoterapia [416], che prevede l'impiego dell'Interleukina-1-b umana ricombinante per via sottocutanea seguita dall'infiltrazione della stessa nel tumore prostatico e, successivamente alla CT, iniettata per via parenterale allo scopo di potenziare la risposta immunitaria contro le cellule carcinomatose prostatiche. Sono state descritte remissioni di lesioni secondarie e notevoli cadute dei valori di PSA, con miglioramento della qualità di vita.

Un'ulteriore associazione prevede la CT come iniziale trattamento delle forme di carcinoma localmente avanzato seguita, 2-8 giorni più tardi, dalla prostatectomia radicale con l'intento di ottenere una completa distruzione neoplastica, gravata da una maggiore frequenza di complicanze, prima fra tutte l'incontinenza [417].

3.4.2. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Le prime applicazioni risalgono al 1935, più recentemente è stata introdotta nel 1992 e sviluppata a Lione. L'apparecchiatura principalmente utilizzata è denominata Ablatherm (EDAP/TMS).

L'obiettivo è di distruggere il tessuto prostatico mediante gli effetti termici (necrosi coagulativa) ed il fenomeno della cavitazione, mediante il raggiungimento di temperature intraparenchimali di 70°C-100°C [404].

Il paziente viene trattato in anestesia generale o spinale, in decubito laterale destro. E' indispensabile l'immobilità assoluta, anche il respiro profondo in anestesia generale può disturbare il trattamento. Previa dilatazione dello sfintere anale viene introdotta la sonda ecografica che provvede sia alla generazione degli impulsi sia al monitoraggio. Punto d'inizio è l'apice prostatico e la prostata viene suddivisa in strati di 16 mm di spessore; l'area d'impiego può essere monolaterale, interessando un solo lobo, o bilaterale, coinvolgente entrambi i lobi. Si distinguono, perciò, un trattamento parziale ed uno completo. Sono possibili più sedute; la tecnica, riconoscendo i fasci neuro-vascolari, può essere conservativa. Nell'immediato periodo post-HIFU la prostata ha un incremento di volume del 30%, causando conseguentemente disturbi urinari di tipo ostruttivo, ovviati con l'applicazione di una cistostomia sovrapubica oppure mediante catetere transuretrale mantenuto per 5 gg. Dopo 30 giorni il volume prostatico ritorna a quello iniziale e dopo 3 mesi può diminuire del 10-20%.

84

Indicazioni:

a) pazienti non operabili, anziani con speranza di vita superiore a 5 anni, b) anche se principalmente indicata per le forme circoscritte, è previsto l'impiego nelle forme localmente avanzate.

Vantaggi:

assenza di perdite ematiche, bassa morbidità, possibilità di ripetere il trattamento senza danno alle strutture contigue Ospedalizzazione molto breve, 1-2-giorni. Basso costo. Buon controllo locale.

Svantaggi:

il 16.7% delle biopsie di controllo risulta positivo per carcinoma della prostata. La massima distanza del fuoco è di 18 mm, pertanto la maggiore limitazione è legata alle dimensioni del tumore e della prostata, che non deve superare i 30 cc di volume né i 18 mm di diametro antero-posteriore altrimenti la zona anteriore della prostata non viene raggiunta dagli impulsi. Attualmente si stanno sviluppando apparecchiature che permetteranno una penetrazione di 30 mm di profondità.

Risultati:

il follow-up prevede dosaggio del PSA, TRUS, DRE e Rettoscopia il 1° giorno post HIFU, gli stessi esami eccetto la Rettoscopia devono essere ripetuti a 7-30- 90 gg. La biopsia ecoguidata transrettale deve essere eseguita al 1°, 3° e 12° mese. Vengono descritte risposte complete (solo

con trattamenti completi), cioè biopsia negativa e PSA < 4 ng/ml nel 73%, nel 10% dei casi la biopsia risulta negativa però con PSA > 4 e ciò impone la ripetizione della biopsia. Il 90% dei pazienti trattati in entrambi i lobi ha valori di PSA inferiori a 4 ng/ml. Come risposta parziale si intende la sola riduzione del volume tumorale del 50%, mentre il fallimento prevede il volume tumorale invariato, biopsie positive e PSA > 4. Il PSA il 1° giorno può aumentare del 3200%, per discendere sotto i 4 ng/ml dopo 4-6 settimane. Considerato che verosimilmente non c'è una completa distruzione del parenchima prostatico, in parecchi casi non si verifica il crollo del PSA a valori indosabili (Be19) [407].

Complicanze:

in tutto hanno un'incidenza del 4.8% e da quando è stata introdotta una sonda perfrigerante endorettale sono drasticamente diminuite. Sono descritte fistole retto-uretrali, stress-incontinenza, stenosi uretrali, sclerosi del collo vescicale, ritenzione d'urina.

Utilizzazione clinica:

viene proposta in alternativa alla Crioterapia, alla Radioterapia Esterna ed alla Brachiterapia, sia nel Ca. P. localizzato sia in quello avanzato, anche allo scopo di ritardare la terapia ormonale. L'associazione con l'ormonoterapia sembra incoraggiante. In caso di fallimento può essere seguita dalla Radioterapia, viceversa è stata impiegata come trattamento di salvataggio dopo Radioterapia con intento radicale. Viene descritta come impossibile un'eventuale Prostatectomia di salvataggio perché l'intensa fibrosi periprostatica successiva all'utilizzo degli ultrasuoni rende assai complicato il reperire i piani di clivaggio [418, 419]. Secondo altri studi, invece, soprattutto se il trattamento ha interessato un solo lobo, si può far seguire alla HIFU, dopo una o due settimane un intervento di prostatectomia radicale. Su 9 pazienti così trattati, in 2 è stato individuato istologicamente tessuto tumorale vitale nelle zone dorsali della prostata [420, 421].

85

3.4.3. Ipertermia - Termoterapia

Le applicazioni nel trattamento del carcinoma prostatico avanzato sono per lo più a livello ancora sperimentale. Alla Prima Conferenza Internazionale sul Cancro della Prostata, tenutasi a Monaco il 20-22 giugno 1996 tale argomento veniva chiuso con due righe molto laconiche: "attualmente non vi sono per questa tecnica applicazioni in campo umano" [404]. Una ricca letteratura sta fiorendo sulle applicazioni in caso di IPB sia delle microonde sia della radiofrequenza. In caso di Ca. P. gli studi sono tutti a livello sperimentale.

Si possono riassumere tre vie d'accesso: quella transuretrale, quella percutanea transperineale, e l'applicazione esterna loco-regionale.

L'ipertermia transuretrale è stata impiegata, con un certo beneficio documentato, in pazienti in stadio ormonorefrattario allo scopo di migliorare i disturbi ostruttivi, senza alcuna sedazione per la durata di 180 minuti [422].

La via d'accesso percutanea perineale sotto guida ecografica transrettale permette di trattare, attualmente neoplasie localizzate, sia con microonde (Interstitial Microwave Thermoablation) che con radiofrequenza (Radiofrequency Interstitial Tumour Ablation - RITA). Si ottiene una

necrosi coagulativa con temperature che arrivano intorno ai 105°C. I risultati vengono studiati sottoponendo i pazienti a prostatectomia radicale nei giorni successivi [423-424].

3.4.4. LASER terapia

Se nell'IPB l'utilizzazione delle fibre laser ha una sua collocazione, nella patologia neoplastica attualmente la Laser-terapia è applicata solo in via sperimentale. Il meccanismo d'azione si basa sulla necrosi coagulativa del tessuto prostatico.

In letteratura si possono distinguere due modalità di trattamento: 1) il trattamento laser per via transuretrale successivo all'endoresezione della prostata, 2) il trattamento per via percutanea interstiziale.

1) Laser-terapia transuretrale:

sin dagli anni 80 si è tentato di trattare pazienti, in genere con carcinoma localizzato, ma anche qualcuno in fase avanzata facendo precedere al trattamento laser un'endoresezione prostatica "radicale", in alcuni studi eseguita sotto controllo ecografico transrettale. A favore di tale metodica gli Autori cercherebbero di dimostrare una bassa morbidità, la minore incidenza d'impotenza e l'apparente buon controllo locale verificato mediante biopsie. In caso di positività di queste ultime vengono riproposti i due trattamenti combinati: TURP e Laser-terapia.

86

2) Laser-terapia interstiziale:

in alcuni lavori sperimentali, sotto guida ecografica transrettale, una sonda a sorgente laser viene introdotta per via perineale nel tessuto prostatico. Carcinomi avanzati sono stati così trattati con beneficio per quanto riguarda il miglioramento dei sintomi ostruttivi.

Attualmente si può affermare che l'impiego più razionale della laser-terapia sia l'utilizzazione a scopo disostruttivo [404, 426].

3.4.5. Terapia fotodinamica

In realtà è un'ulteriore applicazione della laser-terapia. Tale terapia si basa sul principio della distruzione tissutale ottenuta mediante l'interazione di una sostanza fotosensibilizzante, il meso-tetraidrossifenilcloruro (mTHPC), iniettata endovena, con una sorgente luminosa a specifica lunghezza d'onda. La necrosi indotta risparmia il tessuto connettivale, che viene stimolato a riprodursi, in modo da ottenere una fibrosi marcata.

E' stata sperimentata in pazienti in progressione dopo Radioterapia. Il PSA nella maggior parte dei casi, dopo un iniziale decremento, è risultato in costante innalzamento. Le biopsie di controllo sono risultate negative in meno della metà dei pazienti trattati [404, 427].

4. QUALITA' DELLA VITA

87

4.1. Introduzione

La disponibilità di diverse modalità di approccio terapeutico per il carcinoma prostatico avanzato (ivi compresa la vigile attesa), e la sempre maggiore attenzione alla conservazione della qualità della vita dei pazienti, ha reso necessario considerare questo parametro come uno dei punti fondamentali quando si deve, in accordo con il paziente, decidere quale trattamento effettuare.

Già nel febbraio 1996 è comparsa un'indicazione dell'ASCO [428], con la forza di una linea guida, in cui si afferma che, pur restando la sopravvivenza l'obiettivo principale di una terapia antineoplastica un trattamento è comunque accettabile quando, pur non essendo in grado di prolungare la sopravvivenza del paziente, è tuttavia utile per migliorarne la qualità della vita, così come deve essere rigettato un trattamento che infici gravemente tale qualità senza offrire un significativo aumento della quantità della vita stessa.

Ancora più recentemente è stato pubblicato un lavoro riassuntivo sul problema della qualità della vita, da parte di David Person e Mark Litwin [429] da cui prenderemo spunto per affrontare il problema della qualità della vita come valutazione fondamentale nel paziente affetto da carcinoma prostatico.

In effetti, se da un lato è vero che l'obiettivo principale nel trattamento di ogni patologia neoplastica resta quello di prolungare la sopravvivenza del malato (obiettivo solo parzialmente ottenibile nel carcinoma prostatico avanzato, che resta a tutt'oggi una patologia non guaribile definitivamente), è anche vero che fino a poco tempo fa quasi tutti i ricercatori hanno focalizzato la loro attenzione sui tempi di sopravvivenza in assenza di malattia e sulla progressione della malattia stessa.

Tuttavia tutti siamo perfettamente consci che un tumore, ogni tumore, influenza non solo la quantità, ma anche la *qualità* della vita, e non possiamo quindi evitare di prendere in considerazione tutte le varie componenti del benessere individuale, siano esse fisiche che psicologiche, quando curiamo un paziente o quando eseguiamo uno studio clinico [430].

Negli ultimi anni, pur continuando a leggere in letteratura di risultati in termini di sopravvivenza a 5 o 10 anni, di risposte complete o parziali, di progressione e di andamento dei markers, di fattori prognostici negativi e positivi, si è anche assistito a un tentativo di razionalizzare l'approccio al problema della qualità della vita in relazione al proprio stato di salute (**HRQOL, health related quality of life**); tale HRLOQ è composta da una serie molto vasta e variegata di parametri fisici, funzionali, emozionali, psicologici, cognitivi, che non si limitano alla capacità di svolgere una determinata attività piuttosto che di essere costretti in casa o a letto, ma anche la risposta personale e interpersonale alla malattia e le attività connesse alla soddisfazione professionale e alla felicità personale [431]; in tutto ciò è di importanza fondamentale riuscire a capire la percezione che il paziente ha del proprio stato di salute o di malattia e della propria capacità di vivere attivamente e di sentirsi emozionalmente bene (emotional well being); dunque la HRQOL non può identificarsi solo con lo stato funzionale dell'individuo e con i parametri che lo individuano, ma deve prendere in considerazione una molteplicità di altri aspetti quali il ruolo funzionale nella società e nella famiglia, la salute mentale, la vitalità, il dolore (non solo fisico), le interazioni psicosociali, il senso di soddisfazione complessivo che

l'individuo prova nel corso della sua vita [432].

E se fino a poco tempo fa si riteneva che tali obiettivi fossero troppo generici e poco obiettivabili, oltre che difficilmente ottenibili da parte dei pazienti, siamo oggi consapevoli che non solo è possibile farlo, ma anche che la compliance (e l'attesa) dei pazienti per questo tipo di approccio è elevata [433] e che strumenti adeguati possono essere sviluppati e usati a tal fine.

4.2. Strumenti per la valutazione della HRQOL

A differenza della quantità di vita, facilmente misurabile in termini di sopravvivenza globale o libera da malattia o da progressione, la qualità della vita è più difficilmente quantificabile e organizzabile in parametri obiettivi e riproducibili, e quindi universalmente accettabile [434]; per poter misurare e quantificare questi dati, fondamentalmente di tipo qualitativo, vengono usualmente utilizzati i principi della teoria dei test psicometrici, alla base della scienza delle indagini conoscitive.

90

I dati vengono raccolti attraverso dei questionari che vengono chiamati “*strumenti*”, che contengono domande o voci organizzate in “*scale*”; ogni scala misura un differente aspetto o “*campo*” della HRQOL; alcune scale sono formate da decine di voci, mentre altre possono averne anche solo una o due; a sua volta ciascuna voce contiene un ramo (che può essere una domanda o un'affermazione) e un insieme di risposte; le risposte possono essere “*categoriche*” (diverse possibilità di scelte, mutuamente esclusive e globalmente esaurienti) di tipo “*Likert*” (cinque livelli di concordanza o di disaccordo con il ramo) o di tipo “*analogo visivo*” (in cui il paziente deve porre un segno su una linea compresa fra due estremi indicanti condizioni opposte, come dolore assente e intollerabile).

Inoltre gli strumenti HRQOL possono essere *generici* o *malattia-specifici*; i primi si occupano di mettere in evidenza e analizzare le componenti del benessere generale, indirizzandosi alla percezione che il malato ha del proprio stato di salute in senso generale sia sotto il profilo fisico che psichico e sociale, mentre i secondi si concentrano su aspetti più peculiari di singole patologie, come il carcinoma prostatico e le problematiche connesse alla malattia stessa o ai trattamenti eseguiti (paura delle recidive, incontinenza urinaria, impotenza, dolore etc.) [435].

Infine, poiché la QOL del paziente è un aspetto dinamico, e non statico, che si modifica con il passare del tempo e con il mutare delle condizioni della malattia, gli studi HRQOL sono in genere studi longitudinali [436, 437].

4.3. Sviluppo e valutazione di nuovi strumenti

Il primo serio ostacolo che si presenta quando si voglia sviluppare uno strumento di valutazione della HRQOL è ovviamente quello della soggettività e della seguente non riproducibilità dei risultati; in altre parole bisogna trovare la via, attraverso gli strumenti dell'indagine conoscitiva, di rendere uno strumento utilizzabile da più persone, in condizioni differenti, facendo sì che i risultati siano fra loro confrontabili e attendibili (problema della validazione dei questionari); non solo è inutile quindi, ma potenzialmente dannoso e fuorviante, limitarsi a preparare un elenco di domande apparentemente adeguate e sottoporlo al paziente; questa è solo la prima fase della preparazione di uno strumento; il passo successivo dovrebbe sempre essere quello di verificare se la popolazione cui è rivolto riesce a comprenderlo e a completarlo agevolmente, attraverso prove *"pilota"*, dalle quali possono emergere dati interessanti, per esempio l'uso di termini medici tecnici poco facilmente intelligibili dai "non addetti ai lavori"; il passo successivo per validare uno strumento HRQOL è quello di verificare le due proprietà statistiche psicometriche fondamentali, la *"affidabilità"* e la *"validità"*. [438-440]

4.4. Raccolta dei dati HRQOL

91

L'altra "faccia" della luna, cioè del problema della valutazione della HRQOL di un paziente, è quella della modalità della raccolta dei dati, per eliminare al massimo gli errori sistematici e i così detti fattori di disturbo che in un modo o nell'altro possano inficiarne l'attendibilità; ci si pone spesso la domanda se è bene che i dati vengano raccolti nel corso di un colloquio fra il paziente e il medico che lo cura? O è meglio che il questionario venga compilato insieme a una persona terza? O non sarebbe forse preferibile che fosse il paziente a compilare con calma, a casa sua, il questionario?

Sempre Penson e Litwin affermano categoricamente che "i dati HRQOL dei pazienti neoplastici non possono e non dovrebbero essere raccolti direttamente dal chirurgo o dall'oncologo o dal radioterapista che hanno in cura il paziente stesso". Questi ha infatti un desiderio inconscio di fornire le risposte che i suoi medici vogliono sentire. I dati dovrebbero esser raccolti da terze persone non direttamente coinvolte, utilizzando scale psicometriche e strumenti riconosciuti. Sarebbe addirittura preferibile l'utilizzo degli strumenti da parte del paziente stesso, indipendentemente da un intervistatore"; infatti l'autovalutazione, laddove sia possibile in base alle capacità e al livello culturale del soggetto (oltre che alla complessità, possibilmente la minima possibile, del questionario) libera il paziente da tutta una serie di interferenze psicologiche che potrebbero indirizzare in un senso o nell'altro le sue risposte.

Meno di dieci anni fa il Southwest Oncology Group (SWOG) ha elaborato una serie di sei principi guida da applicare negli studi che si occupano di HRQOL nei pazienti affetti da tumori maligni, [441. 442] e che sono i seguenti:

- 1) Valutare sempre separatamente la funzione fisica, la funzione emotiva, i sintomi e la qualità globale della vita
- 2) Includere valutazioni della funzione sociale ed eventuali ulteriori valutazioni protocollo-specifiche, se le risorse a disposizione lo consentono
- 3) Utilizzare questionari basati sul paziente
- 4) Utilizzare scale categoriche piuttosto che analoghi visivi
- 5) Preferire brevi questionari alle interviste
- 6) Preferire valutazioni HRQOL dotate di proprietà psicometriche dimostrate

Il secondo punto da tenere presente è che la compilazione del questionario, soprattutto quando lo si proponga come autovalutazione, richiede un impegno non indifferente da parte del paziente, spesso già fisicamente affaticato e psicologicamente provato dalla malattia; i questionari dunque non dovrebbero essere troppo lunghi e complessi e neppure proposti troppo frequentemente e per tempi troppo lunghi: paradossalmente infatti strumenti che sulla carta potrebbero fornire un maggior numero di dati e di informazioni, finiscono col perdere di efficacia e di attendibilità proprio per la stanchezza dei pazienti che dopo un certo periodo di tempo forniscono, quasi inevitabilmente, risposte inattendibili o imprecise; sono pertanto da preferire strumenti rapidi e il più semplice possibile.

Infine sarebbe bene poter confrontare i dati che si ottengono dai questionari dati ai pazienti, con quelli compilati da soggetti di controllo, della stessa età ma non affetti da patologia nota.

92

4.5. Questionari validati e disponibili

Strumenti HRQOL generici

Negli ultimi anni sono stati sviluppati e validati numerosi strumenti per la valutazione della HRQOL generici (o forse sarebbe meglio dire generali); fra i più noti citiamo il RAND Medical Outcomes Study 36-Item Health Survey (conosciuto come SF-36) [443], uno strumento a 36 voci, per autosomministrazione, compilabile in un tempo ragionevolmente breve (15-30 minuti) e che qualifica la qualità della vita in 10 scale multi-voce che si rivolgono a

differenti aspetti dello stato di salute, dalla capacità di svolgimento delle proprie funzioni fisiche a quelle sociali, dal benessere emozionale a quello fisico, dal dolore all'affaticabilità; questo strumento viene oggi considerato come il Gold standard per la valutazione generale della qualità della vita.

In Europa viene ampiamente utilizzato il questionario proposto dalla EORTC, il QLQ-C30 che prevede 30 domande, rivolte alla settimana precedente quella della compilazione del questionario; è discretamente agile, facile da compilare, e offre una immagine generica ma abbastanza completa del soggetto esaminato.

Citiamo solamente la Qualità of Well-Being Scale (QWB) il Sickness Impact Profile (SIP) e il Nottingham Health Profile (NHP), tutti validati e ampiamente sperimentati

Strumenti HRQOL tumore-specifici

Poiché la consapevolezza di essere portatore di un tumore maligno è di per sé stesso una causa di pesante stress psico-fisico oltre che di alterazioni anche gravi delle capacità fisiche, si è reso necessario elaborare questionari che indagassero più specificatamente le alterazioni di qualità della vita legate strettamente alla neoplasia e al suo impatto sulle attività quotidiane del paziente.

Citiamo così il questionario dell'EORTC, il QLQ-PR24 che attraverso 24 domande indaga le difficoltà legate ad eventuali alterazioni della funzione urinaria e intestinale (domande 1-16) nell'ultima settimana e della funzione sessuale (domande 17-24) nelle precedenti 4 settimane; questo strumento, unitamente al C30, è stato inserito in una grande quantità di studi clinici e si è rivelato globalmente affidabile e di facile comprensione per i pazienti [444,445]; molto usato è il CARES Short Form (Cares-SF), strumento a 59 voci in cinque scale e il FACT-G che contiene domande specifiche per i diversi tumori o ancora il più recente UCLA Prostate Cancer Index, per citare solo i più noti e più diffusamente utilizzati; citiamo ancora il FLIC, che utilizza scale analogiche visive e non punteggi numerici, per analizzare gli aspetti più comuni della vita quotidiana, fisica ed emotiva, come paura, dolore, ansia, depressione, nausea etc.

93

4.6. Qualità della vita e carcinoma prostatico

Utilizzando questi strumenti è stato possibile aprire nuovi orizzonti alla conoscenza di come un soggetto vive la sua condizione di ammalato di cancro e come questa condizione può essere differentemente influenzata dalle scelte terapeutiche più o meno "indirizzate" cui viene condotto. Così uno studio dell'UCLA del 1998 [446] ha posto in evidenza come con il

passare dei mesi la qualità della vita, così come lo stato di salute, di pazienti sottoposti a orchietomia chirurgica, non è significativamente differente rispetto a quello dei pazienti trattati con castrazione chimica.

Le complicanze della radioterapia quali il sanguinamento rettale tardivo e la cistite tardiva e l'impatto delle terapie ad esse collegate sono state indagate [447] da un gruppo di ricercatori australiani, così come sono stati confrontati il un trattamento radiante esterno e la brachiterapia [444], indagine durante la quale si è fra le altre cose evidenziata molto bene la tendenza del medico a sottostimare la severità dei sintomi riferiti dal paziente, segnalandone più frequentemente alcuni (quali la nicturia) e tralasciandone spesso altri, come il dolore pelvico lieve ma continuo; da tale studio emerge una significativa differenza fra i due gruppi in termine di maggior interesse per il sesso e di maggiore attività sessuale a favore del gruppo di pazienti trattati con brachiterapia rispetto a quelli trattati con radioterapia esterna.

Ancora potremmo segnalare come, da uno studio del 1998 [448] emerge una migliore conservazione della qualità della vita (in termini di benessere fisico, di incontinenza urinaria e di controllo del proprio apparato urinario/sfinterico) per quei pazienti che, incorsi in una progressione locale della loro malattia, sono stati sottoposti a RT di salvataggio rispetto a quelli che sono stati sottoposti a chirurgia di salvataggio.

La scelta terapeutica della "vigile attesa" è sotto molti aspetti ancora controversa e non da tutti condivisa: in una serie di pazienti analizzati in Danimarca [449], oltre la metà risulta complessivamente soddisfatta della scelta di un trattamento differito, tanto che la rifarebbe, nonostante i problemi fisici spesso correlati quali ostruzione, incontinenza e impotenza.

Un altro studio ben condotto, su 692 soggetti utilizzando come strumento il CaPSURE [450] ha cercato di valutare l'andamento nel tempo della qualità di vita in pazienti sottoposti a prostatectomia radicale rispetto a quelli sottoposti a radioterapia, terapia ormonale o vigile attesa: secondo le attese il punteggio immediato è risultato significativamente più basso per i pazienti operati che per gli altri ma, sorprendentemente, a 1 anno di distanza i pazienti sottoposti a intervento chirurgico hanno dimostrato un netto miglioramento dello score a differenza degli altri che hanno mostrato invece una sostanziale stabilità.

La valutazione delle variazioni di qualità di vita legate al carcinoma prostatico e ai suoi trattamenti, in particolare per quanto riguarda la funzione sessuale, quella urinaria e quella intestinale, viene il più delle volte fatta utilizzando l'UCLA-RAND Prostate Cancer Index [451] costituito da 56 voci, ad autosomministrazione, piuttosto complesso (richiede oltre un'ora per la compilazione) ma molto stabile; queste indagini hanno permesso di evidenziare per esempio che la presenza di disfunzione urinaria riduce la qualità della vita molto più di quanto non avvenga per la presenza di disfunzione sessuale.

E sempre utilizzando campioni molto vasti di popolazione Fowler e il Prostate Patient Outcome Research Team (PORT) [452] hanno portato a conoscenza del mondo scientifico il dato per certi versi sorprendente che le disfunzioni sessuale e urinaria dopo prostatectomia radicale o dopo sono molto più frequenti di quanto comunemente riportato, in ragione del fatto che molti aspetti sfumati che il medico può, in assoluta buona fede, giudicare di scarso peso "obiettivo", sono in realtà in grado di alterare anche gravemente l'immagine complessiva che il malato ha di sé, della sua malattia e della sua vita in relazione alla malattia

4.7. Conclusioni

Le conclusioni di questo capitolo prendono le mosse da quanto detto in apertura; in un campo come quello del carcinoma prostatico avanzato, dove le opzioni terapeutiche oggi a disposizione raramente sono in grado di guarire il paziente, la scelta di uno o l'altro di tali trattamenti dovrebbe essere fatta in stretta collaborazione con il paziente e nel maggior rispetto possibile della conservazione di una qualità di vita ottimale "per quel singolo paziente"; il che significa che se da un lato è vero che lo stato di benessere fisico e demotivo rappresentano, in estrema sintesi, i cardini dell'approccio psicometrico al paziente, è anche vero che gli aspetti della vita che concorrono a plasmare questi due "benesseri" dipendono dall'importanza relativa che essi assumono per il singolo soggetto (l'esempio più semplice è quello del paziente che vive l'intervento chirurgico come una liberazione radicale e fisica del suo male, e quindi pone in secondo piano le conseguenze dell'atto chirurgico, contrapposto a quello del paziente che si sente invece mutilato e privato di parte del suo "corpo" e come tale si deprime); l'approccio psicologico diverrà perciò in futuro sempre più importante, sia per il medico che per il paziente e i questionari attuali dovranno essere sempre più integrati con strumenti, peraltro già esistenti, di valutazione psicologica del malato, prima e dopo la terapia che egli sceglierà di ricevere per il suo tumore.

5. COSTI SOCIALI ED ECONOMICI

97

5.1. Introduzione

Il carcinoma della prostata costituisce un importante problema sanitario internazionale in relazione all'impatto che esercita in ambito sociale ed economico. Ogni anno negli Stati Uniti vengono effettuate per patologie prostatiche più di 4,4 milioni di visite mediche e 836.000 ricoveri ospedalieri per un costo corrispettivo superiore ai 3 miliardi di dollari [453].

L'impatto economico del trattamento della neoplasia prostatica sul Servizio Sanitario Nazionale si può indirettamente desumere dalle più recenti stime d'incidenza, prevalenza e mortalità fornite dalla Ricerca Epidemiologica Italiana sul Carcinoma Prostatico (REICAP). I dati di questa indagine epidemiologica stimano per l'anno 1997 in Italia 12.497 nuovi casi di carcinoma prostatico/100.000 abitanti con un tasso di prevalenza di 44.122 casi/100.000 abitanti ed un tasso di mortalità di 5.952 casi/100.000 abitanti. Inoltre, il 52-60% delle neoplasie prostatiche risultavano essere nel 1996, anno del rilievo statistico, in stadio clinico avanzato al momento della diagnosi [454].

La maggior parte degli studi epidemiologici lascia presagire per i prossimi anni un ulteriore incremento dell'incidenza della neoplasia soprattutto in virtù del progressivo invecchiamento della popolazione e del continuo incremento della durata della vita media. A tale proposito, sulla base dei dati ISTAT relativi agli ultimi censimenti nazionali, è possibile evidenziare come in Italia la percentuale di individui di sesso maschile con più di 65 anni è passata dal 9,6% del 1971 al 12,8% del 1991. Nello stesso intervallo di tempo, la durata della vita media è aumentata da 69 a 73,6 anni [455]. Più recentemente i dati forniti nel 2000 dall'Ocse evidenziano che la percentuale di soggetti ultrasessantacinquenni stimata pari al 27% nel 2000 è destinata ad aumentare fino al 37% nel 2020 ed al 42% nel 2030.

L'inequivocabile scarsità di risorse sanitarie disponibili per la realizzazione dei programmi sanitari nazionali obbliga il mondo scientifico a verificare la validità delle singole scelte terapeutiche impiegate nel trattamento del carcinoma prostatico avanzato anche alla luce dell'impatto economico determinato.

99

5.2. Terapia ormonale

I dati della letteratura relativi alle valutazioni economiche sulla terapia ormonale del carcinoma prostatico avanzato sono frequentemente desunti da studi metodologicamente rudimentali e spesso il dato economico è frutto di vere e proprie assunzioni, spesso ingiustificate, piuttosto che di vere e proprie analisi dettagliate [456].

La totalità delle analisi di carattere economico è concorde nel definire dal punto di vista del rapporto costo-beneficio l'orchietomia bilaterale il sistema più efficace per ottenere un'androgeno-soppressione permanente [453]. Il costo della castrazione chirurgica è da ritenersi completamente legato al solo evento chirurgico ed in quanto tale non suscettibile d'incrementi legati alla sopravvivenza del paziente, al contrario il costo della terapia medica subisce dei costanti incrementi legati al periodo di somministrazione e alla durata della risposta del paziente.

Tuttavia deve essere precisato che nonostante che le ripercussioni psicologiche ed estetiche della castrazione possono essere diminuite effettuando l'asportazione subcapsulare della sola parte funzionale dell'organo (orchiectomia subcapsulare), il 70-80% dei pazienti di fronte alla possibilità di scegliere tra la castrazione chirurgica e quella farmacologica sceglie l'opzione medica [59].

Sulla base della stima epidemiologica americana di circa 50.000 nuovi casi di carcinoma prostatico avanzato che richiedono una terapia ormonale, il costo complessivo per un periodo di terapia della durata di 3 anni è stato stimato essere superiore a 15 milioni di \$ per l'estrogenoterapia con DES; pari a 46 milioni \$ per l'orchiectomia, pari a 750 milioni di \$ per gli analoghi LH-RH e di circa 1 miliardo di \$ per il blocco androgenico completo [457].

I dati forniti dal Medical Research Council relativi al 1994 riportano un costo pari a 1.064 sterline per l'orchiectomia e di 1,500 sterline/anno per l'impiego del solo LH-RH analogo. L'eventuale associazione di un antiandrogeno con l'analogo LH-RH comporta un incremento del costo della terapia pari a 1,152 sterline per il Ciproterone acetato e di 1,320 sterline per la Bicalutamide [458].

Anche Goethuys e coll. hanno recentemente pubblicato una revisione sul trattamento del carcinoma prostatico metastatico affrontando comparativamente anche gli aspetti economici relativi alle diverse modalità di trattamento ormonale disponibili. Il costo stimato dell'orchiectomia risulta variabile da 2,200 a 3,000 \$. Sul piano economico la castrazione chirurgica presenta il vantaggio di essere un trattamento definitivo i cui effetti sul piano terapeutico ed ormonale persistono nel tempo e non comportano un ulteriore incremento dei costi. Tra le forme di terapia ormonale farmacologiche quella che appare essere la più economicamente vantaggiosa è l'estrogenoterapia che comporta un costo stimato pari a circa 135 \$ per anno. Il principale limite di questa modalità di trattamento è legato agli importanti effetti collaterali che ne hanno significativamente ridimensionato l'applicabilità clinica. Il costo annuale del blocco androgenico completo risulta pari a circa 9,000 \$ [459].

Particolarmente interessanti sono i dati pubblicati nel 1992 da Rutqvist e Wilking in relazione ad una analisi comparativa dei costi dell'orchiectomia e della castrazione farmacologica con gli analoghi LH-RH. Nello studio svedese viene calcolato un costo complessivo per l'orchiectomia di 1,100 (£) considerando una degenza ospedaliera di 3 gg. Il costo della terapia ormonale con analoghi LH-RH a somministrazione mensile è pari a 1,760 (£) dopo 12 mesi. Tale intervallo terapeutico rappresenta in questo studio il punto in cui viene totalmente ammortizzato il costo legato alla procedura chirurgica. L'eventuale ed auspicato protrarsi della terapia ormonale con LH-RH analoghi nei pazienti responders fino a 24 mesi determina un costo complessivo di 3,520 (£) e di 5,280 (£) fino a 36 mesi. Considerando una durata media del blocco androgenico compresa in un range variabile da 19 a 23,3 mesi il costo complessivo della terapia con analoghi risulta compresa tra 2,760 e 3,380 (£). Considerando questo follow-up medio l'orchiectomia determina un risparmio rispetto alla castrazione farmacologica variabile dal 7 al 31% del totale. Inoltre, gli Autori propongono una strategia terapeutica finalizzata ad un contenimento dei costi e sottolineano come un iniziale trattamento con gli analoghi LH-RH della durata di 2 anni seguito dall'esecuzione dell'orchiectomia implica un risparmio economico del 26% rispetto all'esecuzione immediata del trattamento chirurgico. Tale atteggiamento terapeutico viene chiaramente definito dagli Autori come la migliore politica costo-efficacia per l'esecuzione della castrazione [460].

Anche dall'analisi economica di Nicol e Coll. risulta evidente che dopo 2 anni di terapia con LH-RH analoghi in monoterapia o in associazione con l'antiandrogeno, l'orchiectomia

rappresenta l'alternativa terapeutica meno costosa. Essa si rivela essere dopo 2 anni 4 volte meno costosa del trattamento con gli LH-RH analoghi e 5 volte meno costosa della combinazione LH-RH analoghi + flutamide. Gli autori suggeriscono l'attuazione della terapia ormonale farmacologica soltanto nei pazienti non idonei alla terapia chirurgica o con una aspettativa di vita inferiore ai 6 mesi [461].

Appare evidente dall'analisi dei costi che l'esecuzione di un blocco androgenico completo comporti importanti implicazioni in termini di farmacotossicità addizionale e di incremento dei costi con conseguente aumento considerevole dell'impatto economico di questa malattia sulla sanità pubblica. Tali elementi addizionali possono essere giustificati solo alla luce di un documentato vantaggio statisticamente significativo in termini di efficacia clinica; dato peraltro al momento alquanto controverso in Letteratura [133, 462].

L'impiego di formulazioni depot degli analoghi somministrabili ad intervalli bimestrali o trimestrali potrebbe potenzialmente ridurre il costo della terapia medica ormonale determinando anche un sostanziale miglioramento della qualità di vita del paziente [463]. Ackermann e Blom avevano già sottolineato come l'utilizzo di una formulazione bimensile del Suprefact Depot oltre a migliorare il grado di accettabilità da parte del paziente e la qualità di vita determina anche un vantaggio di carattere economico a parità di efficacia clinica [464, 465]. Considerazioni analoghe sono state riportate anche da Fernandez del Moral e Coll. relativamente all'utilizzo delle formulazioni depot trimestrali in luogo di quelle mensili [463]. Tuttavia i dati possono avere valori diversi a seconda dei prezzi stabiliti nelle varie nazioni. Nell'esperienza di Goldenberg e Coll. su 47 pazienti affetti da carcinoma prostatico in stadio clinicamente avanzato l'impiego del trattamento ormonale intermittente ha comportato unitamente ad un miglioramento della qualità di vita e ad una riduzione della tossicità della terapia, soprattutto in relazione alle complicanze andrologiche legate all'ipotestosteronemia, anche un evidente contenimento dei costi che è strettamente correlato al periodo della sospensione della terapia [466]. Pertanto, questa modalità di trattamento contiene in sé degli importanti presupposti oltre che di ordine biologico e clinico anche di carattere economico e di impatto sulla qualità di vita.

La selezione di cloni cellulari androgeni-indipendenti è l'evento che comporta il viraggio della neoplasia prostatica da una fase di androgeno sensibilità ad una di ormono-resistenza che rende più complessi e meno efficaci gli interventi terapeutici. Nei pazienti in terapia androgeno-soppressiva completa che evidenziano segni biochimici di ripresa di malattia il provvedimento più semplice ed economico che dovrebbe essere preso in considerazione è rappresentato dalla sospensione dell'antiandrogeno periferico. Tale aggiustamento terapeutico anche se basato su un fenomeno biologico non ancora perfettamente conosciuto sembra possa fornire un reale beneficio ai pazienti ormono-resistenti in terapia androgeno-soppressiva completa [335]. L'impiego dell'estramustina fosfato nei pazienti con neoplasia ormono-refrattaria comporta percentuali estremamente variabili di risposta obiettiva variabili da un minimo del 18% ad un massimo del 74% [467, 468]. Un trattamento della durata di 20 giorni con l'estramustina fosfato comporta una spesa complessiva di 114,28 Euro (Lit. 221.250).

Una particolare attenzione deve essere anche riservata alla terapia dei pazienti con neoplasia prostatica metastatizzata allo scheletro in cui la componente dolorosa è notevole e richiede un'adeguata terapia. L'impiego dello Stronzio-89 (Metastron) unitamente alla radioterapia nei pazienti con metastasi scheletriche sintomatiche determina un contenimento dei costi per ogni singolo paziente di circa 1,720 \$ canadesi rispetto ad un gruppo di controllo trattato con radioterapia e placebo. Dai dati dello stesso studio si evince un risparmio di circa 525 \$

canadesi per la radioterapia e di 929 \$ canadesi per i farmaci impiegati (analgesici, antiinfiammatori, steroidi). Nel gruppo trattato con lo Stronzio -89 è stato documentato anche un significativo contenimento della spesa sanitaria relativa alla degenza ospedaliera del paziente valutata in una cifra pari a 5.696 \$ canadesi [469]. Occorre, tuttavia sottolineare che nello studio Canadese non vengono precisati né i costi iniziali della terapia con Metastron né quelli della Radioterapia. Il costo in dollari Canadesi della terapia con Stronzio -89 può essere stimato pari a circa 1.600 \$ canadesi/persona [459]. Anche Malmberg e Coll. hanno sottolineato come nonostante gli iniziali costi più elevati l'associazione della radioterapia esterna e dello Stronzio-89 (\$ 6,204) comporta rispetto all'impiego della sola radioterapia (\$ 4,430) nei pazienti con neoplasia prostatica metastatica ormono-refrattaria un costo "life-time" inferiore del 3-7% (\$13,933 Vs \$14,321) [470]. Il costo attuale della terapia con Metastron (costo del farmaco) è pari a 2.293,80 Euro (Lit 4.440.800) per singola fiala somministrata.

Costo dell'orchietomia

L'orchietomia bilaterale subcapsulare è un intervento eseguibile in anestesia locale ed in regime di "one day surgery". Il costo complessivo calcolato in maniera analitica è pari a 572,87 Euro (Lit 1.109.080). In particolare, la sola procedura chirurgica ha un costo pari a 154,9 Euro (Lit 299.100) considerando una durata di 30 minuti (Lit 214.500) per il personale medico ed infermieristico e Lit 84.600 per i materiali impiegati per la realizzazione dell'intervento chirurgico). Il costo complessivo della degenza ospedaliera considerando la dimissione al massimo in prima giornata post-operatoria risulta pari a 418,37 Euro (Lit 809.980). La sola procedura chirurgica incide per il 27% della spesa totale; la degenza post-operatoria per il rimanente 73% {TABELLA %-1}.

102

TABELLA 5.-1: Calcolo analitico del costo ospedaliero dell'orchietomia bilaterale sub-capsulare

| CAPITOLO DI SPESA | COSTO TOTALE EURO | (Lit) |
|---|-------------------|--------------------|
| Intervento chirurgico (durata 30') | | |
| -personale medico | 60,4 | (117.000) |
| -personale infermieristico | 50,36 | (97.500) |
| -presidi medico chirurgici | 38,5 | (74.600) |
| -anestesia locale | 5,16 | (10.000) |
| TOTALE | 154,49 | (299.100) |
| Degenza ospedaliera (48 h) | | |
| -Assistenza ospedaliera | 161,15 | (312.000) |
| -Servizi alberghieri | 46,48 | (90.000) |
| -Presidi sanitari | 5,16 | (10.000) |
| -Farmaci | 1,53 | (2.980) |
| -Esami di laboratorio | 62,24 | (120.500) |
| -E.C.G. | 11,6 | (22.500) |
| -Costi generali | 45,45 | (88.000) |
| -Ammortamento | 84,71 | (164.000) |
| TOTALE | 418,37 | (809.980) |
| COSTO COMPLESSIVO | 572,87 | (1.109.080) |

Costo della terapia ormonale farmacologica

In Italia nel 1998 la spesa complessiva per i soli analoghi LH-RH impiegati per la terapia ormonale del carcinoma della prostata risulta pari a circa 216.813.149,5 Euro (Lit 419.750.257.600). Per il 1999 il dato parziale fino al settembre del 1999 riporta una spesa complessiva di 198.362.109,9 Euro (Lit 384.029.044.800). Sulla base di questi dati la spesa mensile è aumentata da 17.561.983 Euro (Lit 34 miliardi) del 1998 ai 21.694.214 (Lit 42 miliardi) del 1999. Attualmente le formulazioni trimestrali determinano complessivamente il 43% del mercato; quelle mensili il 50,5% e quelle bimensili soltanto il 6,5%. Sulla base del costo dei diversi farmaci attualmente impiegati in Italia per la terapia ormonale del carcinoma prostatico è possibile calcolare l'impatto economico delle diverse opzioni terapeutiche cui l'urologo principalmente ricorre nella terapia del carcinoma prostatico avanzato. Nell'ambito delle terapie ormonali che prevedono l'impiego degli analoghi LH-RH è stata valutata anche l'eventuale differenza derivante dall'utilizzo della formulazione depot mensile o trimestrale sia in relazione al costo diretto del farmaco sia in relazione ai costi indiretti relativi alle visite mediche necessarie per la loro somministrazione.

La TABELLA 5.-2 riporta il costo annuale delle diverse terapie con LH-RH analoghi in commercio in Italia.

**TABELLA 5.-2: Analisi del costo della terapia annuale con LH-RH analoghi.
Valori espressi in Euro e (Lit)**

| MOLECOLA | POSOLOGIA | COSTO/FIALA | COSTO/ANNO | COSTO VISITA | COSTO TOTALE |
|--------------|-----------|-----------------------|------------------------|--------------------|------------------------|
| Triptorelina | 1 mese | 193,23 (374.100) | 2.318,8 (4.489.200) | 154,9 (300.000) | 2.473 (4.789.200) |
| Triptorelina | 3 mesi | 529,44 (1.025.000) | 2.117,7 (4.100.000) | 51,65 (100.000) | 2.169,4 (4.200.000) |
| Leuprorelina | 1 mese | 196,64 (380.700) | 2.359,7 (4.568.400) | 154,9 (300.000) | 2.514,6 (4.868.400) |
| Leuprorelina | 3 mesi | 543,2 (1.051.800) | 2173,1 (4.207.200) | 51,65 (100.000) | 2.224,7 (4.307.200) |
| Goserelin | 1 mese | 203,3 (393.600) | 2439,6 (4.723.200) | 154,9 (300.000) | 2.594,6 (5.023.200) |
| Goserelin | 3 mesi | 614 (1.188.800) | 2.456,1 (4.755.200) | 51,65 (100.000) | 2.507,8 (4.855.200) |
| Buserelin | 2 mesi | 352,9 (683.400) | 2117,9 (4.100.400) | 77,47 (150.000) | 2195,4 (4.250.400) |

L'impiego delle formulazioni Depot trimestrali degli analoghi LH-RH comporta un lieve risparmio economico rispetto alle formulazioni mensili. Questa differenza è principalmente legata alla riduzione dei costi legati alle visite ambulatoriali necessarie per la somministrazione del farmaco. Nell'ambito di un blocco androgenico completo il costo della terapia ormonale con gli analoghi degli LH-RH s'incrementa annualmente di 1.913,42 Euro (Lit 3.704.400) utilizzando la flutamide; di 2.603,9 Euro (Lit 5.041.200) impiegando la bicalutamide e di 2.175,6 Euro (Lit 4.212.000) associando il Ciproterone acetato {TABELLA 5.-3}.

TABELLA 5.-3: Analisi dei costi della terapia annuale con antiandrogeni steroidei e non steroidei
Valori espressi in Euro e (Lit)

| Molecola | Costo/conf | Costo mese | Costo/anno |
|--------------|---------------------|---------------------|------------------------|
| Flutamide | 53,15 (102.900) | 159,45 (308.700) | 1913,42 (3.704.400) |
| Bicalutamide | 216,99 (420.100) | 216,99 (420.100) | 2.603,9 (5.041.200) |
| Ciproterone | 60,4 (117.000) | 181,3 (351.000) | 2.175,6 (4.212.000) |

104

La terapia ormonale con il solo antiandrogeno non steroideo non appare un atteggiamento economicamente molto più vantaggioso rispetto all'utilizzo del solo analogo LH-RH. In termini economici appare sempre vantaggioso l'impiego di una monoterapia rispetto alla combinazione di due farmaci ad azione ormonale. In particolare, il blocco androgenico completo è sicuramente più costoso rispetto all'impiego della sola castrazione chimica con l'analogo LH-RH. Infine, l'associazione dell'antiandrogeno non steroideo con un inibitore della 5 alfa reduttasi determina un costo annuale complessivo pari a 3.086,15 Euro (Lit 5.974.800) (costo annuale della terapia con Finasteride 482,23 Euro - Lit 933.600).

Pertanto, prendendo in considerazione il costo stimato dell'intervento di castrazione chirurgica e l'impatto economico annuale determinato dalla castrazione farmacologica con l'impiego dei soli analoghi LH-RH è possibile calcolare che il costo iniziale dell'orchiectomia subcapsulare viene agevolmente ammortizzato già dalla sola esecuzione di una terapia farmacologica ormonale della durata di 3 mesi. Pertanto da un punto di vista esclusivamente economico e a parità dimostrata di effetto terapeutico l'orchiectomia bilaterale costituisce un approccio terapeutico decisamente più vantaggioso soprattutto in quei pazienti con lunga aspettanza di vita e andamento della malattia prognosticamente favorevole.

5.3. Prostatectomia radicale

Negli Stati Uniti l'esecuzione di questo intervento chirurgico determina un costo complessivo annuale di 841 milioni di dollari [471].

Secondo i dati pubblicati nel 1996 da Mushinski e Coll. l'intervento ha un costo medio di 18,600 \$ con un range variabile da un minimo di 8,780 \$ ad un massimo di 24,610 \$ considerando una durata media della degenza ospedaliera di 5,6 giorni [472]. Efficaci procedure finalizzate ad un contenimento dei costi attraverso la riduzione dei tempi operatori e della degenza ospedaliera hanno determinato un'ulteriore riduzione del costo della prostatectomia da un valore iniziale di circa 17,700 \$ a quello finale di circa 13,528 \$ [473, 474]. Un più efficace contenimento dei costi attuato mediante un intervento più radicale di riduzione dei tempi operatori; dell'utilizzo di materiali monouso; della degenza post-operatoria; dell'esecuzione di esami radiologici e di laboratorio è stato riportato da Koch e Coll. In questa esperienza il costo medio della prostatectomia radicale è diminuito da 12,087 \$ a 6.764 \$ [475, 476].

Non sono molto frequenti i dati relativi al costo della prostatectomia radicale in Europa. Un recente lavoro che riporta i risultati di uno studio inglese del Medical Research Council (MRC) realizzato nel 1994, stima il costo della prostatectomia radicale pari a 4,110 £ (7,000 \$). Episodiche sono le pubblicazioni italiane in cui è stata eseguita una valutazione dei costi della prostatectomia radicale. In uno studio analitico pubblicato nel 1997 veniva riportato un costo complessivo di 4641 Euro considerando una degenza ospedaliera complessiva di 25 giorni. Tale valore veniva ridotto a 3.046 Euro con un risparmio del 33% riducendo la degenza ospedaliera a 12 giorni [477]. Successivamente, nella stesura delle linee guida AURO sulla terapia del carcinoma intraprostatico veniva stimato dagli Autori un costo complessivo dell'intervento di 4.277 \$ corrispondenti a 4.996 Euro [478]. Secondo una valutazione analitica pubblicata più recentemente il costo complessivo della prostatectomia radicale con una degenza ospedaliera di 10 giorni è pari a 4692,87 Euro (Lit 9.085.407) [479]. Le differenze nell'ambito delle stime economiche italiane sono imputabili sia al differente periodo d'esecuzione sia alla non omogenea metodologia di valutazione impiegata. Il costo dell'intervento di prostatectomia radicale è pertanto facilmente variabile nelle diverse realtà geografiche ed operative in relazione a molteplici fattori sia di ordine economico che assistenziale. Una maggiore omogeneità di risultati sarà possibile solo attraverso un processo di standardizzazione della metodologia impiegata. Non sono disponibili al momento studi comparativi di costo-efficacia tra la prostatectomia radicale eseguita per via retropubica e quella per via perineale.

In previsione di una possibile estensione delle applicazioni della metodica laparoscopica anche all'esecuzione di prostatectomie radicali in pazienti con neoplasie clinicamente extracapsulari (stadio C) o con estensione linfonodale (stadio D) è utile valutare anche l'impatto economico di tale procedura recentemente proposta [480]. Guillonnet e Coll. non riportano alcun dato di carattere economico ma analizzando criticamente i dati relativi alle attrezzature chirurgiche impiegate (strumentario laparoscopico), alla durata media dell'intervento chirurgico (270 minuti), alla durata della degenza ospedaliera (4,5 giorni), della terapia infusione (1-2 giorni) e della rimozione del catetere vescicale (7 giorni) appare facilmente intuibile che il rapporto costo-efficacia di tale procedura è presumibilmente fortemente sfavo-

revoles. Sul piano economico è soprattutto il costo dell'attrezzatura laparoscopica necessaria all'esecuzione dell'intervento a rendere l'intervento laparoscopico economicamente più svantaggioso di quello chirurgico tradizionale. L'incremento dei costi di realizzazione non sembra al momento giustificato sul piano della riportata presunta ridotta morbilità della procedura.

Costo della prostatectomia radicale

La valutazione economica è stata effettuata considerando un intervento ideale della durata media di 180 minuti con rimozione del catetere vescicale in 6° giornata post-operatoria e dimissione del paziente in 8°. Il costo ospedaliero dell'intervento di prostatectomia radicale non complicato risulta da una nostra recente valutazione analitica pari a 3.542,88 Euro (Lit 6.859.020). In particolare, l'esecuzione dell'intervento chirurgico ha un costo complessivo di 1.466,09 Euro (Lit 2.838.360). La degenza ospedaliera comporta un costo complessivo di 2.076,78 Euro (Lit 4.020.660). La spesa relativa all'esecuzione dell'intervento chirurgico corrisponde al 41% del valore totale; la degenza ospedaliera incide per il rimanente 59% del costo totale {TABELLA 5.-4}.

TABELLA 5.-4: Calcolo analitico del costo ospedaliero della prostatectomia radicale retropubica

| CAPITOLO DI SPESA | COSTO TOTALE – | EURO (Lit) |
|-------------------------------------|-----------------|--------------------|
| Intervento chirurgico (durata 180') | | |
| -Personale medico | 604,33 | (1.170.000) |
| -Personale infermieristico | 241,73 | (468.000) |
| -Presidi medico chirurgici | 361,75 | (700.360) |
| -Materiali per anestesia | 258,26 | (500.000) |
| TOTALE | 1.466,09 | (2.838.360) |
| Degenza ospedaliera (10 gg) | | |
| -Assistenza ospedaliera | 268,59 | (1.560.000) |
| -Servizi alberghieri | 232,43 | (450.000) |
| -Presidi sanitari | 25,8 | (50.000) |
| -Farmaci | 61,60 | (119.260) |
| -Esami di laboratorio | 239,61 | (463.900) |
| -Radiologia | 59,4 | (115.000) |
| -E.C.G. | 11,6 | (22.500) |
| -Costi generali | 227,27 | (440.000) |
| -Ammortamento | 413,22 | (800.000) |
| TOTALE | 2.076,78 | (4.020.660) |
| COSTO COMPLESSIVO | 3.542,88 | (6.859.020) |

5.4. Radioterapia

I dati disponibili per una valutazione del costo dei programmi di radioterapia impiegati nella terapia del carcinoma prostatico in fase clinicamente avanzata sono al momento alquanto modesti. I dati provenienti dagli USA riportano costi medi della radioterapia variabili da un minimo di 6,200 \$ (5.308 Euro) [481] ad un massimo di 10,864 \$ (13.823 Euro) [482]. Particolarmente interessante ai fini di una comparazione con le altre forme di terapia ed in particolare con i costi della prostatectomia radicale sono i dati forniti da Chamberlain e Coll. che riportano un costo medio della radioterapia di 3.339 Euro [458]. I dati Italiani estrapolati da quelli pubblicati in occasione della Consensus Conference AURO sulla terapia del carcinoma prostatico localizzato riportano un costo complessivo di 6.296 Euro nell'esperienza dell'unità di Reggio Emilia e di 3.300 Euro in quella di Torino . Quest'ultimo valore sembra essere quello maggiormente in linea con la Letteratura [478].

In alternativa alla prostatectomia radicale economicamente più vantaggiosa sembrerebbe essere l'impiego della crioblazione della prostata. I dati riportati da Benoit e Coll. dimostrano un costo statisticamente inferiore della crioblazione della neoplasia prostatica rispetto alla prostatectomia radicale (\$ 4.164 Vs \$ 5.667 – $p < 0.0001$) [483].

5.5. Trattamenti integrati

107

Nell'ambito del trattamento del carcinoma prostatico clinicamente avanzato frequentemente vengono utilizzati protocolli integrati che prevedono l'impiego dell'ormonoterapia adiuvante o neoadiuvante in associazione alla chirurgia ed alla radioterapia che in questo specifico stadio della neoplasia prostatica perdono il loro intento di radicalità. Com'è facilmente intuibile l'impiego combinato di più forme di terapia comporta sicuramente un maggiore impiego di risorse economiche. Un programma terapeutico integrato che risulti economicamente svantaggioso rispetto all'impiego delle singole procedure terapeutiche deve trovare la sua naturale giustificazione in un comprovato miglioramento dei benefici clinici in termini di miglioramento della sopravvivenza e/o della qualità di vita.

La TABELLA 5.-5 riporta la previsione di spesa relativa alla combinazione della terapia ormonale con quella chirurgica radicale {TABELLA 5.-5}.

TABELLA 5.-5 : Previsione di spesa della combinazione della terapia ormonale e di quella chirurgica nella terapia del carcinoma prostatico avanzato.

| STRATEGIA TERAPEUTICA | COSTO IN EURO | (Lit) |
|--|-----------------|---------------------|
| Terapia ormonale neoadiuvante (3 mesi) | 529,44 | (1.025.000) |
| Prostatectomia radicale | 3.542,88 | (6.859.020) |
| TOTALE | 4.072,32 | (7.884.020) |
| Terapia ormonale neoadiuvante (3 mesi) | 529,44 | (1.025.000) |
| Prostatectomia radicale | 3.542,88 | (6.859.020) |
| Terapia ormonale adiuvante (12 mesi) | 2.169,4 | (4.200.000) |
| TOTALE | 6.241,72 | (12.084.020) |
| Prostatectomia radicale | 3.542,88 | (6.859.020) |
| Terapia ormonale adiuvante (12 mesi) | 2.169,4 | (4.200.000) |
| TOTALE | 5.712,28 | (11.059.020) |

6. RACCOMANDAZIONI

109

Analogamente a quanto già scritto nella precedente linea guida a proposito dei pazienti portatori di carcinoma prostatico localizzato (T1-2 N0 M0), anche per coloro che risultano affetti da neoplasia avanzata sono prospettabili diverse opzioni terapeutiche; gli obiettivi sono parzialmente differenti: la guarigione diventa ragionevolmente perseguibile solo in una piccola percentuale di pazienti, mentre per la maggioranza di essi, non essendo al presente possibile aumentare significativamente la sopravvivenza globale, gli obiettivi principali divengono il prolungamento della sopravvivenza libera da malattia e il miglioramento o la conservazione ottimale della qualità della vita. In sintesi ci possiamo porre i seguenti obiettivi

- GUARIGIONE (per una piccola percentuale di pazienti: T3a / pT3a, N0 M0, Gleason \leq 7, PSA d'esordio \leq 10, piccolo volume tumorale, margini chirurgici negativi)
- SOPRAVVIVENZA LIBERA DA MALATTIA
- QUALITÀ DELLA VITA

Per raggiungere questi obiettivi sono disponibili una serie di trattamenti che prevedono il coordinamento interdisciplinare di diversi specialisti: l'urologo, il radioterapista, l'oncologo medico e l'esperto di terapia del dolore. A seconda della situazione clinica possiamo distinguere diversi livelli di intervento terapeutico:

- TRATTAMENTI DI PRIMA LINEA
- TRATTAMENTI DELLA PROGRESSIONE DI MALATTIA
- TRATTAMENTI PALLIATIVI

111

PARAMETRI PER LA SCELTA DEL TRATTAMENTO

- EFFICACIA DEL TRATTAMENTO
- COMPLICANZE PRECOCI E TARDIVE
- ASPETTATIVA DI VITA
- QUALITÀ DELLA VITA
- COSTI ECONOMICI E BIOLOGICI DEL TRATTAMENTO

Sulla base di questi criteri, e dall'analisi dei dati presenti attualmente in letteratura (*VEDI* singoli capitoli), è possibile tracciare una guida nella scelta del trattamento.

E' bene precisare che **la forza (o grado) delle raccomandazioni che verranno di seguito esposte scaturisce dai livelli di evidenza della letteratura**; ove esistono, abbiamo considerato lavori con livello di evidenza elevato (I-II) e utilizzato lavori di livello III solo quando questo rappresentava il massimo livello disponibile; non sono stati presi in considerazione lavori di livello di evidenza IV o V. (*VEDI 7.1.*)

TRATTAMENTI DI PRIMA LINEA

T3 N0 M0

Le opzioni terapeutiche che possono essere prese in considerazione per questa categoria di pazienti sono:

- Radioterapia
- Prostatectomia radicale
- Ormonoterapia
- Combinazione delle precedenti

In assenza di evidenze della letteratura di livello I e II che un singolo trattamento possa essere superiore, l'associazione radioterapia + ormonoterapia ha dimostrato risultati migliori rispetto alla sola radioterapia (livello di evidenza I).

pT3a pN0 M0

Non esistono studi clinici conclusivi che dimostrino che nel pT3a pN0 M0 con PSA azzerato sia utile un qualsiasi trattamento adiuvante.

Per i pazienti con PSA non azzerato esistono evidenze, solo di livello III, che la radioterapia adiuvante è in grado di allungare significativamente l'intervallo libero da recidiva locale di malattia e da ripresa biochimica.

112

pT3b pN0 M0

Non esistono studi clinici conclusivi che dimostrino che per i pazienti con invasione delle vescicole seminali sia utile un qualsiasi trattamento adiuvante.

Esistono evidenze, solo di livello III, che il trattamento ormonale adiuvante allunga l'intervallo libero da malattia.

pT3 pN0 M0 con margini positivi

Esistono evidenze, solo di livello III, che il trattamento radioterapico adiuvante è in grado di allungare l'intervallo libero da malattia.

T4 N0 M0

Premettendo che sono rari i pazienti che rientrano in questa categoria, le opzioni terapeutiche che possono essere prese in considerazione sono:

- Radioterapia
- Ormonoterapia
- Combinazione delle due

Come già detto per i T3, in assenza di evidenze della letteratura di livello I e II che un singolo trattamento possa essere superiore, l'associazione radioterapia + ormonoterapia ha dimostrato risultati migliori rispetto alla sola radioterapia con livello di evidenza I.

pT4 pN0 M0

Mancando studi clinici che dimostrino l'utilità di un trattamento complementare in questa categoria di pazienti e in considerazione della sostanziale assimilabilità alla categoria pT3b, possono valere le stesse indicazioni esposte sopra per la stessa.

PER GLI STADI SUCCESSIVI (N1, pN1 E M1) I DATI DELLA LETTERATURA (LIVELLO DI EVIDENZA I) PORTANO A FORMULARE UNA RACCOMANDAZIONE DI CATEGORIA A IN FAVORE DELL'USO DELL'ORMONOTERAPIA PRECOCE.

TRATTAMENTI DELLA PROGRESSIONE DI MALATTIA

113

PROGRESSIONE DOPO TRATTAMENTO CON INTENTO RADICALE

Progressione locale dopo **PROSTATECTOMIA RADICALE** (istologicamente o clinicamente definita): è possibile formulare una raccomandazione di categoria C a favore della Radioterapia.

Progressione locale dopo **RADIOTERAPIA** (istologicamente o clinicamente definita): è possibile proporre una raccomandazione di categoria C a favore della ormonoterapia.

Progressione **BIOCHIMICA** senza evidenza della sede di progressione: nessuna evidenza della letteratura giustifica un trattamento immediato.

Progressione **A DISTANZA**: è possibile proporre una raccomandazione di categoria A in favore dell'ormonoterapia precoce anche in assenza di sintomi.

PROGRESSIONE IN CORSO DI ORMONOTERAPIA

I dati della letteratura non evidenziano la superiorità di un trattamento rispetto agli altri.

7. NOTE

7.1. Livelli di evidenza e categorie di raccomandazione [484]

| LIVELLO | TIPO DI EVIDENZA |
|---------|---|
| I | Trial clinico randomizzato di alto valore statistico o meta-analisi |
| II | Trial clinico randomizzato con basso valore statistico |
| III | Studi di singoli gruppi, caso controllo, storici o non randomizzati |
| IV | Studi descrittivi o di casistica |
| V | Rapporti su singoli casi di tipo aneddotico |

| CATEGORIA | GRADO DI RACCOMANDAZIONE |
|-----------|--|
| A | Basata su evidenze di livello I |
| B | Basata su evidenze di livello II |
| C | Basata su evidenze di livello III, IV, o V |

7.2. Sistemi di stadiazione

7.2.1. TNM 1992

SISTEMA TNM 1987 IV EDIZIONE

Rev. 1992 [485]

Prostata

T1 - Non palpabile, né visibile

T1a - $< 0 =$ al 5% nel tessuto resecato per IPB

T1b - $> 5\%$ nel tessuto resecato per IPB

T1c - Agobiopsia

T2 - Limitato alla prostata

T2a - $< 0 =$ a $\frac{1}{2}$ lobo

T2b - $>$ di $\frac{1}{2}$ lobo

T2c - 2 lobi

T3 - Oltre la capsula prostatica

T3a - Unilaterale

T3b - Bilaterale

T3c - Vescichetta(e) seminale(i)

T4 - Fisso alle strutture adiacenti oltre che alle vescichette seminali

T4a - Collo della vescica, sfintere esterno

T4b - Muscoli elevatori, fisso alla parete pelvica

N1 - Singolo $< 0 =$ a 2 cm \emptyset

N2 - > 2 e $<$ di 5 cm di \emptyset o multipli $<$ di 5 cm

N3 - > 5 cm.

M1a - Meta ai linfonodi extraregionali

M1b - Ossa

M1c - Altre sedi

NB.- *La categoria pT postchirurgica corrisponde ai criteri della categoria T*

7.2.2. TNM 1997

SISTEMA TNM 1997 V EDIZIONE

[16]

Prostata

T1 - Non palpabile, né visibile

T1a - $< 0 =$ al 5% nel tessuto resecato per IPB

T1b - $> 5\%$ nel tessuto resecato per IPB

T1c - Agobiopsia (in genere diagnosticato a causa del PSA elevato)

T2 - Tumore che non sorpassa la capsula

T2a - Tumore che interessa un solo lobo

T2b - Tumore che interessa entrambi i lobi

T3 - Oltre la capsula prostatica

T3a - Estensione extracapsulare mono o bilaterale

T3b - Invasione delle vescicole seminali

T4 - Fisso alle strutture adiacenti oltre che alle vescichette seminali:

Collo della vescica, sfintere esterno, retto, Muscoli elevatori, fisso alla parete pelvica

N1 - Singolo $< 0 =$ a 2 cm Ø

N2 - > 2 e $<$ di 5 cm di Ø o multipli $<$ di 5 cm

N3 - > 5 cm.

M1a - Meta ai linfonodi extraregionali

M1b - Ossa

M1c - Altre sedi

NB.- *La categoria pT postchirurgica corrisponde ai criteri della categoria T tranne che per la categoria pT1 in quanto il materiale biotico non è sufficiente ad identificare la categoria pT.*

7.2.3. The Jewett Staging System

SISTEMA AUA (American Urological Association)

[486]

Stadio A

Lo stadio A non è scopribile clinicamente e viene trovato come incidentale durante la chirurgia prostatica per IPB (aperta o endoscopica).

A1: ben differenziato con interessamento ghiandolare focale, ben differenziato.

A2: moderatamente o poco differenziato o coinvolge la ghiandola con multipli foci.

Stadio B

Nello Stadio B il tumore è confinato nella ghiandola prostatica

B0: Tumore non palpabile riscontrato per elevazione del PSA

B1: Nodulo singolo in un lobo della prostata.

B2: Coinvolgimento maggiore di un lobo oppure coinvolgimento di ambedue.

Stadio C

Lo Stadio C è un tumore clinicamente localizzato ai tessuti periprostatici e si estende ai tessuti periprostatici attraversando la capsula. Le vescichette seminali possono essere coinvolte.

C1: estensione extracapsulare

C2: estensione extracapsulare che determina ostruzione infravesicale o ureterale

Stadio D

Lo stadio D è una malattia metastatica

D0: Malattia clinicamente localizzata alla prostata, ma con elevazione persistente di marcatori sierici (Fosfatasi acida¹)

D1: Malattia estesa ai linfonodi regionali

D2: Malattia estesa ai linfonodi extraregionali oppure metastasi ossee o viscerali

D3: Ripresa di malattia dopo adeguata terapia endocrina².

¹ Classificazione redatta in epoca pre-PSA

² Malattia ormonoresistente

7.3. Note di tecnica della radioterapia

7.3.1. Generalità

Per quanto riguarda il posizionamento del paziente sono ammesse sia la posizione prona sia quella supina [189].

E' suggerito l'utilizzo di sistemi 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 di trattamento [191-193].

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 [487-490] : è quindi fortemente consigliata l'esecuzione di una uretrografia retrograda.

E' consigliato l'uso di fotoni di energia uguale o superiore ai 6 MV.

E' 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 le prime sedute di trattamento [194,195]. 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 [491] ed internazionali [492,493] ai quali si rimanda.

121

7.3.3 Radioterapia Esclusiva

7.3.2.1 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 [494] per la Radioterapia esclusiva.

VOLUME BERSAGLIO CLINICO (CTV = clinical target volume)

T3 N0 : il CTV è rappresentato dalla prostata e dalle vescicole seminali [495,496]. Queste ultime possono essere escluse dal trattamento oltre i 60-64 Gy in caso di malattia localizzata verso l'apice prostatico.

T4 N0 : il CTV deve essere personalizzato considerate le finalità terapeutiche essenzialmente palliative.

qualsiasi T, N1-2-3 : il CTV è rappresentato dalla regione prostatica e dai linfonodi pelvici (suggerito)

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 (vedi par 1.2): 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 = planning target volume)

Pelvi : il PTV è rappresentato dal CTV con un margine* di sicurezza geometrica di 0,5–1 cm [190] . Utilizzando fasci di adeguata energia e collimazione, con tecniche isocentriche convenzionali, il Volume di Trattamento che includa 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, vedi par.2.1) 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 [198].

E' raccomandato l'utilizzo di 4 campi sagomati, anteriore, posteriore e laterali a due a due paralleli e contrapposti [179].

Prostata e vescicole seminali : il PTV è rappresentato dal CTV con un margine* di sicurezza geometrica di 0,5-1 cm [190] . Utilizzando fasci di adeguata energia e collimazione, con tecniche isocentriche convenzionali, il Volume di Trattamento che includa 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, vedi par.2.1) 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.

E' raccomandato l'uso di tecnica rotatoria (consigliati due archi laterali di 120°) [179] o di tecniche statiche multiportali [184, 497, 498].

7.3.2.2. Prescrizione delle dosi

La normalizzazione e la specificazione di dose sono attuate secondo le norme ICRU-50 (A140) [291], utilizzando almeno il livello 2.

Si suggeriscono [198] le seguenti :

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

dosi totali : - linfonodi pelvici, 44-50 Gy (eventuale sovradosi fino a 60 Gy sulle metastasi linfonodali).

- prostata +/- vescicole seminali: T3, 70 Gy; T4, personalizzate considerate le finalità terapeutiche essenzialmente palliative.

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

7.3.3 Radioterapia post operatoria

7.3.3.1 Individuazione dei Volumi di interesse

123

Vengono qui di seguito riportate le definizioni dei volumi di interesse radioterapico, così come raccomandato dal documento ICRU-50 [494] per la Radioterapia post-operatoria.

VOLUME BERSAGLIO CLINICO (CTV)

pT3-4 pN0, margini chirurgici positivi (residuo microscopico), "biochemical failure" (PSA elevato) dopo chirurgia : il CTV è rappresentato dal letto operatorio. Se il rischio di localizzazioni linfonodali è maggiore o uguale al 15 % o se il numero di linfonodi rinvenuti nel pezzo operatorio è inferiore a 8 [499], si consiglia di estendere il CTV ai linfonodi pelvici.

qualsiasi T pN 1-2-3 : il CTV è rappresentato dal letto operatorio e dai linfonodi pelvici.

residuo macroscopico, recidiva locale post-chirurgia (documentata istologicamente) : 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 :

- limite craniale : piano passante per le teste femorali

- limite caudale : piano passante per le tuberosità ischiatiche
- limiti laterali : a comprendere i forami otturatori
- limite posteriore : deve essere esclusa la parete posteriore del retto.

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

- imaging prostatico pre-chirurgia,
- descrizione dell'intervento chirurgico,
- referto anatomico-patologico,
- imaging post-chirurgia

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

E' raccomandato l'uso di tecnica rotatoria (consigliati due archi laterali di 120°) [179] o di tecniche statiche multiportali [184, 497, 498]

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

7.3.3.2 Prescrizione delle dosi

124

La normalizzazione e la specificazione di dose sono attuate secondo le norme ICRU-50 [179], utilizzando almeno il livello 2.

Si suggeriscono [198] 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.

7.4. Farmaci per il trattamento del dolore

Le principali classi di farmaci attualmente proponibili per un uso clinico sono gli analgesici ed i cosiddetti “adiuvanti”:

FARMACI ANALGESICI

FANS

* Si consiglia di utilizzare un unico farmaco a dosaggio ottimale, associato a misoprostol 200-400

ug/die

* Non utile associazione di FANS, in quanto non vi è sinergismo.

CORTISONE

* Terapia continuativa con Prednisone 25-50 mg/die

* Utile talora Idrocortisone in bolo ad alte dosi (500-1000 mg/die) per 5 giorni.

* Protezione gastrica con misoprostol 200-400 ug/die.

125

OPPIACEI

* Utilizzare un solo farmaco alla volta per evitare interferenze recettoriali

* Agonisti a bassa efficacia:

Tramadolo 100-400 mg/die

Codeina 30-180 mg/die

(formulazione con paracetamolo)

* Agonisti ad alta efficacia o completi (disponibili in Italia):

Morfina

Metadone

Fentanyl

Non presentano “effetto tetto” e l’obiettivo terapeutico è il corretto bilanciamento tra analgesia ed effetti collaterali. E’ bene privilegiare la somministrazione per via orale.

La Morfina è il farmaco di prima scelta.

Il Metadone è farmaco di seconda scelta, quando gli effetti collaterali della morfina sono importanti o quando si tratta di dolore neuropatico. E’ farmaco da usare con cautela, in quanto presenta un’emivita lunga. La rotazione da morfina a metadone va eseguita tanto più lentamente, quanto più elevata è la dose di morfina assunta dal paziente.

Il Fentanyl è presente in commercio solo nella formulazione cerotto TTS : aumenti di temperatura ne favoriscono un rilascio più veloce, presenta anch'esso un'emivita lunga ed un elevato costo, completamente a carico del paziente.

* Effetti collaterali: se la comparsa di effetti collaterali limita l'incremento delle dosi di oppioide necessarie per ottenere l'effetto clinico desiderato, è conveniente procedere alla rotazione con altro farmaco oppioide o a prendere in considerazione tecniche di neuromodulazione.

Gli effetti collaterali sono sostanzialmente di due tipi: gastrointestinali e neuropsicologici.

FARMACI ADIUVANTI

- * ANTIDEPRESSIVI TRICICLICI
- * ANTICONVULSIVANTI
- * NEUROLETTICI

Hanno due funzioni:

- A) minimizzano gli effetti collaterali degli oppioidi
- B) potenziano l'analgesia prodotta dagli analgesici.

Vengono, inoltre, utilizzati nella terapia del dolore neuropatico.

126

Oltre che per via os, e per via intramuscolare ed endovenosa i farmaci possono essere somministrati mediante:

1. TECNICHE di NEUROMODULAZIONE.

Comprendono cateteri peridurali e intratecali.

Controindicazioni assolute al loro utilizzo sono:

- * anomalie della coagulazione
- * infezioni sistemiche o locali

Vengono utilizzati quando si presentano:

- * importanti effetti collaterali degli oppiacei
- * cattivo controllo del dolore con alte dosi di oppiacei
- * dolore neuropatico intrattabile
- * dolore "incidente"

Criteri di scelta del trattamento Peridurale vs Intratecale sono:

- * estensione e localizzazione del dolore
- * tempo presunto di utilizzo

I cateteri possono essere totalmente o parzialmente impiantati:

- * vengono preferiti i primi per minor incidenza di infezioni e di dislocamenti.
- * per posizionare i primi è necessario intervento di maggior durata.

2. TECNICHE DI NEUROLESIONE

Negli anni, con l'avvento delle tecniche di neuromodulazione semplici e reversibili, sono state via via abbandonate a causa delle difficoltà operative e dei possibili effetti "rebound" nel tempo.

DIFOSFONATI.

Un aumentato riassorbimento dell'osso è la caratteristica principale nei pazienti con malattia ossea metastatica a causa dell'attivazione degli osteoclasti da parte di varie citochine ed altri fattori secreti dalle cellule tumorali nel microambiente del midollo osseo.

Tra i vari difosfonati il pamidronato disodico è il composto più saggiato, soprattutto per le metastasi litiche.

Pochi studi riguardano l'efficacia del pamidronato nelle metastasi osteoaddensanti della prostata, nei riguardi delle quali non è ancora validata. La terapia con difosfonati può essere integrata con l'uso dello Sr 89 per potenziarne gli effetti.

8. BIBLIOGRAFIA

129

1. Kirby R: Diagnosis and staging of prostate cancer. First International Consultation on Prostate Cancer, Monaco, 1996; pag. .
2. Farkas A, Schneider D, Perrotti M, Cummings KB, and Ward WS: National Trends In The Epidemiology Of Prostate Cancer, 1973 To 1994: Evidence For The Effectiveness Of Prostate-Specific Antigen Screening Urology 1998 Sep;52(3):444-9
3. Brasso K, Friis S, Krüger Kjær S, Jorgensen T, and Iversen P: Prostate Cancer In Denmark: A 50-Year Population-Based Study Urology 1998 Apr; 51(4):590-94
4. Fischer CG, Waechter W, Kraus S, Fuentecilla Perez E, Weidner W, Dudeck J : Urologic tumors in the Federal Republic of Germany: data on 56,013 cases from hospital cancer registries. Cancer 1998 Feb 15; 82(4):775-83
5. Smart CR: The results of prostate carcinoma screening in the U.S. as reflected in the surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer 1997 Nov 1; 80(9):1835-44
6. [http: www.CaPCure.org\epidemiology](http://www.CaPCure.org/epidemiology)
7. Grimshaw JM, Russel IT: Effect of clinical guidelines on medical practice: a systemic review of rigorous evaluation. Lancet, 1993; 342: 1317-1322
8. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM): Les Conférence de Consensus. Base méthodologique pour la réalisation en France. Paris, Novembre 1990
9. Institute of medicine. Clinical Practice Guidelines. Directions for a New Program. National Academy Press. Washington DC, 1990
10. Department for Health and Human services. Clinical Practice Guidelines Development. Methodology perspectives. Washington DC, 1992
11. Woolf H: Practice Guidelines, a new reality in medicine. II - Methods of developing guidelines. Arch Intern Med, 1992; 152: 946-952
12. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale /ANDEM): Le Récommandations pour la pratique clinique. Paris, Juin 1993
13. Field J, et al: Summary guidelines for clinical practice: from development to use. National Health Lawyers Association, Washington DC, 1995
14. 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: 77-9
15. Basler J. Management of Advanced Prostate Cancer. Clinical Perspectives. 009816 IC Prostate Cancer Update. AUA Insstructional Course, S. Diego, 1998
16. Sobin LH, Wittekind Ch: TNM Classification of Malignant Tumors . UICC International Union Against Cancer.Fifth Edition 1997 . Wiley-Liss. New York

17. Algaba F. Prognostic markers in acinar prostate cancer. First International Consultation on Prostate Cancer, Monaco, 1996; pag. 415-423
18. Gillenwater J.Y., Grayhack J.T., Howards S.S., Duckett J.W.: Adult and Pediatric Urology, Mosby Year Book, Inc. , 1996, Cap. 32.
19. Pisters LL: Management and treatment of advanced carcinoma of the prostate. The challenge of locally advanced prostate cancer. 1999 AUA Course Syllabus pag. 13-56
20. Bolla M: Treatment of regional disease. First International Consultation on Prostate Cancer, Monaco, 1996; pag. 259-261.
21. Crook JM, Choan E, Perry GA, Robertson S, Esche BA: Serum prostate-specific antigen profile following radiotherapy for prostate cancer: implications for patterns of failure and definition of cure. Urology, 1998; 51(4):566-72.
22. Tefilli MV, Gheiler EL, Tiguert R, Banerjee M, Sakr W, Grignon DL, Pontes JE, Wood DP Jr: Prognostic Indicators In Patients With Seminal Vesicle Involvement Following Radical Prostatectomy For Clinically Localized Prostate Cancer J Urol 1998 Sep;160(3):802-6
23. AURO – AAVV – Auroline2 - Linee guida per il carcinoma prostatico: 1. Diagnosi, Stadiazione e Follow Up, Hoechst Marion Roussel, 1998, pag 28.
24. Bostwick D, Montironi R: Prognostic factors in carcinoma of the prostate, in press. Personal Communication, 1999
25. Stamey TA, Yemoto CM, McNeal JE, Sigal BM, Johnstone IM - Prostate cancer is highly predictable: a prognostic equation based on all morphological variables in radical prostatectomy specimens. J Urol. 2000 163, pag. 1155-60.
26. Middleton RG: Value of and indication for staging pelvic lymph node dissection in program and abstracts of NIH Consensus Development Conference in management of clinically localized prostatic cancer cit. in Javadpour, Prognostic factors in prostatic cancer. S. Khoury, Prostate cancer, 1990, pag. 159-164.
27. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH: International histological classification of prostatic tumors. Geneva, World Health Organization, 1980; 17-22
28. Gleason DF: Histological grading of prostate cancer: a perspective; Hum Pathol, 1992; 23: 273-9
29. AURO – AAVV: Auroline2 - Linee guida per il carcinoma prostatico: 1. Diagnosi, Stadiazione e Follow Up, Hoechst Marion Roussel, 1998, pag 63.
30. VACURG The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Carcinoma of the prostate. A continuing cooperative study. J.Urol. 91: 590-594, 1964
31. Gronberg H, Damber JE, Jonsson H, Lenner P, Patient age as a prognostic factor in

prostate cancer. J Urol. 1994; 152: 892-5.

32. Moul JW, Douglas TH, McCarthy WF, McLeod DG: Black race is an adverse prognostic factor for prostate cancer recurrence following radical prostatectomy in an equal access health care setting. J. Urol. 1996; 155: 1667-73.
33. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE: Ability of preoperative serum prostate specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. Urology, 1993; 41:207-16
34. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H: The percent of cores positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumor stage and volume at radical prostatectomy. J. Urol., 2000; 163: 174-178.
35. Humprey PA, Keetch DW, Smith DS, Sheperd DL, Catalona WJ: prospective characterization of pathologic features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening. J Urol, 1996; 155:816-21
36. GotoY, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancer before treatment: value of systematic biopsies. J Urol, 1996; 156:1059-63
37. Franks LM: Aethiology, epidemiology and pathology of prostate cancer. Cancer, 1973; 323:1092-95
38. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolffson J, Jones JW, et al.: Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. N Engl J Med, 1994; 330:242-48 330:242-8
39. The Medical Research Council prostate cancer working party investigators group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. Br J Urol, 1997; 79:235-46
40. Adolffson J, Gunnar S, Hedlund PO: Deferred treatment of locally advanced nonmetastatic prostate cancer: a long term follow up. Eur Urol, 1999; 35(suppl 2):46
41. Anderson JB: Early versus deferred hormone therapy. Eur urol 1999; 36 (suppl 2); 9-13
42. Adolffson J, Rönström L, Carstensen J, Lowhagen T, Hedlund PO: The natural course of low stage, low grade prostatic carcinoma. Br J Urol, 1990; 65: 611-14
43. George N: Therapeutic dilemmas in prostate cancer: justification for watchful waiting. Eur Urol, 1998; 34(suppl 3):33-6
44. VACURG : Treatment and survival of patients with cancer of the prostate. Surg. Gynec. & Obst, 1967; 124:1011
45. Byar D: VACURG 's studies of cancer of the prostate. Cancer, 1973; 32:1126

46. Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: results of the VACURG studies . Natl Cancer Inst. Monogr., 1988; 7:165-170
47. Bishop MC: Experience with low-dose oestrogen in the treatment of advanced prostate cancer: a personal view. Br. J. Urol., 1996 Dec.; 78:921-7; discussion 927-8
48. Garnick MB: Hormonal therapy in the management of prostate cancer: from Huggins to the present. Urology , 1997; 49(suppl. 3A): 5-15
49. Garnick MB, Glode LM, for the Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. N. Engl J Med, 1984; 311:1281-86
50. Von Schoultz B, Carlstrom K et Al: Estrogen therapy and liver function. Metabolic effects of oral and parenteral administration. Prostate, 1989; 14:389
51. Aro J, Haarpianinen R et Al.: The effect of parenteral estrogen versus orchiectomy on blood coagulation and fibrinolysis in prostatic cancer patients. Eur Urol, 1990; 17:161
52. Ferro MA: Use of Intravenous Stilbestrol Diphosphate in Patients with Prostatic Carcinoma Refractory to Conventional Hormonal Manipulation. Urologic Clinics of North America , 1991; 18:139-143
53. Henriksson P, Carlstrom K, et al.: Time for revival of estrogens in the treatment of advanced prostatic carcinoma? Pharmacokinetics and endocrine and clinical effect of a parenteral estrogen regimen. Prostate, 1999 Jul; 40:2, 76-82
54. Henriksson P, Stage R: Cost comparison of parenteral estrogen and conventional hormonal treatment in patients with prostatic cancer. Int.J. Techn. Ass. in Health Care, 1991; 7:220
55. Reciziner S: Recurrence of cancer of the prostate after initial treatment with diethylstilbestrol (DES) in a homogeneous series of 175 cases . Ann Urol Paris, 1997; 31:4, 213-34
56. Huggins C, Stevens RE, Hodges CV: Studies on prostatic cancer II. The effects of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. Arch. Surg, 1941; 43:209-223
57. VACURG: Carcinoma of the prostate: treatment Comparisons. J. Urol. 1967; 98:516
58. Sandblom G, Dugmats M, Astrand M et al: Decreasing number of orchiectomies in prostatic cancer. Result of 9 year registration of the disease are reviewed. Lakartidningen 1997 oct.; 94: 44, 3966-8, 3971-2, 3975-6
59. Cassileth BR: Patient's choice of treatment in stage D prostate cancer. Urology, 1989; 33 (Suppl. 5): 57-59

60. Andrew IS, Frederick D, Litwin MS: Health-related quality of life in man undergoing different treatments for advanced prostate cancer. 1997 AUA Meeting
61. Bonzani RA, Stricker HJ, Peabody JO, Menon M: Cost comparison of orchiectomy and leuprolide in metastatic prostate cancer. *J. Urol.* 1998 dec; 160: 6pt2, 2446-9
62. Daniell HW: Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. *J. Urol.* 1997 Feb.; 157: 2, 439-44
63. Gleave M, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie P: Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur. Urol.* 1998; 34 (suppl.): 37-41
64. Kaisary AV, Tyller CJ, Peeling WB, Griffith K: Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J. Urol.* 1991 ; 67: 502-8
65. Crawford ED et al: Management of newly diagnosed, metastatic prostate cancer. First international consultation on prostate cancer 1996: 280
66. Guidelines on the managements of prostate cancer. *B.J.U. International*, 1999; 84: 987-1014
67. DeVoogt HJ, Adenauer H, Widda WG: The use of the LHRH analogue buserelin in the treatment of prostatic cancer : a 10 year overview on 1522 patients in 119 centres in 4 continens. *Scand J Urol Nephrol*, 1991, (Suppl. 138) :191-196
68. Kuhn JM, Abourachid H, Brucher P et al.: A randomized comparison of the clinical and hormonal effects of two GnRH Agonists in patients with Prostate Cancer. *Eur Urol*, 1997; 32: 397-403.
69. Abbou CC, Lucas C, Leblanc V: Tolerance and clinical and biological responses during the first 6 months of tretment with 1-month sustained release LHRH agonists leuproterin and triptolerin in patiens with metastatic prostate cancer. *Prog Urol*, 1997; 7 (6): 984-995
70. Peeling WB: Phase III studies to compare Goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology*, 1989; 33 (suppl): 45-51
71. Soloway MS, Smith JA, Chodak G, et al: Zoladex versus orchiectomy in treatment of advanced prostate cancer: a randomised trial. *Urology*, 1991; 37: 46-51
72. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver LE, Feliz TP, Braswell NT: Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J Urol*, 1995; 153 : 1860-1865
73. Pelger RCM, Lycklama A Nijeholt GAB, Zwinderman AH, Papapoulos SE, and Hamdy NAT, The flare in serum alkaline phosphatase activity after orchiectomy: a valuable negative prognostic index for progression-free survival in prostatic carcinoma

J Urol, 1996; 156(1): 122-126

74. Levenson RM, Sauerbrunn BJ, Bates HR, Newman RD, Eddy JL and Ihde DC, Comparative value of bone scintigraphy and radiography in monitoring tumor response in systemically treated prostatic carcinoma. *Radiology*, 1983; 146: 513
75. Dann J, Castronovo FP Jr, McKusick KA, Griffin PP, Strauss HW and Prout GR Jr, Total bone uptake in management of metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1987; 137: 144
76. Talis G, Ackman D, Stellos A, et al.: Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1982 ; 79 : 1658-1662
77. Kahan A, Delrieu F, Amor B, Chichi R and Steg A: Disease flare induced by d-TRP-6-LHRH analogue in patients with metastatic prostatic cancer. *Lancet*, 1984; 1: 971
78. Labrie F, Dupont A, Belanger A and Lachance ER: Flutamide eliminates risks of disease flare in prostatic cancer patients treated with the luteinizing hormone releasing hormone agonists. *J Urol*, 1987; 138: 804-806
79. Eri LM, Tveter KJ: Safety, side effects and patient acceptance of the luteinizing releasing hormone agonist leuprolide in treatment of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1994, 152: 448-452.
80. Goldray D, Weisman Y, Jaccard N et al.: Decreased bone density in elderly men treated with gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl (D-Tip6-GnRH). *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 76: 288-290
81. Diamond T, Campbell J, Bryant C, Lynch W: The effect of combined androgen blockade on bone turnover and bone mineral densities in men treated for prostate carcinoma: longitudinal evaluation and response to intermittent cyclic etidronate therapy. *Cancer*, 1998; 83: 1561-1566
82. Mahler C, Verhelst J, Denis L. Clinical pharmacokinetics of the antiandrogens and their efficacy in prostate cancer. *Clin Pharmacokinetit*, 1998; 34: 405-417
83. Moffat LEF: Comparison of Zoladex, diethylstilbestrol and cyproterone acetate treatment in advanced prostate cancer. *Eur Urol*, 1990; 18 (Suppl 3) : 26-27
84. Pavone-Macaluso M, deVoogt HJ, Vigginao G, et al.: Comparison of diethylstilbestrol, cyproterone acetate and estramustine phosphate in the treatment of advanced prostatic cancer : final analysis of a randomized phase II trial of the European Organization on Treatment of Cancer Urological Group. *J Urol*, 1986 ; 136 : 624-631
85. Schroder FH, Whelan P, Kurth R, Sylvester R, de Pauw M and Members of the EORTC Genitourinary Group: Antiandrogens as monotherapy for metastatic prostate cancer: a preliminary report on EORTC protocol 30892; in Schroder FH (ed): *Recent advances in prostate cancer*. London, Parthenon, 1997, pp 141-146

86. Decensi AU, Boccardo F, Guarneri D, Positano N, Paoletti MC, Costantini M, Martorana G, Giuliani L, for the Italian Prostatic Cancer Project : Monotherapy with nilutamide, a pure nonsteroidal antiandrogen, in untreated patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 146 : 377-381
87. Harnois C, Malenfant M, Dupont A, et al.: Ocular toxicity of anandron in patients treated for prostatic cancer. *Br J Ophthalmol*, 1986; 70 :471-473
88. Ojason T: Nilutamide. *Drugs Future*, 1987; 12 : 763-770
89. Beland G, Elhilali M, Fradet Y ,et al.: Total androgen ablation: Canadian experience. *Urol Clin North Am*, 1991; 47: 622-627
90. Pavone-Macaluso M: Flutamide monotherapy versus combined androgen blockade in advanced prostate cancer. Interim report of an Italian multicenter, randomized study (abstract 354) SIU 23 rd Congress, 1994
91. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischmann P, Hubert J, Sorret JY, Mangin P, Mallo C: Flutamide versus orchiectomy in patients with metastatic prostate carcinoma (abstract 25) 11th Congress of the EAU, 1994
92. Delaere KPJ, Van Thillo EL, Flutamide monotherapy as primary treatment in advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol*, 1991; 18: 13-18
93. Wysowski DK, Fourcroy JL: Flutamide hepatotoxicity. *J Urol*, 1996; 155 : 209-212
94. Schroder FH: Pure anti-androgens as monotherapy in prospective studies in prostatic carcinoma. In EORTC genito-urinary group monography 8 : treatment of prostatic cancer facts and controversies New York, Wiley-Liss, 1990 : 93-103
95. Boccon-Gibod L: Are non steroidal anti-androgen appropriate as monotherapy in advanced prostate cancer? *Eur Urol*, 1998 ; 33 : 159-164
96. Kaisary AV, Tyrrel CJ, Beacock C, Lunglmayr G, Debruyne F: A Randomised comparison of monotherapy with Casodex 50 mg daily and castration in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol*, 1995; 28: 215-222.
97. Chodak G, Sharifi R, Kasimis B, et al.: Single agent therapy with bicalutamide: a comparison with medical or surgical castration in the treatment of advanced prostate carcinoma. *Urology*, 1995; 46: 849-855.
98. Iversen P, Tveter K, Varenhorst E: Randomised study of Casodex 50 mg monotherapy vs orchidectomy in the treatment of metastatic prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol*, 1996; 30: 93-98
99. Bales GT, Chodak GW: A controlled trial of bicalutamide versus castration in patients with advanced prostate cancer. *Urology*, 1996; 47: 38-43
100. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, et al.: A controlled trial of bicalutamide versus flutamide, each in combination with luteinizing hormone-

releasing hormone analogue therapy, in patients with advanced prostate carcinoma. Analysis of time to progression. *Cancer*, 1996; 78: 2164-2169.

101. Kolvenbach GJ, Blackledge GR: Worldwide activity and safety of bicalutamide : a summary review. *Urology*, 1996; 47 Suppl 1A : 70-79
102. Presti JC, Fair WR: Andriole G, Sogani PC, Seidmon EJ, Ferguson D, NG J and Gormley GJ : Multicenter, randomized, double-blind, placebo, controlled study to investigate the effect of finasteride (MK-906) on stage D prostate cancer. *J Urol*, 1992 ; 148 : 1201-1204
103. Garnick MB, Campion M, Kuca B, Tomera K, PSA Kinetics: rates of decline are significantly more rapid following therapy with the GnRH antagonist Abarelix-Depot (A-D), compared to superagonists Lupron (L) and Zoladex (Z) in prostate cancer (PrCA) patients (pts.) *J Urol*, 1999; 4 Suppl , 161: 98
104. Tunn UW, Melamed RJ, Schnaars Y, Riethmueller WH, Romeis P, Reissmann T, Engel J Tolerability and hormonal suppression of the LHRH antagonist cetrorelix in patients with prostate cancer. *J Urol*, 1997 Suppl 4 , 157: 140
105. Habenicht UF, Schneider MR, El-Etreby MF, Effects of the New Potent LHRH Antagonist Antide *Eur J Cancer*, 1990 26 (2): 150
106. Horoszewicz JS, Murphy GP: Retrospective new developments in laboratory research and clinical trials in prostate cancer. *Cancer*, 1990; 66 : 1083-1085
107. Labrie F, Dupont A, Belanger A : A complete androgen blockade for the treatment of prostate cancer ; in De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds) *Advances in Oncology*. Philadelphia Lippincott , 1985 : 193-217
108. Denis LJ, Whelan P, Carneiro de Moura JL, Newling D, Bono A, De Pauw M, Sylvester R, Members of the EORTC GU Group and EORTC Data Center: Goserelin acetate and Flutamide versus bilateral orchiectomy: a phase III EORTC trial (30853). *Urology*, 1993; 42: 119-130
109. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, Carneiro de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R: Maximal androgen blockade : final analysis of EORTC phase III trial 30853. *Eur Urol*, 1998; 33 (2): 144-151
110. Blumenstein BA: Some statistical consideration for the interpretation of trials of combined androgen therapy. *Cancer*, 1993; 72 : 834-840
111. Robinson MRG, Smith PH, Richards B, et al.: The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group Phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchidectomy, orchidectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol*, 1995; 28: 273-283
112. De Voogt HJ, Studer U, Schroder FH, Klijn JG, De Pauw M, Sylvester R:

Maximum androgen Blockade using LHRH agonist Buserelin in combination with short-term (two weeks) or long-term (continuous) Cyproterone Acetate is not superior to standard androgen deprivation in the treatment of advanced prostate cancer. Final analysis of EORTC GU Group Trial 30843. *Eur Urol*, 1998; 33 (2) : 152-158

113. Di Silverio F, Serio M, D'Eramo G, Sciarra F: Zoladex versus Zoladex plus cyproterone acetate in the treatment of advanced prostatic cancer. A multicenter Italian study. *Eur Urol*, 1990; 18, suppl 3 : 54-61
114. Thorpe SC, Azmatullah S, Fellows GJ, Gingell JC, O'Boyle PJ: A prospective randomised study to compare Goserelin Acetate (Zoladex) versus Cyproterone Acetate (Cyprostat) versus a combination of the two in the treatment of metastatic prostatic carcinoma. *Eur Urol*, 1996; 29: 47-54
115. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr A, Blumenstein BA, Davis MA and Goodman PJ: A controlled trial of leuprolide with and without Flutamide in prostatic carcinoma. *New Eng J Med*, 1989; 321 (7) : 419-424
116. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED et al, Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Eng J Med*, 1998; 339: 1036-1042.
117. Bono AV, Di Silverio F, Robustelli Della Cuna G, Benvenuti C, Brausi M, Ferrari P, Gibba A, Galli L: Complete Androgen Blockade versus chemical castration in advanced prostatic cancer : analysis of an Italian Multicenter study. *Urol Int*, 1998; 60 (suppl.1) : 18-24
118. Zalberg JR, Raghaven D, Marshall V, Thompson PJ: Bilateral orchidectomy and flutamide versus orchidectomy alone in newly diagnosed patients with metastatic carcinoma of the prostate : an Australian multicenter trial. *Br J Urol*, 1996; 77 (6) : 865-869
119. Dijkman GA, Fernandez del Moral P, Debruyne FM, Janknegt RA on behalf of the International Anandron Study Group: Improved subjective responses to orchidectomy plus Nilutamide (Anandron) in comparison to orchidectomy plus placebo in metastatic prostate cancer. *Eur Urol*, 1995; 27 : 196-201
120. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM and Debruyne FMJ For the International Anandron Study Group: Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J Urol*, 1997; 158 : 160-163
121. Le Duc A., Ballanger R, Carion G, Coloby P, et al.: Comparison de l'efficacité du Nilutamide (Anandron) à un placebo sur les douleurs des métastases osseuses du cancer de la prostate. *Prog Urol*, 1992 ; 2 (suppl) : 24-30

122. Bertagna C, de Gery A, Hucher H, et al.: Combination of Anandron (Nilutamide) with orchiectomy in metastatic prostate cancer. A meta-analysis of seven randomized double-blind trials (1191 patients). *Br J Urol*, 1994; 73 : 396-402
123. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of 22 randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. *Lancet*, 1995; 346 : 265-269
124. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Nylon EM, Whiting GW, Ernstoff MS, and Ross SD: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a Meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology*, 1997; 49 (1) :71-78
125. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, and Chalmers TC Meta-analysis of randomized controlled trials. *N Engl J Med*, 1987; 316: 450-455.
126. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, and Ambroz A A method for assessing the quality of a randomized control trial: controlled *Clin Trials*, 1981; 2: 31-49.
127. Janknegt RA, Abbou CO, Bartoletti R, Bernstein-Hahn I, Bracken B, Brisset JM, DaSilva PC, Chisholm G, Crawford ED, and Debruyne FM: Orchiectomy and Nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational double-blind randomized trial. *J Urol*, 1993 ; 149 : 77-82
128. Beland G, Elhilali M, Fradet Y, Laroche B, Ramsey EW, Trachtenberg J, Venner PM, and Tewart HD: A controlled trial of castration with and without nilutamide in metastatic prostatic carcinoma. *Cancer*, 1990; 66 : 1074-1079.
129. Brisset JM, Boccon-Gibod L, Botto H, Camey M, Cariou G, Duclos JM, Duval F, et al.: Anandron (RU 23908) associated to surgical castration in previously untreated stage d prostate cancer: a multicenter comparative study of two doses of the drug and of a placebo. *Prog Clin Biol Res* , 1987; 243A: 411-422.
130. Namer M, Amiel J, and Toubol J: Anandron (RU 23908) associated with orchiectomy in stage D prostate cancer: preliminary results of a randomized, double-blind study. *Am J Clin Oncol*, 1988; 43 : 193-197.
131. Knonagel H, Bolle FF, Hering F, et al.: Therapy of metastatic prostatic cancer by orchiectomy plus Anandron versus orchiectomy plus placebo: Initial results of a randomized multicenter study. *Helv Chir Acta*, 1989; 56: 343-345.
132. Navratil H: Double-blind study of Anandron versus placebo in stage D2 prostate cancer patients receiving buserelin: results on 49 cases from a multicenter study. *Prog Clin Biol Res*, 1987; 243A: 401-410.
133. Tyrrel CY, Altwein JE, Klippel F, et al.: Multicenter randomized trial comparing Zoladex with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer: survival update. International Prostate Cancer Study Group. *Cancer*, 1993; 72:

3878-3879.

134. Boccardo F, Pace M, Ribagotti A, et al.: Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer: The Italian prostatic Cancer Project (PONCAP) Study Group. *Eur J Cancer*, 1993; 29A: 1088-1093.
135. Fourcade RO, Cariou O, Coloby P, et al.: Total androgen blockade with Zoladex plus flutamide vs. Zoladex alone in advanced prostatic carcinoma: interim report of a multicenter, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Urol*, 1990; 18(suppl 3): 45-47.
136. Iversen P, Rasmussen F, Klarskov P, and Christensen IJ: Long-term results of Danish Prostate Cancer Group Trial 86: goserelin acetate plus flutamide versus orchiectomy in advanced prostate cancer. *Cancer*, 1993; 72: 3851-3854.
137. Schulze H, Kaldenhoff H, and Senge T: Evaluation of total versus partial androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer. *Urol Int*, 1988; 43: 193-197.
138. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, et al: Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. *N Engl J Med*, 1997; 337(8): 536-542
139. Bailar JC The promise and problems of meta-analysis *N Engl J Med*, 1997; 337(8): 559-561.
140. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ et Al: Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986, 58: 2250.
141. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N et Al. Intermittent androgen suppression delays time to non androgen regulated specific antigen gene expression in the human prostate LNCaP tumor model. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1996, 58: 156
142. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL et Al. Effect of intermittent androgen suppression on androgen dependent tumours. Apoptosis and serum prostatic specific antigen. *Cancer* 1993, 71: 2782
143. Akakura K, Bruchovsky N, Rennie PS et Al. Effect of intermittent androgen suppression on the stem cell composition the expression of TRPM -2 (clusterin) gene in Shionogi carcinoma. *J Steroid Biochem Molec Biol*, 1996, 59: 501
144. Bruchovsky N, Androgens and antiandrogens, in Holland JF, Frei III E, Bast RC et Al (Eds), *Cancer medicine*, Philadelphia, Lea & Fabinger, 1993, pp 884-896.
145. Denis L., Murphy GP; Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer (suppl)* 1993; 73: 3888.
146. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ. Effects of the androgen withdrawal on the stem cells of shionogi carcinoma. *Cancer Res*, 1990; 50: 2275

147. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO. et Al. Bone fractures associated with LHRH agonists used in the treatment of prostatic carcinoma. *Cancer*, 1997; 79:545
148. Goldemberg SL, Bruchofsky N, Gleave ME. Et Al. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer. An update. *J Urol*, 1997; 157: Supp 390.
149. Higano CS, Ellis W, Russell K. et Al. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer. Pilot Study. 1996, 148: 800
150. Crook JM, Shumacher EF, Esche BA. Intermittent androgen suppression for locally recurrent or early metastatic prostate cancer. *J Urol*, 1997; 157 Supp: 390, 1257 A
151. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer. Initial experience. *Urology*, 1998; 51: 137
152. Horwich A, Huddard RA, Gadd J. et Al. A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Br J Urol*, 1998; 81: 96.
153. Goldemberg SL, Gleave ME, Bruchofsky N. The role of intermittent androgen suppression in prostate cancer. *AUA update series*, 1999, Vol 18: 18.
154. Bosch RHL, Kurt KH, Schroeder FH: Surgical treatment of locally advanced prostatic carcinoma: early results. *J Urol* 1987;138:816-822,
155. Zincke H, Utz DC, Taylor WF: Bilateral pelvic lymphadenectomy and radical prostatectomy for clinical Stage C prostatic cancer: role of adjuvant treatment for residual cancer and in disease progression. *J Urol* 1986;135:1199-1205
156. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroeder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AK jr, Rukstalis DB, Smith JA jr, Otori M, Theiss M, Schellhammer PF: Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32:385
157. Naitoh J, Dorey F, De Kernion JB: Recurrence patterns following radical prostatectomy for stage pT3C disease *J Urol* 1997;157::803A
158. Van den Ouden D, Hop WC, Schroeder FH: Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160(4):1392-7
159. Low BA, Lieberman SF: Disease recurrence and progression in untreated pathologic Stage III prostate cancer: selecting the patient for adjuvant therapy. *J Urol* 1997;158:1452-1456
160. Epstein JI, Pound CR, Partin AW, Walsh PC: Disease progression following radical prostatectomy in men with Gleason score 7 tumor. *J Urol* 1998;160:97-101
161. Frazier HA, Robertson JE, Paulson DF: Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol* 1992;147:888-890

162. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H: Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1997;158:1470-1475
163. Boccon-Gibod L, Ravery V, Vordos D, Toublanc 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
164. Feyaerts A, Stainier L, Nollevaux MC, De Groote P, Lorge F, Opsomer R, Wese FX, Cosyns JP, Van Cangh P: Prostatectomie radicale totale et ganglions positifs (stades pT1 a 4, N1 a 3, Mo, D1) *Acta Urol Belg* 1998;66(1):1-6
165. Myers SP, Larson-Keller H, Bergstrahl JJ, Zincke H, Oestreling JE, Lieber MM: Hormonal treatment at the time of radical retropubic prostatectomy for stage I prostate cancer: results of long-term follow up. *J Urol* 1992; 147:910-915
166. Seay TM, Blute ML, Zincke H: Long-term outcome in patients with pTxN+ adenocarcinoma of prostate treated with radical prostatectomy and early androgen ablation. *J Urol* 1998;159:357-364
167. Cadeddu JA, Elashry OM, Snyder O, Schulam P, Moore RG, Langlick R, Winfield HM, Clayman RV, Kavoussi LR: Effect of laparoscopic pelvic lymph node dissection on the natural history of D1 (T1-3,N1-3,Mo) prostate cancer. *Urology* 1997;50(3):391-394
168. Hoenig DM, Chi S, Porter C, Tackett L, Smith DS, Cohen SI, Stein BS: Risk of nodal metastases at laparoscopic pelvic lymphadenectomy using PSA, Gleason score, and clinical stage in men with localized prostate cancer. *J Endourol* 1997;11(4):263-265
169. Kava BR, Dalbagni G, Coulon KC, Russo D: Results of laparoscopic pelvic lymphadenectomy in patients at high risk for nodal metastases from prostate cancer. *AnnSurg Oncol* 1998;5(2):173-180
170. Hanks GE, Krall JM, Hanlon AL, et Al: Patterns of care and RTOG studies in prostate cancer: long-term survival, hazard rate observations, and possibilities of cure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;28: 39-45.
171. Kramer S, : The Patterns of Care Study: a nationwide evaluation of the practice of radiation therapy in cancer management. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*1976;1:1231-6.
172. 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): 1307-16.
173. Pilepich MV, Krall JM, Johnson RJ, et Al: Extended field (paraortic) irradiation in carcinoma of the prostate: analysis of RTOG 7506. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1986;12(3): 345-51.

174. Bagshaw M. A., Cox R. S., Hancock S. L.: External beam radiotherapy for localized prostatic cancer at Stanford: update at the 38th year. In: Petrovich Z.: Carcinoma of the prostate: innovations in management. Berlin. Springer-Verlag. 1996; 243-58.
175. Zagars GK, Pollack A, Von Eschembach, Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era. 1997. *Cancer*;79: 1370-80
176. Perez C. A., Lee H. K., Georgiou A. et Al. : Technical and tumor related factors affecting outcome of definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26: 581-91.
177. A8-del Regato J.A., Trailins A.H., Pittman D.D., et Al.: Twenty years follow-up of patients with inoperable cancer of the prostate (stage C) treated by radiotherapy: report of a national cooperative study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;26-2: 197-201.
178. Lee WR, Hanks GE, : External-beam radiotherapy for early-stage prostate cancer. *Advanc Oncol*.1995;11(4): 13-8.
179. Bagshaw MA in Levitt, Du V Tapley: Technological basis of radiation therapy: practical clinical application. Lea & Febiger, 1984.
180. Epstein BE, Hanks GE, : Radiation therapy techniques and dose selection in the treatment of prostate cancer. *Semin in Radiat Oncol*. 1993;3(3): 179-86.
181. Pilepich MV, Perez CA, Prasad S, : Computed tomography in definitive radiotherapy of prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6: 861-5
182. 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: 141-6
183. Hanks GE, Hanlon AL, Schultheiss TE, et Al.: Conformal external beam treatment of prostate cancer *Urology* 1997;50: 87-92.
184. 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.
185. Corn BW, Hanks GE, Schultheiss 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): 325-30.
186. Valdagni R., Bertoni F, Bossi A., et Al : Minimal requirements in prostate cancer irradiation: a Consensus Document by the AIRO-Lombardia Cooperative Group. *Tumori*. 1999; 85: 143-8
187. 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: 361-7.

188. Bagshaw MA, Kaplan ID, Cox RC: Radiation therapy for localized disease. *Cancer*, 1993;71: 932-52.
189. 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): 13-9.
190. 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: 213-21.
191. Bentel GC, Marks LB, Sherouse GW, et Al.: The effectiveness of immobilization during prostate irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1995;31: 143-8.
192. 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: 921-6.
193. Verhey LJ.: Immobilizing and positioning patients for radiotherapy. *Sem Radiat Oncol*. 1995;5:100-14.
194. 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: 227-33.
195. 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: 431-8.
196. Hanks GE, Leibel S, Krall JM, et Al., : Dose response observations for local control of adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11: 153-7.
197. 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.
198. Hanks GE. Patterns of care study newsletter. American College of Radiology, 1990-91.
199. 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): 1489-99.
200. 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.
201. Mc Gowan DG: The value of extended field radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1981;7(10): 1333-9.

202. Rosen E, Cassady JR, Connolly 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.
203. Pisansky TM, Kah MJ, Bostwick DG, : An enhanced prognostic system for clinically localized carcinoma of the prostate. *Cancer.* 1997;79: 2154-61.
204. 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: 110-14.
205. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, et Al.: Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in select patients with prostate cancer. *J Urol* 1994;151: 1315-20.
206. 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: 543-7.
207. 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: 749-51.
208. Seaward S.A., Weimberg V., Lewis P, et Al.: Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;5: 1055-62.
209. Perez C.A., Michalski J., Brown K.C. et Al.: Nonrandomized evaluation of pelvic lymph node irradiation in localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36: 573-84.
210. 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: 287-95.
211. 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: 1565-73.
212. 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: 61-9.
213. NCI-PDQ Physician Statement: Prostate Cancer - Update 12/99: Stage III Prostate Cancer. National Cancer Institute, Bethesda, USA. [Cancernet: http://cancernet.nci.nih.gov/](http://cancernet.nci.nih.gov/)
214. NCCN Prostate Cancer Guidelines. *Oncology* 1996;10 (11,suppl.):265-288.

215. Basi scientifiche per la definizione di linee guida in ambito clinico per i tumori della prostata. Consiglio Nazionale Ricerche, Progetto finalizzato applicazioni cliniche della ricerca oncologica. Giugno 1996.
216. The Royal College of Radiologists' Clinical Oncology Information Network - British Association of Urological Surgeons. Guidelines on the management of Prostate Cancer. *BJU International* 1999;84: 987-1014.
217. Van Den Ouden D., Davidson J.T.D., Hop W., et Al.: Radical prostatectomy as a monotherapy for locally advanced (Stage III) prostate cancer. *J Urol* 1994; 151: 646-51.
218. Eggleston J.C., Walsh P.C.: Radical prostatectomy with preservation of sexualfunction: pathological findings in the first 100 cases. *J Urol.* 1985 134(6); 1146-8.
219. Anscher M. S., Prosnitz L.R. : Postoperative radiotherapy for patients with carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy with positive surgical margins, seminal vesicles involvement and/or penetration through the capsule. *J Urol.* 1987, 138 (6), 1407-12
220. Catalona W.J., Dresner S.M., Nerve sparing radical prostatectomy: extraprostatic tumor extension and preservation of erectile function, *J Urol.* 1985, 134 (6), 1149-51
221. Watson R. B., Civantos F., Soloway M.S. : Positive surgical margins with radical prostatectomy : detailed pathological analysis and prognosis. *Urol* 1996; 48-1:80-90.
222. Soloway M.S. : Management of organ-confined Prostate Cancer. *Acta Urol Ital* 1997; XII-1 Supplemento : 252-5.
223. Villavicencio Mavrich H. : Factors of negative prognosis in Prostate cancer that rule out radical prostatectomy in locally advanced cancer. *Acta Urol Ital* 1997; XII-1 Supplemento : 165-6
224. Zietman A. L., Edelstein R. A., Coen J. J., et Al. : Radical prostatectomy for carcinoma of the prostate: the influence of preoperative and pathological findings on biochemical disease-free outcome. *Urol* 1994. 43:828-33.
225. 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: 41-7.
226. Van den Ouden D., Schroder F. H. : The treatment of locally advanced(T3) prostatic carcinoma using radical prostatectomy or radiotherapy. A review. *Tijdschr Gerontol Geriatr*,1998 29-2:74-9.
227. Hanks G. E., Hanlon A. L., Hudes G. et Al. : Patterns of failure analysis of patients with high pretreatment PSA levels treated by radiation therapy: the need for improved systemic and locoregional treatment. *J Clin Oncol*, 1996;14:1093-7.

228. Lindsley K. L., Cho P., Stelzer K. J. Et Al. : Fast neutrons in prostatic adenocarcinoma: worldwide clinical experience. *Recent Results Cancer Res*, 1998;150:125-36
229. Pickles T., Goodman G. B., Fryer C. J., et Al. :Pion conformal radiation of prostate cancer: results of a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43-1: 47-55.
230. Forman J. D., Duclos M., Shamsa F. et Al : Hyperfractionated conformal radiotherapy in locally advanced prostate cancer: results of a dose escalation study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996;34-3: 655-62.
231. Anscher M. S., Samulski T. V., Dodge R., et Al : Combined external beam irradiation and external regional hyperthermia for locally advanced adenocarcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;37-5: 1059-65.
232. Khil M. S., Kim J. H., Bricker L. J. Et Al. : Tumor control of locally advanced prostate cancer following combined estramustine, vinblastine and radiation therapy. *Cancer J Sci Am*, 1997, 3-5; 289-96.
233. Lawton C. A., Coleman C. N., Buzydlowski J. W., et Al : Results of a phase II trial of external beam radiation with etanidazole for the treatment of locally advanced prostate cancer (RTOG Protocol 90-20). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36: 673-80.
234. Lawton C.: Node positive prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39-3: 671-2.
235. Batata M. A., Hilaris B. S., Chu F. C. H., et Al. : Radiation therapy in adenocarcinoma of the prostate with pelvic lymph node involvement on lymphadenectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1980;6: 149-53.
236. Lawton C. A., Cox J. D., Glisch G., et Al. : Is long term survival possible with external beam irradiation for Stage D1 adenocarcinoma of the prostate? *Cancer*, 1992;69:2761-6.
237. Lawton C. A., Winter K., Byhardt R., et Al. : Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate (results based on a national prospective randomized trial, RTOG 85-31) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;38: 931-9.
238. Nag S., Beyer D., Friedland J., et Al., American Brachytherapy Society (ABS) Recommendation for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44: 789-9.
239. Catalona W. J. Surgical management of prostate cancer: contemporary results with anatomic radical prostatectomy. *Cancer* 1995;75-7:1903-8.
240. Partin A. W., Pound C. R., Pearson J. D., et Al., Evaluation of serum PSA velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastases

Urology 1994;43: 649-59.

241. Perez C. A., Eisbruch A. : Role of postradical prostatectomy irradiation in carcinoma of the prostate Sem Rad Oncol, 1993; 3-3: 198-209.
242. ASTRO Consensus Statement on Radiation Therapy of Prostate Cancer: Guidelines for Prostate Re-biopsy after Radiation and for Radiation Therapy with rising PSA levels after Radical Prostatectomy. J Clin Oncol. 1999; 17:1155-63.
243. Anscher M. S., Prosnitz I. R. : Radiotherapy versus hormonal therapy for the management of locally recurrent prostate cancer following radical prostatectomy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1989;17: 953-8.
244. Schild S. E. : Radiation therapy after prostatectomy: now or later ? Sem Rad Oncol, 1998; 8-2: 132-9.
245. NCI-Treatment. Health Professionals. Levels of evidence: explanation in therapeutics studies. up-date: 12/98. National Cancer Institute, Bethesda, USA. Cancernet:<http://cancernet.nci.nih.gov/>
246. Horowitz E. M., Vicini F. A., Ziaja E. L., et Al. : Assessing the variability of outcome for patients treated with localized prostate irradiation using different definitions of biochemical control. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1996;36: 565-71
247. Zagars G. K., Pollack A. : The fall and rise of PSA : kinetics of serum PSA levels after radiation therapy for prostate cancer. Cancer 1993; 72: 832-42
248. ASTRO Consensus Panel. Consensus Statement :Guidelines for PSA following radiation therapy. . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37: 1035-41.
249. Haustermans K. M. G., Hofland I., Van Poppel H. et Al. :Cell kinetic measurement in prostate cancer . Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1997;37: 1067-70.
250. Pollack A., Zagars G. K., Kavadi V. S., PSA doubling time and disease relapse after radiotherapy for prostate cancer. Cancer 1994; 74: 670-8.
251. Lee W. R., Hanks G. E., Hanlon A., et Al. : Increasing PSA profile following definitive radiation therapy for localized prostate cancer: clinical observations. J Clin Oncol. 1997;15: 230-8.
252. D'Amico A. D., Hanks G. E : Linear regressive analysis using PSA doubling time predicts, tumor biology and clinical outcome in prostate cancer Cancer 1993; 72: 2638-43.
253. Zagars G. K., Pollack A. : Kinetics of serum PSA levels after radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Radiother Oncol; 1997; 44:213-221
254. Kuban D. A., El-Mahdi A. M., Schellhammer P. F. : PSA for outcome prediction and posttreatment evaluation following radiation for prostate cancer: do we know how to use it ? Sem Rad Oncol, 1998; 8-2: 72-80.

255. Sartor C. I., Strawderman M. H., Xi-Hong Lin et Al., Rate of PSA rise predicts metastatic versus local recurrence after definitive radiotherapy, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1997;38-5: 941-7.
256. Parker C.C., Dearnaley D.P.: The management of PSA failure after radical radiotherapy for localized prostate carcinoma. *Radiother Oncol.* 1998; 49:103-10
257. Medical Research Council Working Party Investigators Group Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer : initial results of the Medical Research Council trial *Br J Urol* 1997; 79: 235-46.
258. Lerner S. E., Blute M. L., Zincke H. : Critical evaluation of salvage surgery for radio-recurrent/resistant prostate cancer *J Urol*, 1995;154: 1103-9.
259. Stein A., Smith R. B., deKernion T. B., Salvage radical prostatectomy after failure of curative radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *Urology*, 1992; 40:197-200.
260. Rogers E., Ohori M., Kassabian V. S. et Al.: Salvage radical prostatectomy: outcome measured by serum PSA levels *J Urol*, 1995; 153:104-10.
261. Scardino P.T.: Salvage radical prostatectomy: indications, complications and long-term results. *ASTRO Categorical Course on Prostate Cancer, Proceedings of the 38th ASTRO Meeting*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36-1 Supplement: 122.
262. Hanks G.E. : Post treatment biopsies of the prostate: a stalking horse for improving local control. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24-3: 571-2.
263. Wheeler T. M.: Pathology issues in the evaluation of prostate cancer . *ASTRO Categorical Course on Prostate Cancer, Proceedings of the 38th ASTRO Meeting*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;36-1 Supplement: 117.
264. Cox J. D., Kline R. W., : 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.
265. Scardino P. T. The prognostic significance of prostatic biopsies after radiotherapy for prostatic cancer. *Semin Urol*, 1983;1:243-52.
266. Crook J., Robertson S., Collin G. et Al. : Clinical relevance of transrectal ultrasound biopsies and serum PSA following external beam radiotherapy for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1993;27:21-37.
267. Crook J., Perry G. A., Robertson S., et Al. : Routine prostate biopsies following radiotherapy for prostate cancer: results for 226 patients. *Urology*, 1995;45:624-32.
268. Kabalin J., Hodge K., Mc Neal J., et Al. : Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy *J Urol* 1989;142:326-31
269. Babaian R.J., Kojima M., Saitok M. et Al. : Detection of residual prostate cancer

after external radiotherapy: role of PSA and transrectal ultrasonography. *Cancer*, 1995; 75:2153-8.

270. Dugan T.C., Shipley W.U., Young R.H. et Al. : Biopsy after external beam radiation therapy for adenocarcinoma of the prostate: correlation with original histological grade and current PSA levels *J Urol*, 1991; 146:1313-6
271. Zietman A. L. : Radiation Therapy or Prostatectomy: an old conflict revisited in the PSA era. A radiation oncologist's viewpoint *Sem Radiat Oncol* 1998; 8-2:81-6.
272. Late effects Consensus Conference : RTOG-EORTC, *Radiother Oncol*, 1995; 35-1:5-7.
273. Rubin P, Constine L. S., Fajardo L. F., et Al. : Overview of late effects normal tissues (LENT) scoring system. *Radiother Oncol*, 1995; 35-1:9-10.
274. Pavy J. J., Denekamp J., Letschert J. Et Al : Late effects toxicity scoring: the SOMA scale *Radiother Oncol*, 1995; 35-1:11-6.
275. LENT-SOMA Tables: table of contents. *Radiother Oncol*, 1995; 35-1:17-60.
276. Overgaard J., Bartelink H. About tolerance and quality: an important notice to all radiation oncologists *Radiother Oncol*, 1995; 35-1:1.
277. Greskovich F.J., Zagars G.K., Sherman N.E., et Al : Complications following external beam radiation therapy for prostate cancer: an analysis of patients treated with and without pelvic staging lymphadenectomy. *J Urol* 1991, 146-3:798-802.
278. Hanks G. E., Lee W. R., Schultheiss T. E. : Clinical and biochemical evidence of control of prostate cancer at 5 years after external beam radiation. *J Urol*, 1995; 154: 456-9.
279. Lawton C. A., Won M., Pilepich M. V. et Al : Long -term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: analysis of RTOG studies 75-06 and 77-06. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21: 935-9.
280. Perez C. A., Hanks G. E., Leibel S. A. et Al. : Localized carcinoma of the prostate (stage T1B, T1C, T2 and T3): review of management with external beam radiation therapy. *Cancer* 1993; 72: 3156-73.
281. Pilepich M. V., Asbell S. O., Krall J. M. et Al. : Correlation of radiotherapeutic parameters and treatment related morbidity: analysis of RTOG study 77-06 . *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13: 1007-13.
282. Vijayakumar S., Awan A., Karrison T., et Al. : Acute toxicity during external beam radiotherapy for localized prostate cancer: comparison of different techniques *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993;25: 359-71.
283. 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: 767-71.

284. Hanks G. E., Schultheiss T. E., Hunt et Al. : 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: 25-9.
285. Pilepich M.V., Krall J., George F.W., 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: 1861-7.
286. Hanks G. E. : External-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer : Patterns of Care studies in the United States. *Natl Cancer Inst Monography* 1988 7:75-84
287. Zelefsky M.J., Whitmore W.F., Leibel S.A., et Al : Impact of transurethral resection on the long-term outcome of patients with prostatic carcinoma *J Urol* 1993, 150-6: 1860-4.
288. Emami B., Purdy J. A., Manolis J. M., et Al. : 3D static conformal radiotherapy: preliminary results of a prospective clinical trial. (Abs.) *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1991;21(suppl): 147.
289. Sandler H. M., Perez-Tamayo C., Ten Haken R. K., et Al., Dose escalation for stage C (T3) prostate cancer: minimal rectal toxicity observed using conformal therapy. *Radiother Oncol* 1992; 23:53-4.
- 152 290. Soffen E. M., Hanks G. E., Hunt M. A., et Al. : Conformal static field radiation therapy treatment of early prostate cancer versus non-conformal techniques: a reduction in acute morbidity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;24: 485-8.
291. Banker F. L.: The preservation of potency after external beam irradiation for prostatic cancer *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15: 219-20.
292. Berger C., Rocher F. P., Zhu Y., et Al. : Activité sexuelle après irradiation pelvienne pour cancer de la prostate: evaluation per questionnaire *J Urol, Paris* 1993; 99: 219-20
293. Robinson J.V.:Erectile function of men treated for prostate cancer. *Cancer* 1997; 79:538-44.
294. Roach M. III, Chinn D., Holland J., et Al. : A pilot survey of sexual function and quality of life following 3D conformal radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996;35-5: 86974.
295. Zinreich E. S., Derogatis L.R., Herpst J., et Al. : Pre and post-treatment evaluation of sexual funcxtion in patients with adenocarcinoma of the prostate *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1990;19: 729-32.
296. Mantz C. A., Song P., Farhangi E. et Al. : Potency probability following conformal megavoltage radiotherapy using conventional doses for localized prostate cancer *Int J*

Radiat Oncol Biol Phys. 1997; 37: 551-7.

297. Catalona WJ, Bigg SW: Nerve sparing radical prostatectomy: evaluation of result after 250 patients - *Journal of Urology* 143 (3), 1990; 538-43 (discussion 544)
298. Anscher MS, Prosnitz LR: Multivariate analysis of factors predicting local relapse after radical prostatectomy - possible indications for postoperative radiotherapy - *Int. J Radiation Oncology*, 21 (4), 1991: 941-7
299. D'Amico A, Whittington R, Malkowitz SB et al: A multivariable analysis of clinical factors predicting for pathological features associated with local failure after radical prostatectomy for prostate cancer
300. McCarthy JF, Catalona WJ, Hudson MA: Effect of radiation therapy on detectable serum prostate specific antigen levels following radical prostatectomy: early versus delayed treatment - *Journal of Urology*, 151, 1994: 1575-78
301. Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz R: Adjuvant radiotherapy for pathological stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate : ten years update - *Int J Radiat. Onc.*; 33 (1), 1995: 37-43
302. Buskirk SJ, Schild SE, Durr ED, Robinow JS, Bock FF, et al: Evaluation of serum prostate antigen levels after postoperative radiation therapy for pathological stage T3, N0 prostate cancer - *Mayo Clin. Proc.*, 71 (3), 1996: 242
303. Wiegel T, Bressel M, Carl UM: Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy - *European Journal of cancer*, 31 A (1), 1995: 5-11
304. Wu JJ, King SC, Montana GS, McKinstry CA, Anscher MS: The efficacy of postprostatectomy radiotherapy in patients with an isolated elevation of serum prostate-specific antigen - *Int J Radiat. Oncology*, 32 (2) , 1995: 317-23
305. Wiegel T, Hinkelbein W: Invasive prostatic carcinoma with or without positive tumor margins after radical prostatectomy: an indication for adjuvant radiotherapy? - *Schweizerische Rundschau für Medizin Praxis*, 86 (48), 1997: 1902-7
306. Crane CH, Rich TA, Read PW, et al: Preirradiation PSA predicts biochemical disease-free survival in patients treated with postprostatectomy external beam irradiation - *Int. J. Rad. Onc.* - 39 (3), 1997: 681-6
307. Petrovich Z, Lieskovsky G, Freeman J, Luxton G et al: Surgery with adjuvant irradiation in patients with pathologic stage C adenocarcinoma of the prostate - *Cancer*, 76 (9), 1995, 1621-8
308. D'Amico AV, Whittington R, Malkovic SB, Loughlin K et al: an analysis of time course of postoperative prostate-specific antigen failure in patients with positive surgical margins: implications on the use of adjuvant therapy
309. Schid SE, Wong WW, Grado GL, Halyard MY, Novicki DE et al: The results of

radical retropubic prostatectomy and adjuvant therapy for pathologic stage C prostate cancer - *Int. J. Rad. Onc.*, 34 (3), 1996: 535-41

310. Syndikus J, Pickles T, Konstashuk E, Sullivan LD: Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control - *J Urol*, 155 (6), 1996: 1983-6
311. Morris MM, Dallow KC, Zietman AL, Park J et al: adjuvant and salvage irradiation following radical prostatectomy for prostatic cancer - *Int. J. Rad. Onc.*, 38 (4), 1997: 731-36
312. Wiegel T, Steiner U, Hinkelbein W: Radiotherapy after radical prostatectomy: indications results and side effects - *Strahlentherapie und Onkologie*, 173 (6), 1997: 309-15
313. Andriole GL: Adjuvant therapy for prostate cancer patients at high risk of recurrence following radical prostatectomy - *European urology*, 32 suppl. 3, 1997: 65-9
314. Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, Formenti S et al: radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C(T3) carcinoma of the prostate - *Int. J. Rad. Onc.*, 40 (1), 1998: 139-47
315. Saffrin R, Chou P, Ray V, Shaw M, Rubenstein M, Guinan P: Suramin as adjuvant therapy with radical prostatectomy - *Prostate* 28 (5), 1996: 325-7
316. Formenti SC., Lieskovsky G., Simoneau AR., Skinner D., Groshen S., Chen SC, 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.*, 155 (2), 1996:616-9
317. Kaufman JJ., Smith RB., Raz S.: Radiation therapy in carcinoma of the prostate: a contributing cause of urinary incontinence - *J. Urol.*, 132, 1984: 998-999
318. Green N., Treible D., Wallack H.: Post-irradiation incontinence - *J. Urol.*, 144, 1990: 307-309
319. Presti JC., Roach III M., Narayan PA., Kane CJ.: Effect of adjuvant radiation therapy on urodynamic parameters following radical retropubic prostatectomy - *Radiation Oncology investigation*, 4, 1996: 192-195
320. Van Cangh PJ., Richard F, Lorge F, Castille Y et al.: Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized trial - *J. Urol.*, 159 (1), 1998: 164-6 (commento 172)
321. Pollack A., Zagars GK., Kopplin S.: Radiotherapy and androgen ablation for clinically localized high-risk prostate cancer - *Int. J. Rad. Onc.*, 32 (1), 1995: 13-20
322. Amling CL, Bergstrahl EJ, Blute ML, Zincke H: Factors predicting outcome following radical prostatectomy for DNA aneuploid cancer . *J Urol* 1998;130(Suppl

5):130.

323. Ghavamian R, Bergstrahl EJ, Blute ML, Slezak KJ, Zincke H: Radical retropubic prostatectomy plus orchiectomy versus orchiectomy alone for pTxN+ prostate cancer: a matched comparison. *J Urol* 1999;161:1223-1228
324. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D: Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node positive cancer. *N Engl J Med* 1999;341(24):1781-1788
325. Pilepich MV, Caplan RW, Byhardt RW, Lawton CA et al.: Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy: report of radiation therapy oncology group protocol 85-31 - *J. Clinical Oncology*, 15 (3), 1997: 1013-21
326. Lawton CA, Winter K, Byhardt R., Sause WT et al.: Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients D1 (pN+) adenocarcinoma of the prostate, *Int. J. Rad. Oncol.*, 38 (5), 1997: 931-9
327. Bolla M., Gonzales D., Warde P., Dubois JB et al.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin - *New Engl. J. Med*, 337 (5), 1997: 295-300
328. Vicini FA, Kini VR., Martinez AA.: Treatment of prostate cancer with goserelin and radiotherapy (correspondence) - *New Engl. J. Med.*, 337 (23) 1997: 1693-4
329. Anderson PR, Hanlon AL, Movsas B., Hanks GE.: Prostate cancer subsets showing improved bNED control with adjuvant androgen deprivation - *Int J Rad. Onc.*, 39 (5), 1997: 1025-30
330. Baker LH, Hanks G, Gershenson D, et Al. : NCCN Prostate Cancer Practice Guidelines. The National Comprehensive cancer network. *Oncology*, 1996 ;10 (Supp.11): 265-288.
331. Fowler JE, Whitmore WF Jr, The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J Urol*, 1981; 126:372-375.
332. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11:2167-2172.
333. Kelly WK, Scher HI. prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J Urol* 1993; 149: 607-609.
334. Dupont A, Gomez JL, Cousan L, Koutsilieris M, Labrie F. Response to flutamide withdrawal in advanced prostate cancer in progression under combination therapy. *J Urol* 1993; 150: 908-913.
335. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-1572.

336. Mc Paul MJ, Marcelli M, Tilley WD, et Al. Androgen resistance caused by mutations in the androgen receptor gene. *FASEB J*, 1991; 5:2910-15
337. Kelly WK, Scher HI, Bajorin D, et Al. The contribution of hydrocortisone to the observed response proportions of suramin. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1994;13: A-710, 231.
338. Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, Burch PA, Hartmann LC, Richardson RL. Prostate specific antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer*, 1995; 76:96-100.
339. Gerber GS, Chodak GW. Prostate specific antigen for assessing response to ketoconazole and prednisone in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Urol* 1990; 144:1177-1180.
340. Muscato JJ, Ahman TA, Johnson KM, Wilding W, Monaghan G, Schlossam DM. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13:229.
341. Labrie F, Dupont A, Giguere M et Al. Benefits of combination therapy with flutamide in patients relapsing after castration. *Br J Urol*, 1998; 61: 341-346.
342. McLeod DG, Benson RC Jr., Eisenberg MA, et Al. The use of flutamide in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer*, 1993; 72 (Suppl 12):3870- 3873.
343. Glick JH, Wein A, Padavic K, Negendank W, Harris D, Brodovsky H. Phase II trial of tamoxifen in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer* 1982; 42: 1367-1372.
344. Spremulli E, De Simone P, Durant J. A phase II study Nolvadex: tamoxifen citrate in the treatment of advanced prostatic adenocarcinoma. *Am J Clin Oncol*, 1982; 5:149 -153.
345. Scher HI: Suramine: here to stay? *J Natl Cancer Inst* 1993;85: 594-597.
346. Pienta K.J., Lerh J.E.: Inhibition of prostate cancer growth by estramustine and etoposide: evidence for interaction at the nuclear matrix. *J. Urol.* (1993); 149, 1622-1625.
347. Pienta K.J., Redman B., Hussain M. e coll.: Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J. Clin. Oncol.* (1994); 12, 2005-2012,
348. Pienta K.J., Redman B., Bandekar R. e coll.: A phase II trial of oral estramustine and oral etoposide in hormone refractory prostate cancer. *Urology* (1997); 50, 401-407.
349. Batra S., Karlsson R. e Witt L.: Potentiation by estramustine of the cytotoxic effect of vinblastine and doxorubicin in prostatic tumor cells. *Int. J. Cancer* (1996); 68, 644-649.
350. Dahlof B., Billstrom A., Cabal F. e Hartley-Asp B.: Estramustine depolymerizes microtubules by binding to tubulin. *Cancer Res.* (1993); 53, 4573-4581.

351. Rowinsky E.K. e Donehower R.C.: Paclitaxel (Taxol). *New Eng. J. Med.* (1995); 332, 1004-1014.
352. Hudes G.R., Nathan F., Khater C. e coll.: Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* (1997); 15, 3156-3163.
353. Sella A., Kilbourn R., Amato R. e coll.: Phase II study of ketoconazole combined with weekly doxorubicin in patients with androgen independent prostate cancer. *J. Clin. Oncol.* (1994); 12, 683-688.
354. Ellerhorst J.A., Tu S., Amato R.J. e coll.: Phase II study of alternating weekly chemohormonal therapy for patients with androgen independent prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* (1998); 3, 2371-2376.
355. Slezak JM, Amling CL, Lerner SE, Martin SK, Blute ML, Zincke H: Salvage prostatectomy for radiation refractory prostate cancer. *J Urol* 1998;159(5, suppl):337
356. Gheiler EL, Wood DP jr, Montie JE, Edson Pontes J: Orthotopic urinary diversion is a viable option in patients undergoing salvage cystoprostatectomy for recurrent prostate cancer after definitive radiation therapy. *Urology* 1997;50(4):580-584
357. Atti " VIII World Pain Congress". Vancouver, Agosto 1996.
358. Atti " IX World Pain Congress". Agosto 1999.
359. Averbuch S.D, New bisphosphonates in the treatment of bone metastases *Cancer Supplement* December 1, 1993, Vol. 72, N. 11, pagg. 3443-3449
360. Bonezzi C., Dolore nella malattia neoplastica. *Quaderni di cure palliative* Vol. 7, N. 1/99, pagg. 5-9
361. Bonica Jj, Loeser J., *Management of pain*. Philadelphia: Lea & Fabinger, 1990 (2a ed.)
362. Fulfaro F et al, Ruolo del pamidronato disodico nel trattamento delle metastasi ossee. *Quaderni di cure palliative* Vol. 5, N. 3/97, pagg. 195-201
363. Orlandini G., Curare il dolore nel paziente oncologico. *Quaderni di cure palliative* Vol 7, N. 1/99, pagg 17-23
364. *Tattamento del dolore nel paziente neoplastico*. Documento della Regione Veneto. Aprile 1999.
365. Robinson R.G., Strontium-89-precursor targeted therapy for pain relief of blastic metastatic disease, *Cancer Supplement* December 1, 1993, Vol. 72, N. 11, pagg. 3433-3435.
366. Hoskin P.J., Price P., Easton D. et Al.: A prospective randomised trial of 4 Gy or 8 Gy single doses in the treatment of metastatic bone pain. *Radiother Oncol* 1992; 23:

367. Nielsen O.S., Bentzen S.M., Sandberg E. et Al.: Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases. *Radiother Oncol* 1998; 47: 233-240
368. Gaze M.N., Kelly C.G., Kerr G.R., et Al.: Pain relief and quality of life following radiotherapy for bone metastases: a randomised trial of two fractionation schedules. *Radiother Oncol* 1997; 45: 109-116
369. Ben-Josef E., Shamsa F., Williams A.O., et Al.: Radiotherapeutic management of osseus metastases: a survey of current patterns of care. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 915-921
370. Ratanatharathorn V, W.E. Powers, W.T. Moss and C.A. Perez: Bone metastasis: review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 44: 1-18
371. Nielsen OS,: Palliative radiotherapy of bone metastases: there is now evidence for the use of single fractions. *Radioth Oncol* 1999, 52: 95-96
372. Steenland E, J. Leer et Al.:The effect of a single fraction compared to multiple fractions on painful bone metastases: a global analysis of the Dutch Bone Metastasis Study. *Radioth Oncol* 1999, 52: 101-109
373. Salazar OM and P. Rubin: Single-dose half-body irradiation for palliation of multiple bone metastases from solid tumors. *Cancer* 1986; 58: 29-36
374. Poulter C.A., Cosmatos D., Rubin P: A report of RTOG 8206: A phase III study of whether the addition of single dose hemibody irradiation to standard fractionated local field irradiation is more effective than local field irradiation alone in the treatment of symptomatic osseus metastases. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 1992, 23: 207-214
375. Harvey H.A., Lipton A.:The role of biphosphonates in the treatment of bone metastases - the U.S. experience. *Support Care Cancer* 1996; 4: 213-217
376. Quilty P.M., Kirk D., Bolger J.J. et Al.: A comparison of the palliative effects of strontium-89 and external beam radiotherapy in metastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 1994; 31: 33-40
377. Porter A.T. et Al.: Results of a randomized phase III trial to evaluate the efficacy of Strontium 89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 25: 805-813
378. Bolger J.J. et Al.: Strontium 89 (Metastron) vs external beam radiotherapy in patients with painful bone metastases secondary to prostate cancer. Report of a multicenter trial. *Semin Oncol* 1993; 20: 32-33

379. Galli G, G. Pedroli, M. Salvatori: La normativa radioprotezionistica in terapia radiometabolica e le nuove direttive europee. *Il Radiologo* 1999, 5: 298-308
380. Huddart RA, B. Rajan et Al.: Spinal cord compression in prostate cancer: treatment outcome and prognostic factors. *Radiotherapy and Oncology* 1997, 44: 229-236
381. Flynn DF and W.U. Shipley: Management of spinal cord compression secondary to metastatic prostatic carcinoma. *Urologic Clinics of North America*, 1991, 18: 145-152
382. Kim RY, S.A. Spencer et Al.: Extradural spinal cord compression: analysis of factors determining functional prognosis – Prospective study. *Radiology* 1990, 176: 279-282
383. Kondziolka D, A. Patel et Al.: Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999, 45: 427-434
384. Scher HI, Mazumdar M, Kelly WK: Clinical Trials in relapsed cancer: defining the target. *J National Cancer Inst* 88(22): 1623-34, 1996
385. Eisenberger MA, Crawford ED, Wolf M, Blumenstein B and Investigators of the National cancer Institute Intergroup Study #0036: Prognostic factors in stage D2 prostate cancer; important implications for future trials: results of a Cooperative Intergroup Study (INT.0036). *Semin. Oncol.* 21:631-619, 1994
386. Fossa SD, Dearnarley DP, Law M, et al.: Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Annals Oncology* 3(5): 361-366, 1992
387. Logothetis CJ, Hossein NM, Hsieh JT. The clinical and biology study of androgen independent prostate cancer. *Semin Oncol* 21:620-629, 1994
388. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end point. *J Clin Oncol* 14:1756-1764, 1996
389. Raghavan D, Koczwara B, Javle M. Evolving strategies of cytotoxic chemotherapy for advanced prostate cancer. *Eur J Cancer* 33(4): 566-574, 1997
390. Raghavan D, Findlay MPN, Mc neil E. Cancer in the elderly. In Peckham MJ, Pinedo H, Veronesi U. Eds *Oxford Textbook of Oncology*. Oxford, Oxford University Press: 1439-1450, 1995
391. Trygg G, Ekengren J, Farahmand BY, Persson PG, Hahn RG: Operative course of transurethral resection of the prostate and progression of prostate cancer. *Urol Int* 1998;60(3):169-174
392. Thomas DJ, Balaji VJ, Coptcoat MJ, Abercrombie GF: Acute urinary retention secondary to carcinoma of the prostate. Is initial channel TURP beneficial? *J R Soc*

Med 1992;85:318-319

393. Hampson SJ, Davies JH, Charig CR, Shearer RJ: LHRH analogues as primary treatment for urinary retention in patients with prostatic carcinoma. *Brit J Urol* 1993;71:583-586
394. Levine ES, Cisek VJ, Muhihill MN, Cohen EL: Role of transurethral resection in dissemination of cancer of prostate. *Urology* 1986;28(3):179-183
395. Stattin P, Bergh A, Karlberg L, Tavalin B, Bomber JE: Long-term outcome of conservative therapy in men presenting with voiding symptoms and prostate cancer. *Eur Urol* 1997;32(4):404-409
396. Gottfried HW, Gnann R, Braendle E, Bachor R, Gschwend JE, Kleinschmidt K: Treatment of high-risk patients with subvesical obstruction from advanced prostatic carcinoma using a thermosensitive mesh stent. *Brit J Urol* 1997;80:623-627
397. Demetriou D, Sebeikat D: Perkutane Nephrostomie bei malignombedingter Ureterobstruktion. *Dtsch med Wschr* 1996;121:1526-1530
398. Pandian SS, Hussey JK, McClinton S: Metallic ureteric stents: early experience. *Brit J Urol* 1998;82:791-797
399. Desportes L, Blanchet P, Benoit G, Lecouturier S, Langlois J, Decaux A, Di Palma M, Richard C, Jardin A: Obstruction ureterale neoplasique: drainage par nephrostomie percutanee ou par sonde double-J *Presse Med* 1995;24:1332-1336
400. 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.
401. Schmidt JD, Doyle J, Larison S: Prostate cryoablation: update 1998. *CA Cancer J Clin*, 1998; 48: 239-253.
402. Miller RJ Jr, Cohen JK, Shuman B, Merlotti LA: Percutaneous, transperineal cryosurgery of the prostate as salvage for post radiation recurrence of adenocarcinoma. *Cancer*, 1996; 77: 1510-1514.
403. Schmidt JD, Parson CL, Casola GF, et al: Transperineal cryoablation for prostate cancer. *J Urol*, 1995; 153: 502A.
404. Teillac P, Boiteux JP, Brausi M, et al: New treatment modalities of prostatic carcinoma. *First International Consultation on Prostate Cancer (Proceedings)*. S.C.I. Ltd, 1997; 357-378.
405. Grampas SA, Miller GJ, Crawford ED: Salvage radical prostatectomy after failed transperineal cryotherapy: histologic findings from prostate whole-mount specimens correlated with intraoperative transrectal ultrasounds images. *Urology*, 1995; 45: 936-941.

406. Salomon CG, Kalbhen CL, Dudiak CM, et al: Prostate carcinoma: transrectal US after cryosurgical ablation. *Radiology*, 1998; 206: 533-538.
407. Connolly JA, Shinohara K, Presti JC Jr, Carroll PR: Prostate-specific antigen after cryosurgical ablation of the prostate. Defining the appropriate response. *Urol Clin North Am*, 1997; 24: 415-420.
408. Porter MP, Ahaghotu CA, Loening SA, See WA: Disease-free and overall survival after cryosurgical monotherapy for clinical stages B and C carcinoma of the prostate: a 20-year follow-up. *J Urol*, 1997; 158: 1466-1469.
409. 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.
410. Koppie TM, Shinohara K, Grossfeld GD, Presti JC and Carroll PR: The efficacy of cryoablation of prostate cancer: the University of California, San Francisco experience. *J Urol*, 1999; 162: 427-432.
411. Long JP, Fallick ML, LaRock DR and William R: Preliminary outcomes following cryosurgical ablation of the prostate in patients with clinically localized prostate carcinoma. *J Urol*, 1998; 159: 477-484.
412. Gould RS: Total cryosurgery of the prostate versus standard cryosurgery versus radical prostatectomy: comparison of early results and the role of transurethral resection in cryosurgery. *J Urol*, 1999; 162 : 1653-1657.
413. Pisters LL, von Eschenbach AC, Scott SM, Swanson DA, Dinney CP, Pettaway CA, Babaian RJ: The efficacy and complications of salvage cryotherapy of the prostate. *J Urol*, 1997; 157:921-925.
414. Pisters LL, Perrotte P, Scott SM, Greene GF, von Eschenbach AC: Patient selection for salvage cryotherapy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol*, 1999; 17: 2514.
415. Perrotte P, Litwin MS, McGuire EJ, Scott SM, von Eschenbach AC and Pisters LL: Quality of life after salvage cryotherapy: the impact of treatment parameters. *J Urol*, 1999; 162: 398-402.
416. Mourariev V, Prochorov G, Konusova V, Simbircev A, Popovitch A: The clinical application of cryoimmunotherapy for advanced prostate cancer. Xth World Congress of Cryosurgery (Proceedings), November 1998; <http://www.cryoforum.org/Urology/vladimir3.html>.
417. Pisters LL, Dinney CP, Pettaway CA, Scott SM, Babaian RJ, von Eschenbach AC, Troncoso P: A feasibility study of cryotherapy followed by radical prostatectomy for locally advanced prostate cancer. *J Urol*, 1999; 161: 509-514.
418. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C and Lasne Y: Local control of prostate

cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*, 1999; 161: 156-162.

419. Foster RS, Bihle R: High intensity focused ultrasound. *Current Opinion in Urology*, 1995; 5: 10-12.
420. Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, Debruyne FM, de la Rosette JJ: High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate*, 1999; 39: 41-46.
421. Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M: Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res*, 1995; 55: 3346-3351.
422. Nativ O, Mor Y, Leibovitch I, Halachmi S, Goldwasser B: Transurethral hyperthermia for relieving obstructive voiding symptoms in 10 patients with hormone refractory prostate cancer. *Isr Med Sci*, 1997; 33: 182-185.
423. Lancaster C, Toi A, Trachtenberg J: Interstitial microwave thermoablation for localized prostate cancer. *Urology*, 1999; 53: 828-831.
424. Zlotta AR, Djavan B, Matos C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, Marberger M, Schulman CC: Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol*, 1998; 81: 265-275.
425. Djavan B, Susani M, Shariat S, Zlotta AR, Silverman DE, Schulman CC, Marberger M: Transperineal radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) of the prostate. *Tech Urol*, 1998; 4: 103-109.
426. McNicholas TA, Thompson A: Laser surgery of the prostate: a review of the current options. <http://www.duj.com/Article/McNicholas/McNicholas.html>
427. Nathan TR, Whitelaw DE, Lees WR et al: Photodynamic therapy (PDT) for prostate cancer: a phase I study in locally recurrent disease after radiotherapy. *J Urol*, 1999; 4: abstract 1315.
428. American Society of Clinical Oncology (ASCO): Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. *J Clin Oncol* 1996 Feb; 14(2): 671-9
429. Penson DE, Litwin MS: Qualità della vita correlata allo stato di salute in pazienti affetti da neoplasia urologica. *AUA Update Series*, vol 3, n.1, gennaio 1999: 9-16
430. Fayers PM, Jones DR: Measuring and analyzing quality of life in cancer clinical trials: a review – *Stat Med* 1983; 2: 429-446
431. Patrick DL, Erickson P: Assessing health related quality of life for clinical decision-

making, in Walker SR, Rosser RM (eds): *Quality of life assessment: Key issues in the 1990s*. Dordrecht, Kluwer Academic Publishers, 1993, chap 19

432. Osoba D: Measuring the effect of cancer on quality of life, in Osoba D (ed): *Effect of Cancer on quality of life*. Boca Raton, CRC Press, 1991, chap 31
433. Sadura A, Pater J, Osoba D et al: Quality of life assessment: patient compliance with questionnaire completion. *J Nat Cancer Inst* 1992; 84: 1023-1026
434. Litwin MS: Measuring health-related quality of life in men with prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1882-1887
435. Patrick DL, Deyo RA: Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989; 27: S2127-S232
436. Zwindermann AH: The measurement of change of quality of life in clinical trials. *Stat Med* 1990; 9: 931-942
437. Olschewsky M, Schumaker M: Statistical analysis of quality of life data in cancer clinical trials. *Stat Med* 1990; 9: 749-763
438. TulskDA: An introduction to test theory. *Oncology* 1990; 4: 43-48
439. Cronbach LJ: Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951; 16: 297-334
440. Messik S: The once and future issues of validity: assessing the meaning and consequences of measurement, in Wainer H, Braun HI (eds): *Test validity*. Hillside, NJ, Lawrence Erlbaum Associates, 1988
441. Moinpour CM, Feigl P, Metch B, et al: Quality of life endpoints in clinical trials: Review and recommendations. *J Nat Cancer Inst* 1989; 81: 485-485
442. Moinpour CM: Quality of life assessment in Southwest Oncology Group trials. *Oncology* 1990; 4: 79-89
443. Ware JE, Sherbourne CD: The MOS 36-item short-form health survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483
444. Joly F, Brune D, Couette JE et al: "Health related quality of life and sequelae in patients treated with brachithery and external beam irradiation for localized prostate cancer" – *Annals of Oncology* 9(7): 751-7, 1998
445. Fossa SD, Aaronson NK, Newling D et al: "Quality of life and treatment of hormone resistant metastatic prostatic cancer" – *Eur J Cancer* 11: 1133-1136, 1990
446. Litwin MS, Shpall AI, Dorey F, Nguyen TH: "Quality of life outcomes in long-term-survivors of advanced prostate cancer" – *American J Clin Oncol* 21(4): 327-32, 1998 Aug

447. Dent OF, Galt E, Chapuis PH et al: "Quality of life in patients undergoing treatment for chronic radiation-induced rectal bleeding" – *British Journal of Surgery*, 85(9): 1251-4, 1998
448. Tefili MV, Gheiler EL, Tiguert R, et al: "Quality of life in patients undergoing salvage procedures for locally recurrent prostate cancer" – *Journal of Surgical Oncology*, 69(3): 156-61, 1998 Nov
449. Jonler M, Nielsen OS, Wolf H: "Urinary symptoms, potency and quality of life in patients with localized prostate cancer followed up with deferred treatment" – *Urology*, 52(6): 1055-62; 1998 Dec
450. Lubeck DP, Litwin MS, Henning JM et al: "Changes in health-related quality of life in the first year after treatment for prostate cancer: results from CaPSURE" – *Urology*, 53(1): 180-6, 1999 Jan
451. Litwin MS, Hays RD, Fink A et al: "Quality of life outcomes in men treated for localized prostate cancer" – *JAMA*, 273: 129-35, 1995
452. Fowler FJ, Barry MJ, Lu-Yao G et al: "Effect of radical prostatectomy for prostate cancer on patient quality of life. Results from a Medicare survey" – *Urology*, 42: 622-9, 1995
453. Kirby R.S., Christmas T.J., Brawer M.: *Il carcinoma della prostata. Terapia*. Mosby Italia, 1999
454. Bono A.V., Rocca Rossetti S., Vercelli M., Berrino F, Verdecchia A.: REICAP – Ricerca Epidemiologica Italiana sul Carcinoma Prostatico. DEPHA TEAM – Milano; 1997.
455. Schiavone D., D'Amico A., Ficarra V., Cicuto S.: Aspetti epidemiologici e demografici dell'invecchiamento della popolazione. *Urologia* Vol. 65 (n° 2): 203-208; 1998
456. Neymark N., Torfs K.: Economics of urinary tract cancers: state of the art. *Eur. Urol.* 31 (Suppl. 1): 72-81; 1997
457. Cain M., Fisher HAG: Androgen deprivation therapy: on methods, timing and cost. *Contemp. Urol.* 4: 79-86; 1992.
458. 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.* 79 (Suppl. 3): 1-32; 1997
459. Goethuys H., Baert L., Van Poppel H., Lieskovsky G., Brady L.W., Petrovich Z.: Treatment of metastatic carcinoma of the prostate. *Am. J. Clin. Oncol.* 20 (1): 40-45; 1997.
460. Rutqvist L.E., Wilking N.: Analogues of LH-RH versus orchiectomy: comparison of economic costs for castration in advanced prostate cancer. *Br. J. Cancer* 65: 927-

929; 1992.

461. Nicol D.L., Heathcote P.S., Kateley G.D., Lloyd S.: Advanced prostate cancer. The role of high priced hormone therapy. *Med. J. Australia* 159 (1): 16-19; 1993
462. Iversen P: Combined androgen blockade in the treatment of advanced prostate cancer. An overview. *Scand. J. Urol. Nephrol.* 31 (3): 249-254; 1997.
463. Fernandez del Moral P, Dijkman G., Debruyne F.M.J., Witjes W.P.J., Kolvenbag G.J.C.M.: Three-month depot of goserelin acetate: clinical efficacy and endocrine profile. *Urology* 48 (6): 894-900; 1997.
464. Ackermann R., Boccon-Gibod L., Kiehl B.: Buserelin 2 month implant (Suprefact Depot) in treatment of advanced prostate cancer. *Gynaecological Endocrinology* 2 (7): 146; 1993.
465. Blom J et al. : Pharmacokinetics endocrine and chemical effects of the LHRH analogue buserelin after subcutaneous implantation of slow release preparations in prostate cancer patients. *Rec. Adv. Urol. Cancer* 49-52; 1990.
466. Goldenberg S.L., Bruchofsky N., Gleave M.E. et al.: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 45 (5): 839- 845; 1995.
467. Mittelman A., Shukla S.K., Murphy G.P.: Extended therapy of stage D carcinoma of the prostate with oral Estracyt. *J. Urol.* 115: 409-412; 1976.
468. Veronesi A. Zattoni F, Frutaci S. et al.: Estramustine (Estracyt) treatment of T3-T4 prostatic carcinoma. *Prostate* 3: 159-164; 1982.
469. McEwan A.J.B., Amyotte G.A., McGowan D.G., MacGillivray J.A., Porter A.T.: A retrospective analysis of the cost effectiveness of treatment with Metastron (89-Sr-chloride) in patients with prostate cancer metastatic to bone. *Nuclear Medicine Communications* 15: 499-504; 1994.
470. Malberg I., Persson U., Ask A., Tennwall J., Abrahamsson P: Economic costs of Strontium-89 and/or external radiotherapy for palliation in hormone refractory metastatic prostate cancer. *J. Urol. AUA Meeting*, 1997.
471. Litwin M.S., Smith R.B., Thind A., Reccius N., Blanco-Yarosh M., deKernion J.B.: Cost-efficient radical prostatectomy with a clinical care path. *J. Urol.* 155: 989-993; 1996.
472. Mushinski M.: Average charges for a radical prostatectomy and a transurethral resection of the prostate (TURP): Geographic variations, 1994. *Oncology* 10 (8): 1162- 1179; 1996.
473. Kramoloswsky E.V., Wood N.L., Rollins K.L., Glasheen W.P., Kinloch Nelson C.M.: The role of the physician in effecting change in hospital charge for radical

prostatectomy. *J. Am. Coll. Surg.* 180 (5): 513-518; 1995

474. Gaylis F.D., Friedel W.E., Armas O.A.: Radical retropubic prostatectomy outcomes at a community hospital. *J. Urol.* 159: 167-171; 1998
475. Koch M.O., Smith J.S., Hodge E.M., Brandell R.A.: Prospective development of a cost efficient programme for radical retropubic prostatectomy. *Urology* 44: 311-318; 1994.
476. Koch M.O., Smith J.A.: Clinical outcomes associated with the implementation of a cost-efficient programme for radical retropubic prostatectomy. *Br. J. Urol.* 76: 28-33; 1995.
477. Ficarra V, Beltrami P, Tontodonati M., Paganelli A.G., Comunale L., Malossini G., Mobilio G.: La prostatectomia radicale: analisi dei costi e del relativo finanziamento. *Urologia Pratica* 1: 35-39; 1997.
478. Associazione Urologi Ospedalieri - III AURO Linee "Il trattamento del carcinoma intraprostatico"; Hoest Marion Roussel; 1999.
479. Racioppi M., Volpe M., Petrone D., Delicato G., Alcini E.: Tariffa DRG e costo reale di una prostatectomia radicale: considerazioni preliminari ad uno studio per il contenimento della spesa. *Arch. Ital. Urol Androl* LXXI 3: 179-183; 1999.
480. Guillonneau B., Cathelineau X., Barret E., Rozet F, Vallancien G. : Laparoscopic radical prostatectomy : technical and early oncological assessment of 40 operations. *Eur. Urol.* 36: 14-20; 1999.
481. Hanks G.E., Dunlap K.: A comparison of the cost of various treatment methods for early cancer of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 12: 1879; 1986
482. Perez C.A., Michalski J., Ballard S., Drzymala R., Kobeissi B.J., Lockett M.A., Wasserman T.H.: Cost benefit of emerging technology in localized carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 39 (4) : 875-883; 1997.
483. Benoit R.M., Miller R., Cohen J.K. : Comparison of hospital costs for radical prostatectomy and cryosurgical ablation of the prostate. *J. Urol.* AUA meeting, 1997.
484. Eccles M, Clapp Z, Grimshaw J, et Al: North of England evidence based guidelines development project: methods of guideline development. *BMJ*, 1996; 312:760-762.
485. Hermanek P, Sobin LH: TNM Classification of Malignant Tumors . UICC International Union Against Cancer.Fourth Edition 1987, Springer Verlag, Berlin.
486. Withmore WF: Natural history and staging of prostatic cancer. *Urol Clin North Am*, 1984; 11:205-220
487. 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: 1119-23.

488. Sadeghi A, Kuisk H, Tran L, et Al. : Urethrography and ischial intertuberosity line in radiation therapy planning for prostate carcinoma .Radiother Oncol.1996;38: 215-22.
489. 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: 1133-8.
490. Schild SE, Wong W. : The role of retrograde urethrography in the planning of prostate cancer radiotherapy. Medical Dosimetry. 1997;22: 83-6.
491. Istituto Superiore di Sanità. Assicurazione di qualità in radioterapia: Proposta di linee-guida in relazione agli aspetti clinici e tecnologici. Rapporti ISTISAN 96/39.
492. Van der Schueren E., Horiot JC, Leunens G.,et Al :Quality Assurance in cancer treatment. Eur J Cancer.1993;29A(2): 172-81.
493. 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.
494. ICRU Report 50 International Commission on Radiation Units . Bethesda, USA 1993.
495. 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): 435-40.
496. Perez CA in Perez, Brady: Principles and practice of radiation oncology Lippincott, 1992. Philadelphia.
497. Scandolaro L., Bossi A., Ostinelli A., et Al. :L'irradiazione esclusiva del carcinoma prostatico clinicamente localizzato: confronto fra diverse tecniche. Radiol Med. 1997;94:82-9.
498. 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: 191-8.
499. UICC. TNM Supplement, 1993. A commentary on uniform use. 1993.

9. APPENDICE

169

9.1. Risultati del questionario

ELENCO QUESTIONARI PERVENUTI

ABBOLITO ANTONINO, OSP. CIVILE FRASCATI
ACUTI ROBERTO, OSP. CIVILE BOLZANO
AMICHETTI MAURIZIO, OSP. CIVILE, RADIOTERAPIA TRENTO
ANONIMO 01
ANONIMO 02
ANONIMO 03
ANONIMO 04
ANONIMO 05
ANONIMO 06
ANONIMO 07
ANONIMO 08
ANONIMO 09
ANONIMO 10
ANONIMO 11
ANONIMO 12
ANONIMO 13
ANONIMO 14
ANONIMO 15
ANONIMO 16
ARAGONA CARLO, OSP. S. MARGHERITA MESSINA
ARMAROLI LUCIANO AZ. OSPEDALIERA ASMN RADIOTER. REGGIO EMILIA
BACCARANI CARLO, OSP. DEGLI INFERMI, RIMINI
BACCHETTA MARIO, OSP. S. ORSOLA, RADIOTERAPIA BOLOGNA
BARBIERI ANTONIO, OSP. CIVILE PARMA
BELMONTE PIERO, OSP. CIVILE PORTOGRUARO (VE)
BELTRAMI PAOLO
BERTE' ROLANDO, OSP. CIVILE GORIZIA
BIANCHI ACHILLE, OSP. CIVILE RHO (MI)
BIANCHI ERNESTINA, OSP. S. ANNA, RADIOTERAPIA COMO
BOCCAFOSCHI CARMELO, OSP. CIVILE ALESSANDRIA
BOLZICCO GIAMPAOLO, RADIOTERAPIA
BORIN DARIO, OSP. CIVILE STRADELLA
BOSSI ALBERTO, OSP. S. ANNA, RADIOTERAPIA COMO
BRACHELENTE TARCISIO, OSP. CIVILE TODI
CAPONERA MAURO, OSP. CIVILE ANAGNI
CASADEI ROMANO, OSP. CIVILE PESARO
CASALE PAOLO, OSP. CIVILE ANAGNI
CASTIGLIONI MIRCO, OSP. CIVILE SARONNO

CATUOGNO COSTANZO, OSP.G.JAZZOLINO VIBOVALENTIA
CAZZANIGA LUIGI, OSP. CIVILE, RADIOTERAPIA COMO
CECCHI MASSIMO, OSP.S.CHIARA PISA
CONTI ANGELO, OSP. CIVILE, ALESSANDRIA
CORSETTI GIORGIO, OSP. CIVILE VELLETRI
CORTELLINI PIETRO, OSP. CIVILE PARMA
COSENTINO DORIAN, OSP. S. ANNA RADIOTERAPIA COMO
CROCE LORENZO. OSP. CIVILE
CUSCUNA' DANIELE, OSP. CIVILE CAMPOBASSO
DAL FIOR SANDRO, OSP. CIVILE, RADIOTERAPIA BELLUNO
DANIELE CARLO. ARCISPEDALE S. ANNA FERRARA
DE CARLI PIERO, IST. REGINA ELENA ROMA
DE LENA MARIO, IST. ONCOLOGICO ONCOLOGIA BARI
DE SIATI MARIO, OSP. BOLDRINI THIENE
DELLI PONTI SANTUCCI UMBERTO, PRES. OSP. USL 12, VENEZIA
DESIDERIO QUINTINO, OSP. CIVILE TERMOLI
DI LALLO ALESSANDRA, OSP. CIVILE CAMPOBASSO
DI PALMA PAOLO, OSP. CIVILE ANAGNI
DI STEFANO CALOGERO, OSP. CIVILE PARMA
DIAMBRIN MAURIZIO, OSP. CIVILE OSIMO (AN)
DIMITRI MAURO, CLINICA DI CHIRURGIA ADDOMINALE ROMA EUR
DIVAN CLAUDIO, OSP.S. PANCRASIO ARCO
DIVISIONE DI UROLOGIA OSP. S. MARIA GORETTI LATINA
DIVISIONE UROLOGIA OSP. S. MARTINO BELLUNO
DIVISIONE UROLOGIA OSP. CIVILE IMOLA
DIVISIONE UROLOGIA OSP. S. CHIARA PISA
FANDELLA ANDREA, OSP. CIVILE TREVISO
FEDELINI PAOLO, OSP. CARDARELLI NAPOLI
FERRETTI STEFANIA, OSP. CIVILE CARPI (MO)
FERRO GIANFRANCO, OSP. CIVILE ADRIA
FRANZOLIN NICOLA, OSP. BOLDRINI THIENE
FURGONI PAOLO, OSP. CIVILE GRAVEDONIA
GABRIELE PIETRO, OSP MAURIZIANO RADIOTERAPIA TORINO
GALDINI ROBERTO, OSP. CIVILE GRAVEDONIA
GIAMBEPPI PIZZI, OSP. CIVILE , RADIOTERAPIA, MESTRE
GIANNINI MASSIMO, AUSL RAVENNA, RADIOTERAPIA RAVENNA
INVERNIZZI SERGIO, AZ. OSPEDALIERA LECCO
LA ROSA PASQUALE, OSP. S. MARGHERITA , MESSINA
LARCHER PIERO, CLINICA IGEA MILANO
LENTINI MASSIMO, OSP. S. CAMILLO ROMA
LEONARDO FRANCESCO, OSP. CIVILE VELLETRI
LEONI SERGIO, OSP. S. MARIA NUOVA REGGIO EMILIA
LEVA GIANCARLO. OSP. CIVILE ALESSANDRIA
LO BIANCO ANTONIO, OSP. VILLA SOFIA PALERMO
LOCATELLI MARIA CRISTINA, ONCOLOGIA MILANO
LOMBARDI R., OSP. CIVILE OSIMO (AN)

LOMBARDO SALVATORE, OSP. CIVILE ALESSANDRIA
MAGNO LORENZO, SPEDALI CIVILI, RADIOTERAPIA BRESCIA
MALIVERNI GIUSEPPE, OSP. MAURIZIANO RADIOTERAPIA TORINO
MANDRESSI ALBERTO, OSP. CIVILE BUSTO ARSIZIO (VA)
MANGIAROTTI BARBARA, OSP. MAGGIORE, MILANO
MARRA LUIGI, OSP. CIVILE ALESSANDRIA
MARROCCU MARIO, OSP. CIVILE CARBONIA (CA)
MARTINI ETTORE, OSP. CIVILE L'AQUILA
MOLON ANGELO, OSP. SACRO CUORE NEGRAR, VERONA
MONTANARI FRANCESCO, OSP. DEGLI INFERMI RIMINI
MORANA FELICE, CASA DI CURA STEFANO VELONA, CATANIA
NACCARATO GIUSEPPE, OSPS. GIUSEPPE MARINO
ODDI NAZZARENO, OSP. CIVILE SAN SEVERINO MARCHE
ORESTANO FAUSTO, CASA DI CURA LATTERI, PALERMO
ORSATTI MARCO, OSP. CIVILE, RADIOTERAPIA SANREMO (IM)
PALMIOTTO FABIO, CASA DI CURA VILLA GIOSE CROTONE
PASTORELLO MAURO, OSP. SACRO CUORE NEGRAR VERONA
PENNISI MICHELE, OSP. COMMIZZANO CATANIA
PERACHINO MASSIMO, OSPS. CORONA PIETRA LIGURE (SV)
PEZZETTA VALDI, OSP. CIVILE TOLMEZZO
POLUZZI MAURIZIO, OSP. SACRO CUORE NEGRAR, VERONA
RAGUSO GIUSEPPE, OSP. CIVILE MARTINA FRANCA (TA)
REGGIANI ALBERTO, OSP. S. ORSOLA BOLOGNA
ROIATI FABIO, OSP. CIVILE ANAGNI
ROMANO ALBERTO, ARCISPEDALE S. ANNA FERRARA
RONDONI MARCELLO, OSP. DELFINO, COLLEFERRO
ROSSI CESOLARI ROBERTO, OSP. S. MARIA NUOVA REGGIO EMILIA
RUOPPOLO MICHELE, OSP. CIVILE ZINGONIA (BG)
SANGUINETI GIUSEPPE, IST. RADIOTERAPIA GENOVA
SANTORO PASQUALE, OSP. CIVILE CAMPOBASSO
SERRETTA VINCENZO, OSP. CIVICO PALERMO
SEVESO MAURO, IST. HUMANITAS ROZZANO (MI)
SIGNOR MARCO, RADIOTERAPIA
SIMONE MAURIZIO, ARCISPEDALE S. ANNA FERRARA
SORRENTINO MICHELANGELO, NAPOLI
SPATAFORA SEBASTIANO, OSP. S. MSRIA NUOVA REGGIO EMILIA
TALLARIGO CARLO, OSP. POLICLINICO VERONA
TASCA ANDREA, OSP. CIVILE VICENZA
TASSI BELARDINO, OSP. S. GIOVANNI ADDOLORATA ROMA
TUCCI GIACOMO, OSP. MURRI, FERMO
TURRIZZIANI MAURIZIO, OSP. CIVILE ANAGNI
VALDAGNI RICCARDO, CASA DI CURA S. PIO X, ONCOLOGIA MILANO
VALLI MARIA, OSP. S. ANNA COMO
VALTORTA ADELIO, OSP. CIVILE, CARATE BRIANZA
VANNINI LUCIANO, OSP. CIVILE BORGO S. LORENZO
VANNUCCHI CARLO, OSP. PELLEGRINI NAPOLI

VASARIO EZIO, UOADU RADIOTERAPIA MOLINETTE TORINO
VECCHIO DANIELE, OSP. SACRO CUORE NEGRAR, VERONA
VIGGIANI FABRIZIO, OSP. CIVILE GROSSETO
VILLA SERGIO, INT.RADIOTERAPIA MILANO
VILLANOVA A., OSP. CIVILE OSIMO (AN)
ZUMBO GIUSEPPE, OSP. GIOVANNI XXIII GIOIA TAURO (RC)

9.2. Risultati della Consensus Conference

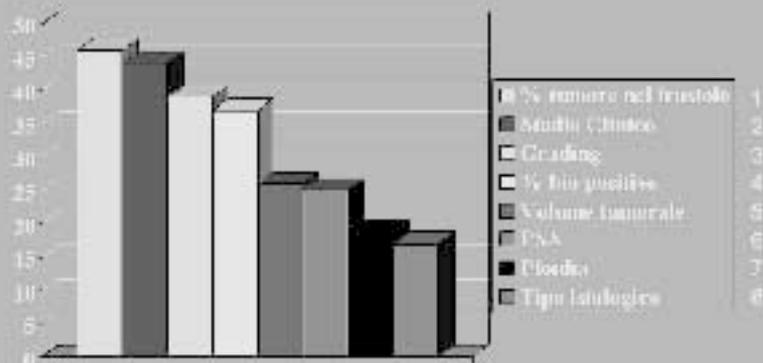
PARTECIPANTI CONSENSUS CONFERENCE
GENOVA, 22 GENNAIO 2000

- 01.ABBOLITO ANTONINO
- 02.ARAGONA CARLO
- 03.AVOGARO (relatore)
- 04.BARESI ALESSANDRO
- 05.BARTOLOTTA GIOVANNI
- 06.BASSI EVANGELISTA
- 07.BERTE' ROLANDO (relatore)
- 08.BOCCAFOSCHI CARMELO
- 09.BOSSI ALBERTO (relatore)
- 10.BRACARDA SERGIO (relatore)
- 11.BRACHELENTE TARCISIO
- 12.BULI PIERFRANCESCO
- 13.CAPONERA MAURO
- 14.CATUOGNO COSTANZO
- 15.CAZZANIGA MARINA (sost. Barni)
- 16.CICALESE VIRGILIO
- 17.COMERI GIANCARLO
- 18.CONTI GIARIO NATALE (relatore)
- 19.CORTESI ENRICO (relatore)
- 20.COZZUPOLI PIETRO
- 21.CRIMI ALDO
- 22.CRISANTI RICCARDO
- 23.CUSCUNA' DANIELE
- 24.D'AGATA GIOVANNI
- 25.D'AMICO ANTONIO (relatore)

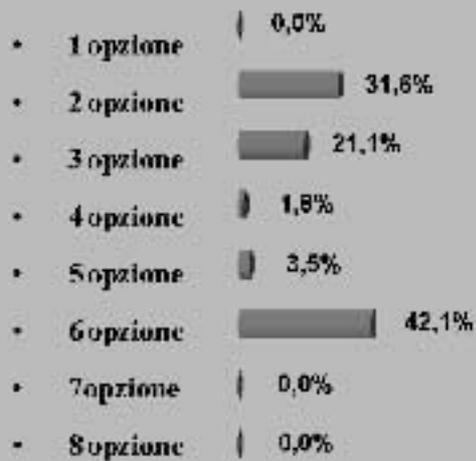
- 26.D'ASCENZO ROBERTO (sost. Valenti)**
- 27.DA POZZO GIAN PAOLO**
- 28.DAL FIOR SANDRO (relatore)**
- 29.DE MARCHI GIULIANO (relatore)**
- 30.DI LALLO ALESSANDRA (relatore)**
- 31.DI TONNO FULVIO**
- 32.DOGLIONI CLAUDIO**
- 33.FANCIULLACCI MARCO**
- 34.FELLIN GIOVANNI**
- 35.FERRARI PAOLO**
- 36.FIACCAVENTO GASPARE**
- 37.FICARRA (relatore)**
- 38.FINI MASSIMO**
- 39.FONTANELLA UMBERTO**
- 40.FRANCESCA FRANCESCO (relatore)**
- 41.FRANZOLIN NICOLA**
- 42.GABRIELE PIETRO**
- 43.GALDINI ROBERTO**
- 44.GALLUCCI MICHELE**
- 45.GARZILLI CRESCENZO**
- 46.GENTILI GIUSEPPE**
- 47.GRAZIOTTI PIERPAOLO (relatore)**
- 48.GUAZZIERI STEFANO (relatore)**
- 49.INNOCENTI MAURIZIO**
- 50.ITALIA CORRADO (sost. Valdagni)**
- 51.LORETO NICOLA**
- 52.LUNGHY FRANCESCO**
- 53.LUZI STEFANO (sost. Cellini)**
- 54.MAFFEZZINI MASSIMO (relatore)**
- 55.MAGRINI STEFANO**
- 56.MANDRESSI ALBERTO (relatore)**
- 57.MASALA ALBERTO**
- 58.MAZZA GIORGIO**
- 59.MIGLIARI ROBERTO (sost. De Angelis)**
- 60.MORELLI EMILIO**
- 61.MUTO GIOVANNI**
- 62.NACCARATO GIUSEPPE**
- 63.ORECCHIA ROBERTO**

- 64.PAPPAGALLO LUIGI**
- 65.PARZIANI SILVESTRO**
- 66.PIZZOCARO GIORGIO**
- 67.PIZZOCARO MARCO (sost. Catanzaro)**
- 68.PRAYER GALETTI TOMMASO (relatore)**
- 69.PUPPO PAOLO (relatore)**
- 70.RIGATTI PATRIZIO**
- 71.RUSSO GIAN ROSARIO**
- 72.SEVERINI GIUSEPPE**
- 73.SILVANI MAURO (sost. Pagani)**
- 74.SIMONE MAURIZIO (sost. Daniele)**
- 75.SPERANDIO PAOLA (relatore)**
- 76.TURRIZIANI MAURIZIO**
- 77.VASARIO EZIO**
- 78.VAVASSORI IVANO**
- 79.VIGGIANI FABRIZIO**
- 80.VILLA SERGIO**
- 81.VILLANOVA ANGELO (sost. Lombardi)**
- 82.ZATTONI FILIBERTO (relatore)**

1.3 Quali sono a Tuo avviso i fattori prognostici legati al tumore?



181



Votanti 62

Su quale base decidi il trattamento di un paziente con CA prostatico avanzato ?

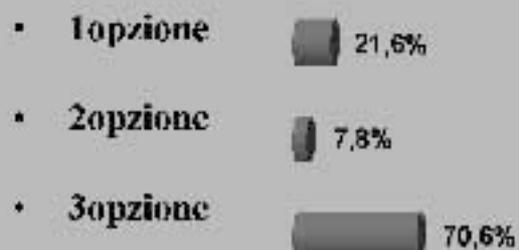
- 1) Lo Stadio Clinico di Malattia
- 2) Le aspettative e/o richieste del Pz.
- 3) Ambedue

2 Cimuzzeri 11165



4 AncoLine

182



Votanti 53

**E ammissibile il Watchfull Waiting
nella malattia in stadio avanzato?**

**1 SI
2 NO**

Estim per cento 2

183

- **1 opzione**  **50,8%**
- **2 opzione**  **49,2%**

Votanti 64

4.1 Quale terapia ormonale di prima linea utilizzi più frequentemente ?

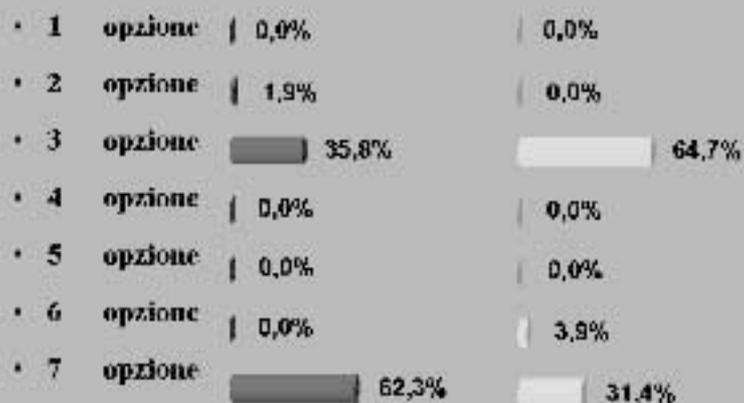
Risposte non valide - 5
Non risponde - 9

| N° | % | Risposta |
|----|------|---|
| 0 | 0 | 1 Estrogeni |
| 1 | 1,7 | 2 Orchiectomia |
| 26 | 22,4 | 3 LHRHa |
| 2 | 1,7 | 4 Monoterapia con ciproterone |
| 0 | 0 | 5 Monoterapia con flutamide |
| 2 | 1,7 | 6 Monoterapia con bicalutamide |
| 70 | 60,3 | 7 Blocco androgenico massimo o totale (LHRHa + Antiandrogeno) |

Lillo 1 - Seconda votazione

4 Anziane

184



Votanti 57

Prima

Votanti 54

Dopo

4.8 Utilizzi nel Pz. Metastatico la monoterapia con antiandrogeno in alternativa alla castrazione ?

Risposte non valide - 0
Non risponde - 16

| N° | % | Risp. |
|----|------|-------|
| 33 | 28,4 | SI |
| 67 | 57,8 | NO |



Di Lillo S -

4 Anzalone

185

- 1 opzione 18,0%
- 2 opzione 82,0%

Votanti 53

5.1 In quali Pz. Con neoplasia prostatica in stadio clinico cT3 è proponibile la prostatectomia radicale?

Risposte non valide - 0
Non risponde - 10

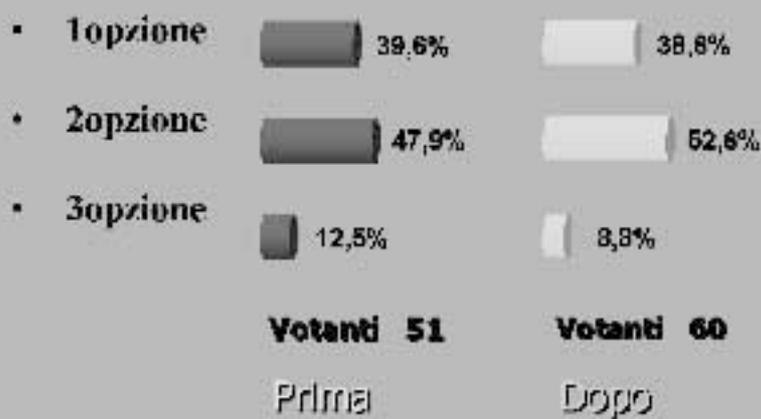
| N° | % | | Risposta |
|----|------|---|---|
| 46 | 39,7 | 1 | Nessuno |
| 41 | 35,3 | 2 | Età ≤ 70 aa, PSA ≤ 20 ng/ml |
| 19 | 16,4 | 3 | Qualsiasi PSA, Condizioni gen e att.di vita buone |



Praver 1 - Seconda votazione

4 Anzalone

186



6.2.3) Includi i linfonodi pelvici nel PTV per la RT del Ca Prost. Localmente avanzato (T3-T4)?

Risposte non valide - 2
Non risponde - 88

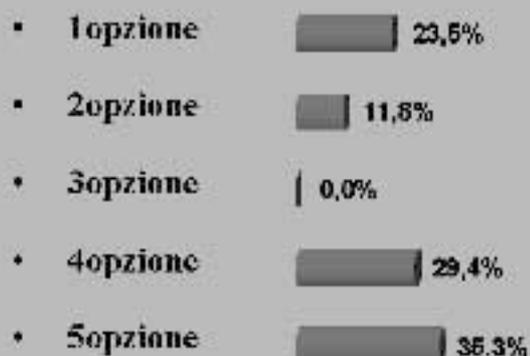
| N° | % | Risposta |
|----|-----|----------------------------|
| 6 | 5,2 | 1 No mai |
| 5 | 4,3 | 2 Sì sempre |
| 0 | 0 | 3 Sì ma solo nel T3 |
| 6 | 4,3 | 4 Sì ma solo negli N+ |
| 10 | 8,6 | 5 Algoritmi da letteratura |



6) Bowi 1 - Seconda votazione

4 Anzalone

187



Votanti 20

6.1.3) Ruolo della brachiterapia nella malattia loc. avanzata (T3-T4)

Risposte non valide - 2
Non risponde - 88

| N° | % | | Risposta |
|----|------|---|--|
| 44 | 37,9 | 1 | Nessuno |
| 13 | 11,2 | 2 | A tutti i Pz. Indistintamente |
| 3 | 2,6 | 3 | Solo nei casi con basso PSA d'esordio |
| 5 | 4,3 | 4 | Solo nei casi a gleason pattern score biop.basso |
| 15 | 12,9 | 5 | Solo con specifica insistenza del Pz. |



7) Boschi I -Seconda votazione

4 Arcadio

188

- 1opzione 70,9%
- 2opzione 3,6%
- 3opzione 5,5%
- 4opzione 9,1%
- 5opzione 10,9%

Votanti 58

Dopo prostatectomia radicale quale consideri essere il fattore prognostico piu' sfavorevole

| | Risposta |
|---|---|
| 1 | Superamento della capsula |
| 2 | Positivita dei margini e/o dell'apice |
| 3 | Invasione delle vescicole seminali |
| 4 | Persistenza del PSA elevato dosato a 1-3 mesi |

8) Conti L Nuova domanda



4 Anzalone

189

- 1 opzione | 0,0%
- 2 opzione | 0,0%
- 3 opzione | 23,4%
- 4 opzione | 76,6%

Votanti 67

In un Ca in stadio pT3a -pN0 M0 con PSA dosabile < 2.5 ng/ml che atteggiamento segui?

| | Risposta |
|---|-------------------------|
| 1 | Solo Follow-Up |
| 2 | Radioterapia adiuvante |
| 3 | Ormonoterapia adiuvante |



8) Conto 2 Nuova domanda

4 Anzalone

190



Votanti 62

In un Ca in stadio pT3b N0 - che atteggiamento segui?

| | Risposta |
|---|--|
| 1 | Solo Follow-Up |
| 2 | Radioterapia adiuvante |
| 3 | Ormonoterapia adiuvante |
| 4 | Radioterapia e Ormonoterapia adiuvante Integrate |

10) Curi 3 Nuova domanda



4 Anzalone

191

- 1 opzione  35,4%
- 2 opzione  23,1%
- 3 opzione  21,5%
- 4 opzione  20,0%

Votanti 68

In caso di invasione dell'apice prostatico in un Pz. pT2 N0 M0 PSA indosabile che atteggiamento segui?

| | Risposta |
|---|-------------------------|
| 1 | Solo Follow-Up |
| 2 | Radioterapia adiuvante |
| 3 | Ormonoterapia adiuvante |

11) Curi 4 Nuova domanda



4 Anzalone

192



Votanti 65

5.3 Secondo te la prostatectomia radicale nella malattia pN+ è?

Risposte non valide - 0
Non risponde - 9

| N° | % | Risposta |
|----|------|---|
| 10 | 8,8 | 1 Utile anche come monoterapia |
| 52 | 44,8 | 2 Non è mai indicata |
| 45 | 38,8 | 3 Utile se associata a blocco androgenico |



12) Trayer 3 - Sicurezza votazione

4 Anzalone

193



5.8) ritieni che il Pz. In stadio clinico D1 siano proponibili per la prostatectomia radicale se?

Risposte non valide - 8
Non risponde - 49

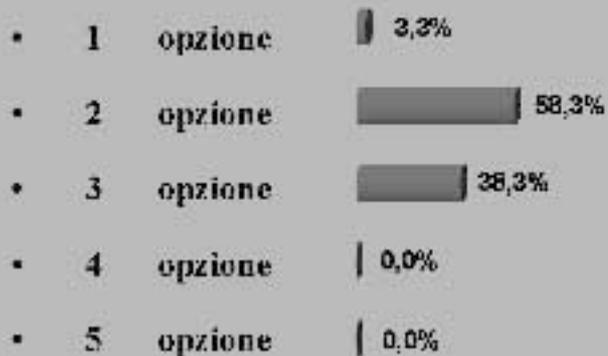
| N° | % | Risposta | 1 V. |
|----|------|--|------|
| 14 | 12,1 | 1 Hanno grading basso | |
| 3 | 2,6 | 2 Sono diploidi | |
| 16 | 12,9 | 3 Hanno PSA <= 20 ng/ml | |
| 27 | 23,3 | 4 Non hanno metastasi massive o bilaterali | |
| | | 5 Mai | |



14) Prager 4 - Seconda votazione

4 Anzalone

194



Votanti 63

6.1.6) Ritieni che vi sia un ruolo per la radioterapia nel tratt. Dei Pz. N+ o pN+?

Risposte non valide - 1
Non risponde - 29

| N° | % | Risposta |
|----|------|--|
| 1 | 0,9 | 1 Si, sempre e come unica terapia |
| 42 | 36,2 | 2 Si ma solo in associazione a ormonoterapia |
| 10 | 8,5 | 3 No mai un nessun caso |
| 33 | 28,4 | 4 Sono Pz. Che candido a sola ormonoterapia |



15) Dusci - Seconda votazione

4 Anzalone

195

- 1 opzione 4,8%
- 2 opzione 41,3%
- 3 opzione 22,2%
- 4 opzione 31,7%

Votanti 65

6.2.2) Quale criterio utilizzi per definire una ripresa biochimica dopo RT radicale?

Risposte non valide - 2
Non risponde - 88

| | Risposta |
|---|--|
| 1 | PSA Nadir > 1 ng/ml |
| 2 | Criteri fissati dall'ASTRO guidelines (1998) |
| 3 | 2 innalz. Consecutivi del PSA |
| 4 | Non utilizzo la ripresa biochimica dopo RT |



16) Prover - Bussè (votazione unica)

4 Anzalone

196

- 1 opzione 17,7%
- 2 opzione 38,7%
- 3 opzione 41,9%
- 4 opzione 1,6%

Votanti 66

6.1.2) In caso di sola ripresa biochimica dopo RT radicale

Risposte non valide - 12
Non risponde - 28

| | Risposta |
|---|---|
| 1 | Propongo subito ormonoterapia |
| 2 | Attendo la rip.clin.(loc. o a Dist.) prima di tratt. Attivo |
| 3 | Val. la cinetica dell'innalzamento del PSA prima di trat.attivo |
| 4 | Non utilizzi la ripresa biochimica dopo RT |



L7) - Praver - Bovi votazione unica

4 Anzalone

197

- 1 opzione 1,9%
- 2 opzione 22,2%
- 3 opzione 72,2%
- 4 opzione 3,7%

Votanti 56

10.1 Ritieni giustificata l'utilizzazione terapeutica di metodiche alternative (Crioterapia, HIFU, Ipertermia, Laser, etc.) ?

Risposte non valide - 0

Non risponde - 9

| N° | % | | Risposta |
|----|------|---|----------|
| 15 | 12,9 | 1 | Si |
| 68 | 58,6 | 2 | No |
| 24 | 20,7 | 3 | Non so |



16) Derté 1 - Seconda votazione

4 Anzalone

198

- 1opzione 24,5%
- 2opzione 65,1%
- 3opzione 20,4%

Votanti 50

