

AURO.it

**Associazione Urologi Italiani
Association of Italian Urologists**

10^a AUROLINE

**Linee Guida su
CARCINOMA PROSTATICO:
DIAGNOSI, STADIAZIONE E
TERAPIA**

*Guidelines on
PROSTATE CANCER:
diagnosis, staging and therapy*

2008

A cura di:

Bardari Franco	<i>(Torino)</i>
Campa Tiziana	<i>(Milano)</i>
Casarico Antonio	<i>(Genova)</i>
Conti Giario Coordinatore	<i>(Como)</i>
Donegani Simona	<i>(Milano)</i>
Falsaperla Mario	<i>(Catania)</i>
Fellin Gianni	<i>(Trento)</i>
Francesco Francesca	<i>(Pisa)</i>
Gozzi Gino	<i>(Como)</i>
Magli Alessandro	<i>(Udine)</i>
Messina Caterina	<i>(Bergamo)</i>
Mussari Salvatore	<i>(Trento)</i>
Nicolai Nicola	<i>(Milano)</i>
Nigrisoli Evandro	<i>(Reggio Emilia)</i>
Niro Ciro	<i>(San Severo)</i>
Ortega Cinzia	<i>(Torino)</i>
Pappagallo G. Luigi	<i>(Noale)</i>
Perachino Massimo	<i>(Casale Monferrato)</i>
Peroni Roberto	<i>(Como)</i>
Piazza Raffaella	<i>(Como)</i>
Pigni Alessandra	<i>(Milano)</i>
Pomara Giorgio	<i>(Pisa)</i>
Quaglia Alberto	<i>(Genova)</i>
Ripamonti Carla	<i>(Milano)</i>
Scattoni Vincenzo	<i>(Milano)</i>
Spagni Matteo	<i>(Reggio Emilia)</i>
Spatafora Sebastiano	<i>(Piacenza)</i>
Spatuzzi Andrea	<i>(Milano)</i>
Valdagni Riccardo	<i>(Milano)</i>
Vavassori Vittorio	<i>(Varese)</i>
Villa Sergio	<i>(Milano)</i>

Revisori:

Arcangeli Giorgio, radioterapista	<i>(Roma)</i>
Boccardo Francesco, oncologo	<i>(Genova)</i>
Cortesi Enrico, oncologo	<i>(Roma)</i>
Cosentino Dorian, radioterapista	<i>(Como)</i>
Mandressi Alberto, urologo	<i>(Castellanza -VA)</i>
Montironi Rodolfo, patologo	<i>(Ancona)</i>
Tubaro Andrea, urologo	<i>(Roma)</i>

PRESENTAZIONE

Presentare la 10^a Linea Guida dell'Associazione Urologi Italiani (10^{ma} AUROline) sul Carcinoma della Prostata non è solo un onore ma rappresenta l'ennesimo punto di orgoglio e di compiacimento per aver assistito negli ultimi 11 anni alla realizzazione di un tal numero di linee guida che nessun'altra Società Scientifica nazionale può vantare.

La prima linea guida per il carcinoma prostatico fu pubblicata da AURO 10 anni fa come strumento finalizzato a produrre raccomandazioni di comportamento clinico, attraverso un processo sistematico di revisione della letteratura, per aiutare medici e pazienti a decidere le modalità di assistenza più appropriate ed efficaci in specifiche circostanze cliniche (vedi presentazione di Mandressi alla linea guida sul carcinoma della prostata, AURO 1998).

Dieci anni dopo questa nuova linea guida, pur rimanendo inalterata nella finalità, si è aggiornata non solo nei contenuti, arricchendosi della consultazione di circa 30000 voci bibliografiche, ma si è evoluta anche nella metodologia, con la graduazione delle qualità delle prove (livelli di evidenza) e con l'adozione della forza delle raccomandazioni.

La Commissione multidisciplinare che ha svolto questa ennesima auroline è costituita da urologi, radioterapisti, oncologi medici, radiologi, psicologi, medici di medicina generale, epidemiologi, metodologi clinici che si sono attenuti al rigoroso percorso metodologico: partendo da quanto disegnato dalla FISM più di 10 anni fa fino all'attuale Piano Nazionale delle Linee Guida, attraverso quanto sistematizzato dal CeVEAS, dalle regole delle Evidence Based Guidelines redatto dall'Università di York ed alla checklist della "Conference on Guidelines Standardization". A tutti coloro i quali hanno partecipato alla costruzione di questa Linea Guida rivolgo un caloroso ringraziamento per essere riusciti a realizzare con meticoloso lavoro uno strumento maneggevole e di rapida consultazione.

Il carcinoma della prostata è la neoplasia più frequente in Europa dopo il tumore polmonare, purtuttavia sussistono numerose controversie, dall'opportunità di uno screening sino alle alternative terapeutiche in molti stadi della malattia. Forse anche per questa ragione, negli ultimi anni sono state prodotte numerose linee guida da parte di agenzie regionali, IRCCS, aziende ospedaliere e società professionali talvolta più con intento regolatorio che educativo-culturale.

Ben venga dunque questa linea guida prodotta da AURO.it esclusivamente e correttamente con la finalità di supportare la pratica clinica con strumenti rigorosamente scientifici.

Un sincero ringraziamento alla ditta Ipsen che ne ha consentito la pubblicazione ed alla Sanofi Aventis che ha contribuito alla realizzazione della Consensus Conference.

Buona consultazione a tutti!

Il Presidente AURO.it
Giovanni Muto

INDICE

1. - Introduzione	1
1.1. Perché una linea guida sul carcinoma della prostata (CaP)	3
1.1.1. Scopo della Linea Guida	
1.2. Epidemiologia descrittiva	4
1.2.1. Le dimensioni del problema	4
1.2.2. La diffusione a livello mondiale	6
1.2.3. La diffusione a livello europeo	7
1.2.4. La diffusione in Italia	7
1.2.5. Gli andamenti temporali della mortalità in Europa	11
1.2.6. Gli andamenti temporali della mortalità in Europa	12
1.2.7. Bibliografia	12
1.3. Applicabilità	14
1.1.1. Popolazione “bersaglio	14
1.1.2. Utilizzatori	15
1.1.3. Durata di validità	15
1.4. Scelta della Metodologia	16
1.2.1. Struttura del report	17
1.5. Dichiarazione di conflitto di interesse	18
2. Metodologia	21
2.1. Introduzione	23
2.2. Summary of the methodology (English version)	23
2.3. Scelta della Commissione	25
2.4. Metodo utilizzato per la ricerca e l'analisi delle evidenze scientifiche	25
2.4.1. Strategia della ricerca della Letteratura	25
2.4.2. Selezione dei lavori	26
2.4.2.1. Diagramma di Selezione	26
2.4.3. Quality assessment, estrazione e sintesi dei dati	26
2.5. Graduazione (Grading) delle Raccomandazioni	27
2.6. Indagine sulla pratica clinica corrente: il questionario	28
2.7. Consensus conference	30
2.8. Revisioni del testo	30
2.9. Bibliografia	31
3a. Sintesi delle Evidenze Scientifiche e Raccomandazioni	33
3b. Scientific Evidences and Recommendations (English version)	59
4. La Malattia Carcinoma della Prostata	83
4.1. Definizione di CaP e caratteristiche anatomo-patologiche	85
4.1.1. Bibliografia	85
4.2. Epidemiologia analitica	86

4.2.1. Possibili fattori di modificazione del rischio	86
4.2.2. Fattori genetici	86
4.2.3. Fattori dietetici	86
4.2.4. Ormoni	87
4.2.5. Obesità e attività fisica	88
4.2.6. Attività sessuale, malattie sessualmente trasmesse e prostatite	88
4.2.7. Fattori di rischio occupazionali	88
4.2.8. Altri determinanti del rischio	88
4.2.9. Bibliografia	89
4.3. Il problema dello screening	91
4.3.1. Analisi della letteratura	91
4.3.2. Sintesi e Raccomandazioni	93
4.3.3. Bibliografia	94
5. Diagnosi e stadiazione	97
5.1 Anamnesi	99
5.1.1. Familiarità	99
5.1.2. Stile di vita	99
5.1.3. Sintesi e raccomandazioni	100
5.1.4. Valutazione dei Sintomi	100
5.1.5. Sintesi e raccomandazioni	101
5.2. Esame Obiettivo	101
5.2.1. Esame obiettivo generale	101
5.2.2. Esplorazione rettale	101
5.2.3. Sintesi e raccomandazioni	103
5.3. Bibliografia	103
5.4. Il PSA e i suoi derivati	105
5.4.1. Forme molecolari del PSA	105
5.4.1.1. Introduzione	105
5.4.1.2. Metodi e analisi della ricerca	105
5.4.1.3. PSA libero e rapporto libero/totale (F/T)	106
5.4.1.4. Fattori confondenti nell'interpretazione del rapporto F/T	108
5.4.1.5. PSA complessato	110
5.4.1.6. Sintesi	111
5.4.1.7. Bibliografia	112
5.4.2. PSA correlato al volume prostatico (PSA density)	115
5.4.2.1. PSA density (PSA-D)	115
5.4.2.2. PSA density della zona di transizione (PSATZ)	119
5.4.2.3. Sintesi	120
5.4.2.4. Bibliografia	120
5.4.3. PSA correlato all'evoluzione nel tempo (PSA velocity)	123
5.4.3.1. PSA velocity	123
5.4.3.2. Sintesi	134
5.4.3.3. Bibliografia	134
5.5. La biopsia prostatica (quando e come eseguirla)	137
5.5.1. Premessa	137
5.5.2. Quando eseguire la biopsia	137

5.5.3. Preparazione del paziente e anestesia	138
5.5.4. Vie d'accesso	140
5.5.5. Numero e sedi dei prelievi	141
5.5.6. Rebiopsia dopo prima biopsia negativa	142
5.5.7. Rebiopsia dopo radioterapia	142
5.5.8. Rebiopsia dopo chirurgia	143
5.5.9. Raccomandazioni	143
5.5.10. Bibliografia	144
5.6. La valutazione anatomo-patologica (l'angolo del patologo)	149
5.6.1. Invio e processazione	149
5.6.2. Le competenze del patologo	150
5.6.3. Refertazione	150
5.6.3.1. Tipologia della lesione	150
5.6.3.2. Gleason score	151
5.6.3.3. Refertazione e Gleason	151
5.6.3.4. Quantità della neoplasia	152
5.6.3.5. Localizzazione della neoplasia	152
5.6.3.6. Invasione perineurale	153
5.6.3.7. PIN e ASAP	153
5.6.4. Il ruolo dell'immunoistochimica	154
5.6.5. La prostatectomia radicale	155
5.6.5.1. Descrizione	155
5.6.5.2. Campionamento	156
5.6.5.3. Estensione extraprostatica	157
5.6.5.4. Infiltrazione delle vescichette seminali	157
5.6.5.5. Stato dei margini di resezione	157
5.6.5.6. Score di Gleason	158
5.6.5.7. Volume tumorale	159
5.6.5.8. Invasione vascolare	159
5.6.5.9. Linfonodi	159
5.6.5.10. Utilizzo dell'esame intraoperatorio	160
5.6.6. Sintesi e raccomandazioni	161
5.6.7. Bibliografia	163
5.7 Il ruolo dell'imaging nella diagnosi, stadiazione e follow up	176
5.7.1. Introduzione	176
5.7.2. Identificazione del carcinoma e definizione della sede	176
5.7.2.1. Ecografia ed eco-color doppler	176
5.7.2.2. Tomografia computerizzata	177
5.7.2.3. Risonanza magnetica	178
5.7.3. Stadiazione e follow-up	178
5.7.3.1. Tomografia computerizzata	178
5.7.3.2. Risonanza magnetica	180
5.7.3.3. Spettroscopia RMN	183
5.7.3.4. Diffusione RMN	186
5.7.4. Valutazione della sospetta recidiva locale: apporto di TC e RMN	186
5.7.5. Sintesi e raccomandazioni	182
5.7.6. Bibliografia	188

5.8. Stadiazione	192
5.8.1. PSA	192
5.8.2. Esplorazione rettale	192
5.8.3. Diagnostica per immagini	192
5.8.3.1. Ecografia trans rettale	192
5.8.3.2. Radiologia convenzionale	192
5.8.3.3. CT e RMN	193
5.8.3.4. Valutazione linfonodale	193
5.8.3.5. Scintigrafia ossea	193
5.8.4. Nomogrammi	194
5.8.5. Markers	195
5.8.6. Sintesi e raccomandazioni	195
5.8.7. Bibliografia	195
5.9. Fattori prognostici e classi di rischio	199
5.9.1. Fattori prognostici	199
5.9.2. Classi di rischio	201
5.9.3. Sintesi e raccomandazioni	201
5.9.4. Bibliografia	202
6. Terapia	203
6.1. Chemioprevenzione	205
6.1.1. Introduzione	205
6.1.2. Analisi delle evidenze della letteratura	206
6.1.3. Nutrienti e vitamine	208
6.1.3.1. Complessi di micronutrienti	208
6.1.3.2. Selenio	208
6.1.3.3. Licopene	209
6.1.3.4. Vitamina E	209
6.1.3.5. Beta-carotene	210
6.1.3.6. Vitamina D e calcio	210
6.1.3.7. Soia	212
6.1.3.8. Té verde	212
6.1.4. Farmaci	212
6.1.4.1. Antiandrogeni	212
6.1.4.2. FANS	214
6.1.4.3. Altri farmaci	215
6.1.5. Sintesi e raccomandazioni	215
6.1.6. Bibliografia	216
6.2 Strategie osservazionali	221
6.2.1. Analisi delle evidenze della letteratura	221
6.2.2. Sintesi e raccomandazioni	223
6.2.3. Bibliografia	224
6.3 Terapia Medica	226
6.3.1. Terapia medica di prima linea	225
6.3.1.1. Quesito 1: trattamento iniziale standard ?	226
6.3.1.2. Quesito 2: Antiandrogeni vs blocco?	227
6.3.1.3. Quesito 3: MAB/CAB vs blocco?	228

6.3.1.4. Quesito 4: terapia immediata vs differita?	228
6.3.1.5. Quesito 5: terapia intermittente vs continua	229
6.3.1.6. Sintesi e raccomandazioni	230
6.3.1.7. Bibliografia	231
6.3.2. La sindrome metabolica	232
6.3.2.1. Analisi della letteratura	232
6.3.2.2. Sintesi e Raccomandazioni	234
6.3.2.3. Bibliografia	235
6.3.3. Progressione di malattia durante la terapia ormonale e Terapia ormonale di seconda linea	236
6.3.3.1. Antiandrogen withdrawal syndrome	237
6.3.3.2. Antiandrogeni	238
6.3.3.3. Progestinici	239
6.3.3.4. Inibitori della sintesi surrenalica di androgeni	239
6.3.3.5. Estrogeni	240
6.3.3.6. Liarozolo	240
6.3.3.7. Considerazioni conclusive	240
6.3.3.8. Il mantenimento della deprivazione androgenica	241
6.3.3.9. Sintesi e raccomandazioni	241
6.3.3.10. Bibliografia	242
6.3.4. Terapia medica non ormonale del CAP ormonorefrattario	246
6.3.4.1. Estramustina	247
6.3.4.2. Mitoxantrone	247
6.3.4.3. Taxani	248
6.3.4.4. Chemioterapia nei pazienti anziani	250
6.3.4.5. Chemioterapia di seconda linea	250
6.3.4.6. Vinorelbina	251
6.3.4.7. Nuovi farmaci	251
6.3.4.8. Target therapy	252
6.3.4.9. Vaccinoterapia	253
6.3.4.10. Induttori dell'Apoptosi	253
6.3.4.11. Conclusioni	254
6.3.4.12. Sintesi e raccomandazioni	254
6.3.4.13. Bibliografia	255
6.3.5. Gestione delle problematiche ossee	257
6.3.5.1. Osteoporosi da deprivazione androgenica	257
6.3.5.2. Metastasi ossee da carcinoma prostatico	259
6.3.5.3. Bisfosfonati	259
6.3.5.4. Sintesi e raccomandazioni	261
6.3.5.5. Bibliografia	262
6.4. Terapia di supporto	265
6.4.1. Trattamento farmacologico analgesico	265
6.4.2. Ruolo dei bisfosfonati nel dolore da metastasi ossee	267
6.4.3. Ruolo dei radiosistopi nel dolore da metastasi ossee	268
6.4.4. Ruolo della radioterapia nel dolore da metastasi ossee	270
6.4.5. Sintesi e raccomandazioni	271
6.4.6. Bibliografia	272

6.4.7. Allegati	282
6.5. Terapia Chirurgica	287
6.5.1. Introduzione	287
6.5.2. Indicazioni all'intervento	287
6.5.3. Prostatectomia radicale retro pubica	288
6.5.4. Complicanze: intraoperatorie, precoci e tardive	289
6.5.5. Disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale	290
6.5.6. Incontinenza dopo prostatectomia radicale	291
6.5.7. Sopravvivenza libera da malattia	294
6.5.8. Rimozione del catetere vescicale	296
6.5.9. Pazienti candidabili all'intervento	296
6.5.10. Linfadenectomia	297
6.5.11. Prostatectomia radicale perineale	298
6.5.12. Prostatectomia radicale robotica e laparoscopica	300
6.5.13. Sintesi e raccomandazioni	303
6.5.14. Bibliografia	304
6.5.15. Radioterapia adiuvante	315
6.5.15.1. Sintesi e raccomandazioni	316
6.5.15.2. Bibliografia	316
6.6. Radioterapia a fasci esterni	318
6.6.1. Introduzione	318
6.6.2. Efficacia della RTE	318
6.6.3. Selezione dei pazienti	318
6.6.3.1. Fattori prognostici correlati al paziente	319
6.6.3.2. Fattori prognostici correlati alla neoplasia	320
6.6.3.3. Fattori prognostici correlati con le caratteristiche tecniche di esecuzione della RTE	320
6.6.3.4. Ruolo delle tecniche e dei frazionamenti non convenzionali	327
6.6.4. Associazioni con la RTE	330
6.6.4.1. RTE + terapia ormonale	330
6.6.4.2. RTE + chemioterapia	334
6.6.5. Tossicità della RTE	335
6.6.5.1. Tossicità al distretto gastroenterico	335
6.6.5.2. Tossicità al distretto genito-urinario	337
6.6.5.3. Disfunzione erettile	337
6.6.6. Qualità di vita e RTE	342
6.6.7. Sintesi e raccomandazioni	343
6.6.8. Bibliografia	346
6.7. Brachiterapia	360
6.7.1. Selezione dei pazienti	360
6.7.2. Trattamento	361
6.7.3. Follow-up	362
6.7.4. Impianto temporaneo	363
6.7.5. Sintesi e raccomandazioni	363
6.7.6. Bibliografia	364
6.8. Altre opzioni terapeutiche	370
6.8.1. Crioterapia	370
6.8.1.1. Indicazioni	370

6.8.1.2. Controindicazioni	372
6.8.1.3. Risultati del trattamento di prima linea	372
6.8.1.4. Risultati del trattamento di salvataggio	372
6.8.1.5. Complicanze	373
6.8.1.6. Valutazione del QoL	374
6.8.2. HIFU	374
6.8.2.1. Indicazioni	375
6.8.2.2. Risultati del trattamento di prima linea	375
6.8.2.3. Risultati del trattamento di salvataggio	376
6.8.2.4. Complicanze	376
6.8.3. RITA	377
6.8.4. Micro-onde interstiziali	377
6.8.5. Sintesi e raccomandazioni	377
6.8.6. Bibliografia	379
6.9. Definizione e diagnosi della ripresa di malattia dopo trattamento locale con intento radicale	384
6.9.1. Premessa	384
6.9.2. Definizione di fallimento e diagnosi della sede di recidiva dopo prostatectomia radicale	384
6.9.3. Definizione di fallimento e diagnosi della sede di recidiva dopo radioterapia	387
6.9.4. PSA doubling time	387
6.9.5. Raccomandazioni	388
6.9.6. Bibliografia	389
6.9.7. Radioterapia di salvataggio	393
6.9.7.1. Sintesi e raccomandazioni	394
6.9.7.2. Bibliografia	394
7. Riabilitazione andrologica	397
7.1. Introduzione	399
7.2. sistemi di valutazione della funzione sessuale	400
7.3. la disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale	401
7.4. dati della letteratura	403
7.5. eziologia della DE dopo prostatectomia radicale	407
7.5.1. le arterie pudende accessorie	409
7.5.2. il danno da mancata erezione	410
7.6. prevenzione e terapia della disfunzione erettile dopo PR	411
7.6.1. selezione e preparazione dei pazienti	414
7.6.2. prevenzione intraoperatoria	412
7.6.2.1. tecnica nerve sparing	412
7.6.2.2. utilizzo di fonti di energia	412
7.6.2.3. risparmio delle arterie pudende accessorie	413
7.6.2.4. il risparmio di una vescicola seminale	413
7.6.2.5. stimolazione intraoperatoria dei nervi	413
7.6.2.6. uso intraoperatorio di corticosteroidi	414
7.6.3. terapia intraoperatoria	414
7.6.4. profilassi e terapia postoperatoria	416

7.6.4.1. prognosi	416
7.6.4.2. terapia corticosteroidea postoperatoria	416
7.6.4.3. terapia con inibitori delle fosfodieterasi tipo n5 (PDE5i)	416
7.6.4.4. iniezioni intracavernose	419
7.6.4.5. PGE1 intrauretrale	421
7.6.4.6. Vacuum device	421
7.6.5. Trattamento multifasico	422
7.6.6. Protesi peniene	422
7.6.7. Riabilitazione	423
7.6.8. Sintesi e raccomandazioni	424
7.6.9. Bibliografia	426
8. L'intervento psicologico nella neoplasia prostatica	437
8.1 Premessa metodologica	439
8.2 Comorbidità psichiche correlate alla esperienza di diagnosi di neoplasia prostatica	439
8.2.1. Sintesi	440
8.2.2. Bibliografia	441
8.3 Comorbidità psichiche correlate ai trattamenti medico-specialistici per la cura della neoplasia prostatica	442
8.3.1. Aspetti intrapsichici	444
8.3.2. Aspetti di coppia	445
8.3.3. Sintesi	446
8.3.4. Bibliografia	446
8.4. Strumenti di rilevazione delle comorbidità psichiche	451
8.4.1 Premessa	451
8.4.2 Strumenti di rilevazione delle comorbidità psichiche	451
8.4.3 Sintesi	451
8.4.4 Bibliografia	452
8.5 Trattamenti psicologici finalizzati ad affrontare le comorbidità psichiche correlate alla diagnosi oncologica	453
8.5.1 Premessa	453
8.5.2 Counseling psicologico	453
8.5.3 Gruppi di supporto	454
8.5.4 Riabilitazione sessuale	454
8.5.5 Sintesi	455
8.5.6 Bibliografia	456
8.6 Strumenti di rilevazione delle comorbidità psicologiche	459
8.6.1 Premessa	459
8.6.2 I risultati relativi ai setting specifici di cura psicologica.	460
8.6.3 I risultati relativi agli strumenti psicodiagnostici	462
8.7. Decision making	464
8.7.1. Evidenze della letteratura	464
8.7.2. Sintesi e Raccomandazioni	465
8.7.3. Bibliografia	465
8.8. Il questionario della consensus conference	468

9. Appendici	471
9.1. Commissione della Linea Guida	472
9.2. Protocollo delle Review	474
9.3. Quesiti Scientifici delle Review, Sfaccettature dei quesiti, Parole Chiave	476
9.4. Diagramma di Selezione dei lavori scientifici	488
9.5. Questionario	489
9.6. Consensus Conference	512

GUIDA ALLA LETTURA DEL TESTO

In queste linee guida sono presenti capitoli e paragrafi in lingua inglese: **i titoli di questi sono contraddistinti dal carattere blu**. I riferimenti a detti capitoli o paragrafi *sono in corsivo di colore blu*.

In this guideline some basic chapters and paragraphs are translated in English, whose titles and headers are printed in blue. Words or sentences referring to those chapters are also printed in blue italics.

FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

In parentesi quadra [] sono citate con un numero le voci bibliografiche. La numerazione rimanda al capoverso “Bibliografia” di ciascun capitolo o di ciascuna sezione di capitolo. Accanto alla citazione bibliografica è segnalato il livello di prova/evidenza. Es: (LdP IV).

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



1. Introduzione

1.1. Perché una linea guida sul carcinoma della prostata (CaP)

La patologie prostatiche, e in particolar modo il carcinoma della prostata sono tra le malattie più frequenti nel maschio di età superiore ai 50 anni e il loro impatto sullo stato di salute è molto rilevante come verrà esplicitato nel capitolo 1.2, di conseguenza la necessità di razionalizzare la gestione dei pazienti è molto forte

1.1.1. Scopo delle linee guida

Di fronte ad un prevedibile forte aumento di richiesta di salute e di qualità di vita dei pazienti con carcinoma della prostata, le risorse economiche impegnate per questa patologia non potranno aumentare di pari passo. Sarà pertanto necessario un accurato “governo clinico” che non può prescindere dalle evidenze scientifiche per poter fare processi di “audit” e di “clinical effectiveness” che sono alla base del “continuing quality improvement”. Le linee guida (LG) rispondono a questa richiesta di analisi delle evidenze scientifiche. Bisogna sottolineare però che esse non hanno una unica e ben definita

Scopo della Linea Guida

La funzione di questa Linea Guida è Culturale/Educativa.

Sono state redatte con l'obiettivo di essere uno strumento per:

- 1. aiutare il medico e il paziente nei processi di decision-making riguardanti il carcinoma prostatico**
- 2. essere utilizzato dagli organismi deputati ad implementare i processi di miglioramento continuo della qualità delle prestazioni.**

tipologia. Possono essere diverse a secondo di chi le produce (Società Scientifiche o Professionali; comitati costituiti dalle Aziende Ospedaliere o Sanitarie Locali; Agenzie regionali o nazionali di sanità pubblica etc) e/o a secondo dello scopo per cui sono promulgate, che può variare da un intento culturale/educativo ad uno regolatorio. [24]

Le presenti LG sono prodotte da una società scientifica urologica a carattere nazionale, l'AURO.it (statuto e "mission" possono essere consultati al sito www.auro.it) grazie alla collaborazione di una associazione di medici di medicina generale (Associazione Italiana Medici di Famiglia, AIMEF, www.aimef.org), del Centro per la Valutazione dell'Efficacia dell'Assistenza Sanitaria (CeVEAS, www.ceveas.it) e di una commissione multidisciplinare comprendente urologi, radioterapisti, oncologi medici, psicologi, radiologi, medici di medicina generale, epidemiologi e metodologi clinici (*VEDI APPENDICE 10.1*). In considerazione di queste caratteristiche il loro scopo è principalmente quello di avere una funzione culturale/educativa. La commissione all'inizio dei lavori si è data l'obiettivo di produrre un documento che possa: a) aiutare il medico e il paziente nel processo di decision-making nei vari passaggi diagnostici e terapeutici che riguardano il carcinoma della prostata b) essere utilizzato dagli organismi deputati ad implementare i processi di "miglioramento continuo della qualità delle prestazioni" (continuing quality improvement).

In conformità di quanto enunciato dal Piano Nazionale per le Linee Guida, non è intenzione pertanto di questa pubblicazione essere uno strumento "regolatorio", né definire degli standard o dei rigidi protocolli per percorsi diagnostico-terapeutici. [24]

1.2. Epidemiologia descrittiva

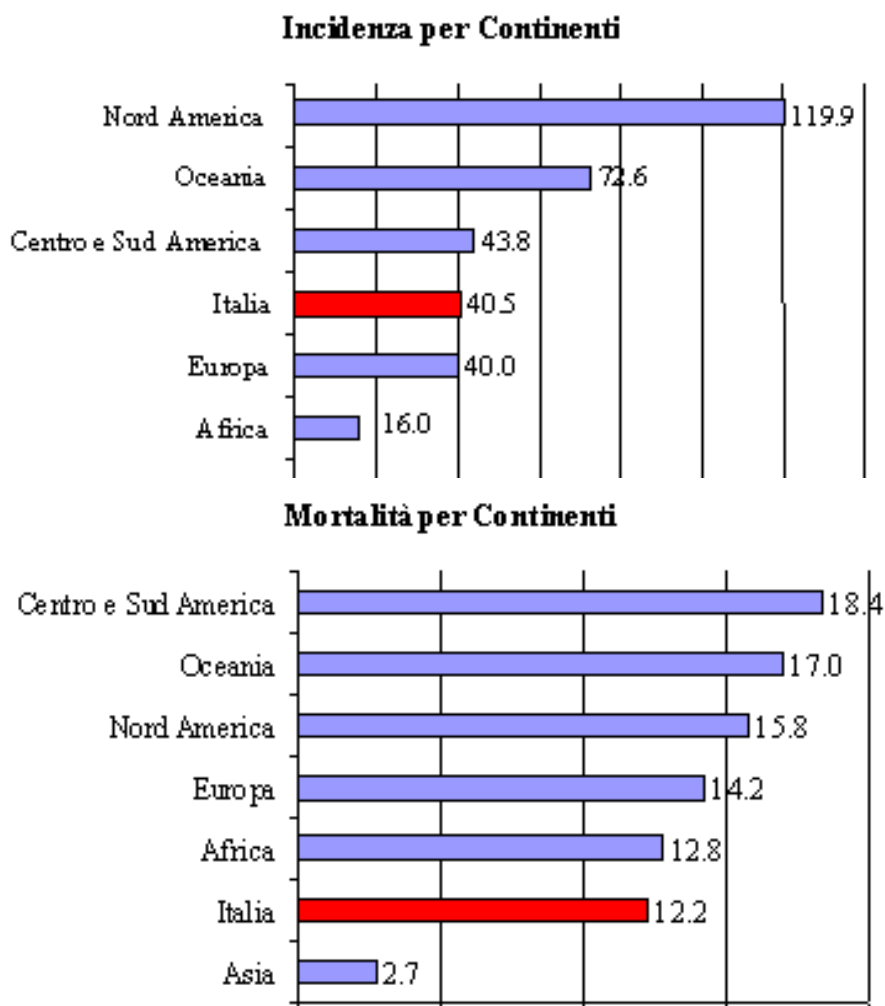
1.2.1. Le dimensioni del problema.

Il carcinoma prostatico è il secondo tumore più frequente in Italia, dopo quello del polmone, con 23.518 nuovi casi all'anno nel 2002, pari al 14,4% di tutte le neoplasie. E' inoltre la terza causa di morte per cancro dopo il polmone ed il colon-retto: nel 2002 ci sono stati 7.419 decessi per cancro della prostata che corrispondono circa all'8,1% del totale delle morti per neoplasia. I tassi di incidenza e di mortalità aumentano esponenzialmente con il crescere dell'età come per nessun altro tumore maligno. L'età in effetti rappresenta il principale riconosciuto fattore di rischio [1, 2].

L'obiettivo di questo capitolo è descrivere la diffusione geografica del cancro della prostata a tre livelli: mondiale, europeo ed italiano; per questo vengono illustrati in grafico i tassi di incidenza e mortalità per 100.000 riportati dai Registri Tumori (RT) delle aree relative e dagli Uffici Statistici Nazionali.

Nell'interpretare la diffusione geografica del tumore prostatico occorre una premessa di carattere generale. E' molto difficile descrivere, nel periodo cui i nostri dati si riferiscono, la reale incidenza della malattia; infatti, oltre ai fattori di rischio di cui parleremo in seguito, negli anni '80 e '90 nuove sensibili metodiche diagnostiche ed interventi terapeutici hanno fatto il loro ingresso nella pratica clinica, incidendo

Fig. 1.2. -1: tassi standardizzati di incidenza e mortalità del cancro prostatico nel Mondo.



T. St. = Tassi Standardizzati per 100.000 rispetto alla popolazione mondiale

fortemente sulla numerosità dei nuovi casi diagnosticati ogni anno, specie nei paesi occidentali.

Questo cancro presenta un'alta prevalenza di cosiddetti "casi latenti" che potrebbero non essere diagnosticati fino alla morte dell'individuo; a causa dell'introduzione, prima della resezione prostatica trans-uretrale, poi del test dell'antigene prostatico specifico (PSA), si è assistito ad un aumento straordinario dei tassi di incidenza. E' per questo che la distribuzione geografica di questa neoplasia non risponde più al reale rischio delle popolazioni di sviluppare naturalmente la malattia, essendo largamente influenzata dalla

diffusione nelle diverse aree delle relativamente nuove metodiche. Questo fenomeno ha quindi decisamente complicato anche l'interpretazione degli studi epidemiologici analitici che ricercano l'effetto di possibili fattori di rischio.

1.2.2. La diffusione a livello mondiale.

Le {figure 1.2. -1a e 1.2. -1b} mostrano rispettivamente i tassi di incidenza e mortalità per 100.000, standardizzati rispetto alla popolazione mondiale, confrontando le frequenze italiane con quelle dei 5 continenti. I tassi di incidenza derivano dai dati osservati dai RT e corrispondono ai dati “pooled” di tutti i registri operanti sul territorio considerato, mentre quelli di mortalità derivano dai dati forniti dall'OMS; entrambi gli indicatori si riferiscono al 2002.

Occorre cautela nel considerare l'incidenza relativa all'America Centro-Meridionale, all'Africa ed all'Asia in quanto queste zone presentano non molte aree geografiche monitorate da RT: i relativi tassi di incidenza non sono pertanto rappresentativi dell'intero continente anche se possono dare un'indicazione importante circa l'ordine di grandezza del numero delle nuove diagnosi in tali aree.

Il Nord America presenta tassi di incidenza tripli rispetto all'Italia ed all'Europa, in gran parte a causa del più intenso e più precoce utilizzo del test PSA. Le ampie differenze dell'applicazione dello screening opportunistico e, più in generale, dell'intensità diagnostica giustifica il fatto che questo è il tumore per il quale si osserva la variabilità geografica maggiore, i tassi variando da 5 a 120 casi per 100.000 rispettivamente in Asia ed in Nord America.

L'incidenza bassissima registrata in Asia, congiuntamente al fatto che nella seconda generazione di migranti giapponesi negli Stati Uniti il rischio aumenta grandemente, suggerisce che potrebbero esistere altri fattori in grado di diversificare il rischio come le esposizioni ambientali o dietetiche. E' tuttavia probabile che esistano anche cause genetiche che distinguano diverse etnie quali polimorfismi di geni implicati nel metabolismo ormonale o nella via di trasmissione del segnale a livello cellulare [3]. A dimostrazione di ciò l'incidenza dei migranti da aree a bassa incidenza verso gli Stati Uniti aumenta decisamente ma rimane inferiore del 50% a quella dei bianchi americani e del 25% a quella dei neri [4]. Relativamente elevata è l'incidenza in Africa dove negli ultimi anni si è osservato un deciso aumento di casi non certo motivati da un aumento dell'intensità diagnostica visto le scarse risorse tecnico-sanitarie a disposizione [5].

Per quanto riguarda la mortalità, la situazione è molto differente; i continenti in via di sviluppo che presentano incidenze basse hanno tassi di mortalità alti: il Centro-Sud America passa al primo posto della graduatoria e, rispetto all'Europa che mostra una incidenza simile, ma ha una mortalità peggiore. L'Africa è però il continente che preoccupa maggiormente; i tassi di mortalità sono molto vicini a quelli di incidenza che stanno d'altro canto crescendo.

Da un confronto tra incidenza e mortalità si può concludere che la maggiore omogeneità della seconda rispecchi la più reale situazione di rischio delle popolazioni. E' d'altra parte vero che laddove il test PSA viene largamente applicato, come in Nord America, il numero di decessi è cominciato a calare ed è pensabile che l'incidenza così alta non sia solo un risultato artefatto ma corrisponda ad un rischio maggiore rispetto agli altri continenti. In Africa il basso rapporto incidenza/mortalità indica tutti

i problemi di presa in carico dei pazienti e si può ipotizzare che una più alta incidenza, “gonfiata” da una maggiore intensità diagnostica, potrebbe risultare in un calo più o meno sensibile della mortalità.

1.2.3. La diffusione a livello europeo.

Le **{figure 1.2. -2a e 1.2. -2b}** mostrano rispettivamente incidenza e mortalità per i Paesi Europei (valgono le stesse osservazioni metodologiche citate per i dati sui continenti), divisi per 5 macro aree: Nord, Centro-Ovest, Est, Sud ed Isole Britanniche.

Nonostante gli artefatti introdotti da PSA e resezione trans-uretrale esiste un ampio gradiente di incidenza tra paesi del Nord che mostrano i tassi più elevati, seguiti da quelli del Centro-Ovest. I paesi del Sud Europa e quelli dell’Est occupano prevalentemente la metà bassa del grafico. Tali differenze sono probabilmente da attribuire sia ad una diversa prevalenza dei fattori di rischio sia ad una tardiva e meno intensa utilizzazione dei metodi di diagnosi precoce nei paesi del Sud e dell’Est [6, 7].

Due esempi classici, di come sia forte l’impatto dell’attività di screening opportunistico od organizzato, sono dati dalla situazione dell’Austria e della Danimarca. L’Austria presenta tassi molto alti, simili ai Paesi Scandinavi a causa di una intensa attività di screening organizzato in alcune zone del paese. La Danimarca invece, pur appartenendo ad un’area con tassi elevatissimi (tutti al di sopra degli 80 casi per 100.000), è situata ben più in basso nella graduatoria Europea, con tassi dimezzati rispetto ai paesi della sua area geografica; la causa va ricercata nella politica sanitaria seguita, con l’indirizzo di non utilizzare su larga scala il test PSA [8].

Per quanto concerne la mortalità, la variabilità dei tassi è molto meno evidente che per l’incidenza. I paesi Scandinavi mantengono comunque le prime posizioni, ma sono meno omogenei i dati di ciascuna macro-area; ad esempio Finlandia e Germania a fronte di una incidenza elevatissima presentano una mortalità più vicina a paesi con incidenza molto più bassa; al contrario Portogallo e Slovenia a fronte di una incidenza bassa presentano una mortalità alta, simile a quella di paesi a maggior rischio della Scandinavia e del Centro-Ovest Europa.

1.2.4. La diffusione in Italia.

La **{figura 1.2. -3.}** mostra insieme i tassi di incidenza e mortalità per 100.000 standardizzati alla popolazione europea per le aree coperte dai Registri Tumori [9], raggruppate per macro-regioni italiane; i dati relativi all’insieme di tutti i RT corrispondono al “pool”.

Per quanto riguarda l’incidenza, sopra la media italiana con valori oltre i 50 casi, si trovano tutte zone appartenenti al Nord-Est, Nord-Ovest ed Emilia Romagna; in particolare per il Nord-Est si registrano tassi d’incidenza ben superiori alla media Europea (attorno a 70 casi per 100.000).

Sotto il pool si concentrano, a parte qualche eccezione, prima i RT del Centro, quindi le quattro aree meridionali con tassi tra i più bassi al mondo (16 casi a Ragusa). A fronte di una altissima variabilità dell’incidenza, i tassi di mortalità sono alquanto

Fig. 1.2. -2a: tassi standardizzati di incidenza del cancro prostatico in Europa

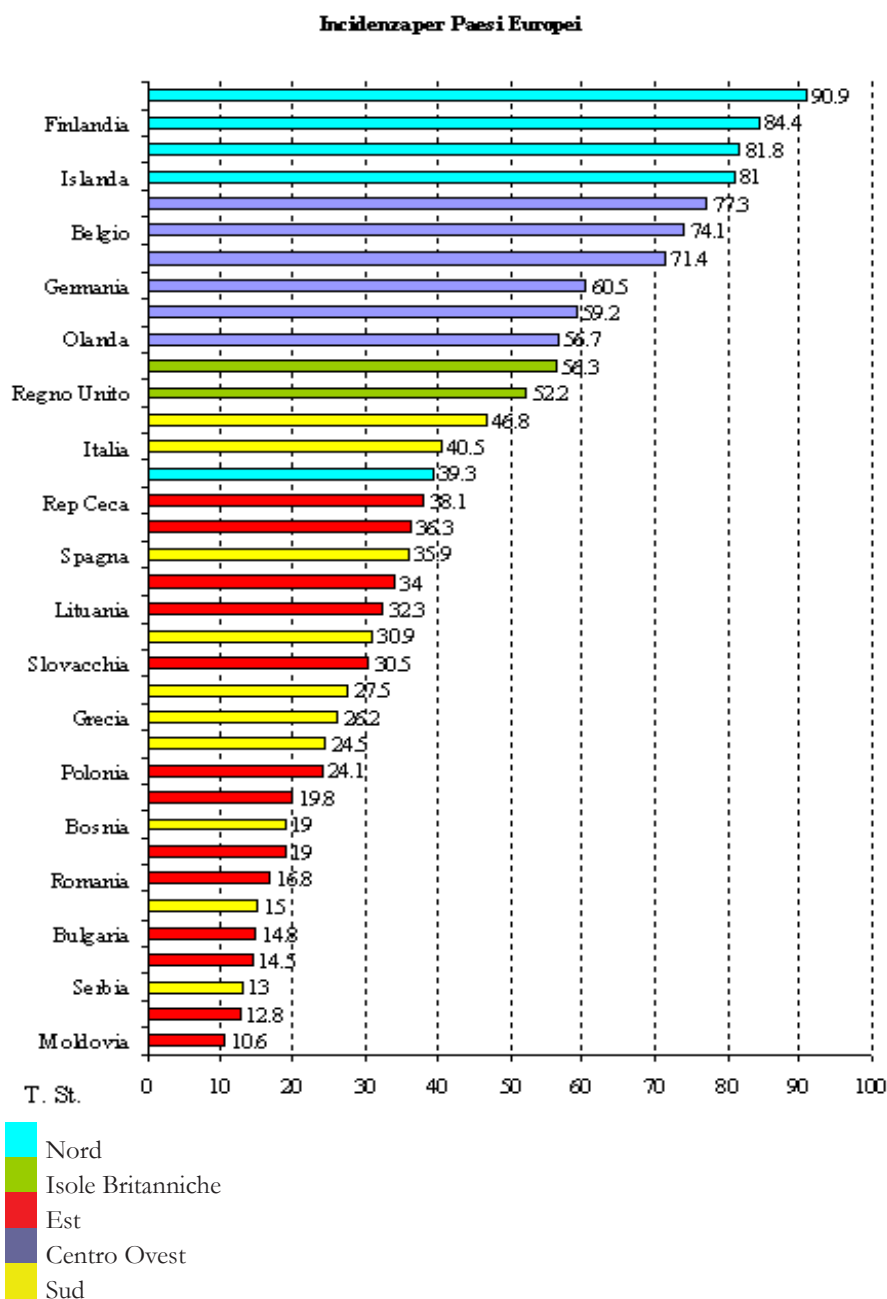


Fig. 1.2. -2b: Tassi di mortalità standardizzati del cancro prostatico in Europa.

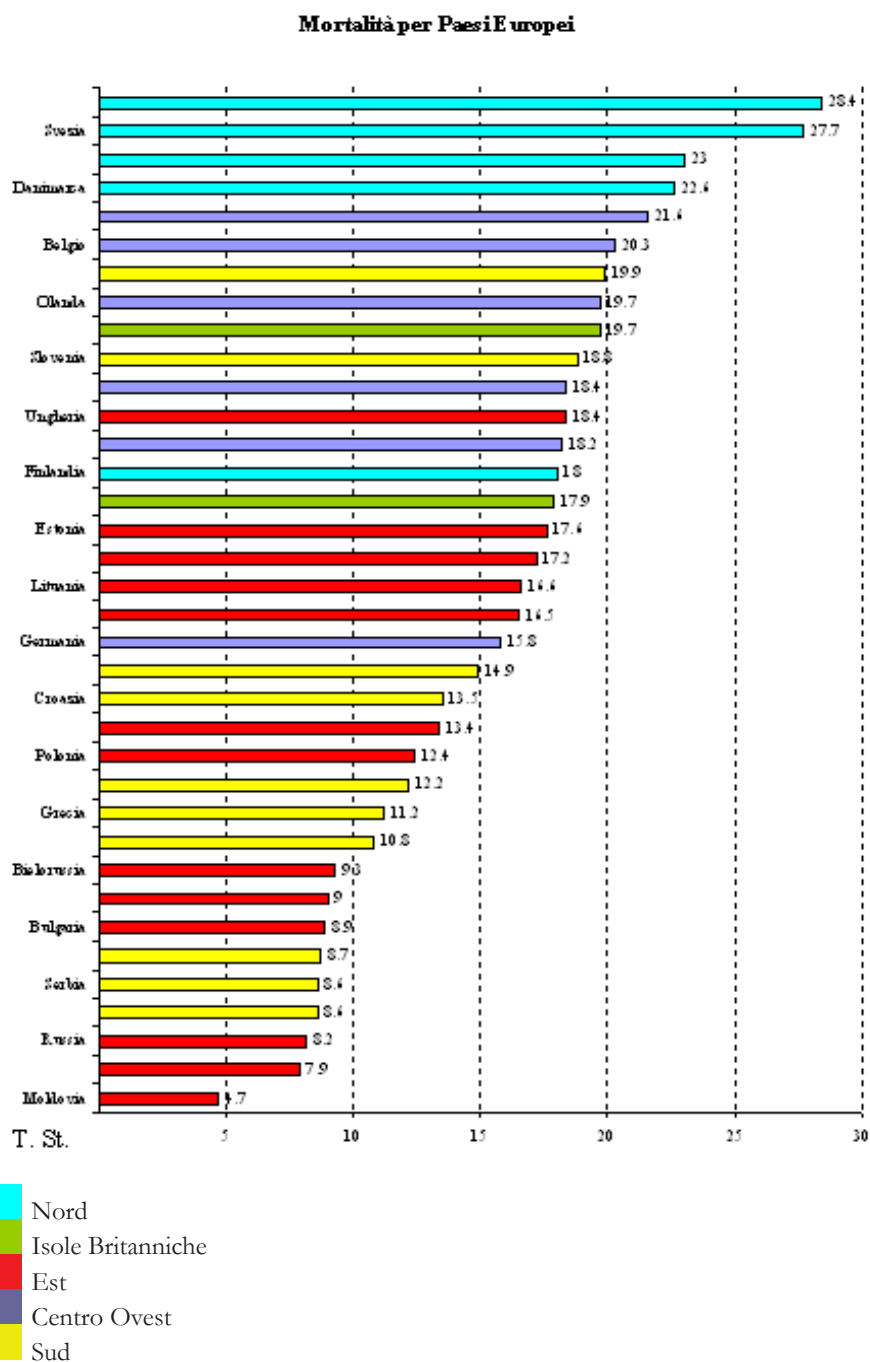
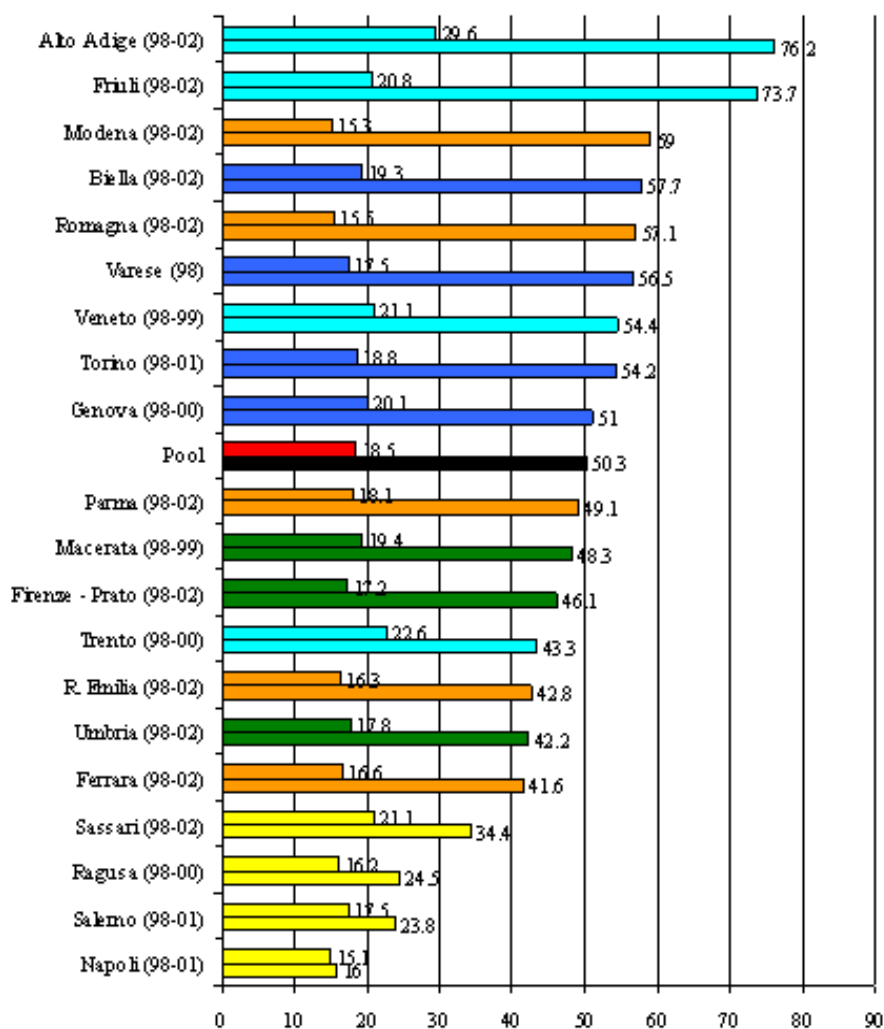


Fig. 1.2. -3: Tassi standardizzati di incidenza e mortalità (barre superiori) nei Registri Tumori Italiani.

Incidenza e Mortalità nei Registri Tumori Italiani



Macro Regioni Italiane

- Nord-Est
- Nord-Ovest
- Emilia Romagna
- Centro
- Sud

T. St. = Tassi Standardizzati rispetto alla popolazione europea

omogenei da Nord a Sud, confermando l'ipotesi che il test PSA abbia deformato a dismisura la reale occorrenza della malattia.

1.2.5. Gli andamenti temporali della mortalità in Europa.

La **tabella 1.2. -1** mostra i trends di mortalità per differenti paesi europei divisi in macro-aree geografiche. I tassi sono per 100.000, standardizzati alla popolazione mondiale. In rosso sono stati evidenziati gli andamenti in crescita, in blu quelli in diminuzione mentre in verde i trends sostanzialmente stabili. Tra il 1996 ed il 1998 i tassi sia in Europa Centro-Occidentale che in quella del Nord hanno cominciato a diminuire fino all'ultimo anno considerato. Unica eccezione è data dalla Danimarca che, nonostante i dati incompleti, presenta tassi molto più alti che non accennano a

Tab. 1.2. -1: Trends temporali della mortalità in Europa per tutte le età (tassi standardizzati per 100.000). In rosso sono evidenziati gli andamenti in crescita, in blu quelli in diminuzione mentre il verde indica un trend piuttosto omogeneo.

	1990	1992	1994	1996	1998	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Austria	29.9	30.5	28.7	29.7	27.9	28.9	28.2	26.2	26.8	25.6	23.7
Francia	30.0	28.9	28.3	27.3	27.4	26.0	25.5	25.7	25.7
Germania	27.6	29.2	29.8	29.2	27.2	25.0	24.4	24.4	24.0	22.2	...
Olanda	32.7	32.8	34.1	34.3	32.3	30.7	28.9	29.2	28.4	27.4	...
Svizzera	32.6	30.8	30.8	29.9	28.1	28.7	27.9	...
Danimarca	33.5	33.9	32.3	34.4	35.4
Finlandia	31.9	32.8	29.5	34.5	32.4	29.9	30.2	30.4	27.1	28.1	26.1
Norvegia	37.3	40.4	41.3	43.5	40.5	39.8	36.8	37.8	37.6	36.3	...
Svezia	36.1	35.8	35.3	37.2	38.6	38.1	37.0	34.8
Irlanda	32.1	32.7	31.6	33.7	32.5	33.1	32.9	32.4	28.2	30.7	29.5
Regno Unito	28.7	30.1	29.6	28.8	27.4	...	27.4	27.1	27.1	26.6	...
Estonia	18.6	19.3	20.8	22.2	31.4	33.3	27.3	30.7	30.4	36.8	37.7
Ungheria	27.3	27.5	27.1	31.7	28.7	28.9	27.8	25.9	25.8	25.2	20.9
Lettonia	21.1	20.0	16.3	23.5	19.8	24.1	27.0	28.5	30.1	33.1	33.2
Lituania	18.7	22.6	24.0	26.8	26.7	29.4	29.7	29.1	29.0	32.2	31.9
Polonia	15.5	15.7	17.8	19.0	...	21.1	22.3	23.1	22.0	22.7	...
Romania	11.5	13.0	13.0	15.2	14.6	14.8	15.2	15.2	16.1	15.9	...
Russia	10.5	11.4	11.6	11.8	12.8	13.1	13.4	14.3	14.5	15.2	15.7
Grecia	14.2	14.9	16.5	17.5	18.0	18.3	19.3	18.4	18.6	19.2	...
Portogallo	23.9	25.2	26.4	30.3	29.5	30.3	26.7	27.2	26.5	26.0	...
Spagna	23.0	23.1	24.4	25.0	25.2	21.9	22.3	21.6	20.7	20.2	...

decreocere. Per il Regno Unito si assiste ad un trend stabile, senza grosse variazioni.

La situazione è nettamente differente per il gruppo di paesi dell'Est europeo dove la mortalità cresce per l'intero periodo; in alcuni paesi l'aumento è drammatico ed i tassi quasi raddoppiano. Al di là di possibili difetti dei sistemi di rilevazione in questi paesi, è indubbio che l'occidentalizzazione subita negli ultimi anni, aumentando la prevalenza dei fattori di rischio, ha fatto impennare la mortalità.

1.2.6. Gli andamenti temporali della mortalità in Italia.

La {figura 1.2. -4.} mostra i trends di mortalità per tutta l'Italia e le aree divise del Nord, Centro e Sud (isole comprese) dal 1990 al 2002; i tassi sono standardizzati alla popolazione italiana del 1991. Nei tre grafici sono indicati gli andamenti temporali per tutte le età combinate, la classe tra 65 e 74 anni e quella con 75 o più anni. Sono inoltre state calcolate per mezzo della "Joinpoint regression analysis" le **"Estimated Annual Percent Changes"** (EAPC) e gli anni in cui la curva di mortalità presenta un punto di flessione più marcato.

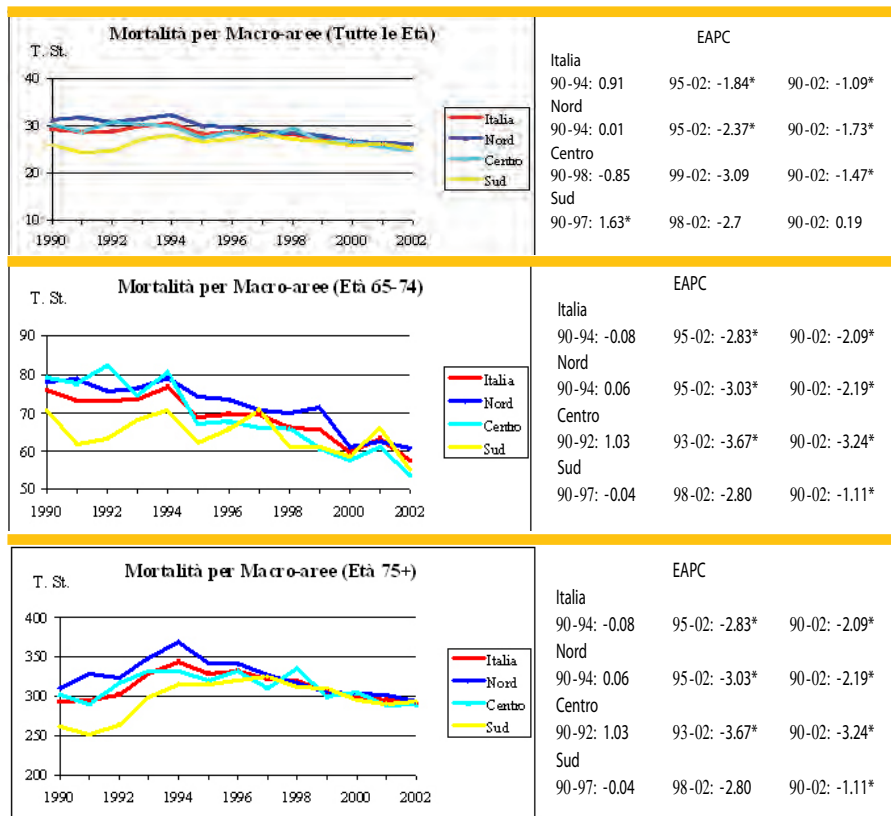
La prima osservazione generale è che le tre aree considerate nel 1990 presentano tassi nettamente distinti che a fine periodo confluiscono tutti verso un unico comune valore; in modo particolare, per tutte le età, mentre si assiste ad un netto calo al Nord ed al Centro (EAPC -1,73 e -1,47 statisticamente significativi) al Sud il trend è stabile. In generale per l'Italia è ben evidente un andamento leggermente in crescita (EAPC 0,91 non significativo) fino al 1994, seguito da un calo sostanziale e statisticamente significativo (EAPC -1,09). Per giustificare tale andamento occorre fare riferimento, oltre che all'introduzione nella pratica clinica del test PSA, avvenuta nella prima metà degli anni 90, anche a miglioramenti diagnostico-terapeutici ottenuti precedentemente. Considerando le due differenti classi di età appare evidente come per il gruppo più giovane il trend sia rapidamente in diminuzione (EAPC -2,09 statisticamente significativo) mentre per gli anziani sopra i 75 anni non si riscontra alcun miglioramento (EAPC - 0,23).

L'interpretazione più plausibile di quanto osservato è che quando in un'area geografica o in una classe di età l'intensità diagnostica (diagnosi precoce con PSA) e le modalità diagnostico-terapeutiche (resezione trans-uretrale) sono minori ne risulta un'incidenza più ridotta e nessun miglioramento della mortalità nel tempo. Ciò accade per il Sud del paese e per i soggetti più anziani.

1.2.7. Bibliografia

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM: GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0 IARCPress, Lyon, 2004.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds): Cancer Incidence in five Continents. IARC Publication No.155, IARCPress, Lyon 2002.
3. Gronberg H: Prostate Cancer Epidemiology. Lancet Oncol.; 361:859-64, 2003.

Fig. 1.2.-4: Trends temporali della mortalità in Italia (Nord, Centro e Sud), per tutte le età e per le classi 65-74 e 75 o più anni. Stima del cambiamento annuo percentuale dei tassi (EAPC) con significatività statistica.



* Significatività statistica.

T. St. = Tassi Standardizzati per 100.000 rispetto alla popolazione italiana del 1991

- Ries LAG, Eisner M, Kosary CL, et al: SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. Bethesda, National Cancer Institute, 2002.
- Ogunbiyi JO, Shittu OB: Increased incidence of prostate cancer in Nigerians. J. Natl. Med. Assoc.; 91:159-164, 1999.
- Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S: Prostate cancer incidence and mortality trends among elderly and adult Europeans. Crit. Rev. Oncol. Hematol.; 35:133-144, 2000.
- Quaglia A, Parodi S, Grosclaude P, Martinez-Garcia C, Coeberg JW, Vercelli M: Differences in epidemic rise and decrease of prostate cancer among geographic areas in Southern Europe: an analysis of differential trends in incidence and mortality in France, Italy and Spain. Eur. J. Cancer; 39:654-665, 2003.
- Tretli S, Engeland A, Haldorsen T, et al: Prostate Cancer: look to Denmark. J. Natl. Cancer Inst.; 88:128, 1996.

9. Crocetti E, Capocaccia R, Casella C, De Lisi V, Ferretti S, Foca F, Guzzinati S, Mangone L, Rosso S, Oggiano M, Pascucci C, Stracci F, Tumino R, Vitarelli S, Zoccolo L: I tumori in Italia – Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e Prevenzione. Suppl. 2*, 2006

1.3. Applicabilità

Popolazione “bersaglio”	Queste Linee Guida sono intese per essere applicate agli uomini con diagnosi di adenocarcinoma prostatico
Utilizzatori	<ol style="list-style-type: none"> 1. Clinici coinvolti nei vari aspetti della gestione della patologia 2. Membri degli organismi deputati ad implementare i processi di “miglioramento continuo della qualità delle prestazioni” 3. Professionisti deputati all’amministrazione della salute pubblica
Revisione	La durata di validità della Linee Guida è di almeno 5 anni

1.3.1 Popolazione “bersaglio”

Passo fondamentale nella produzione di una Linea Guida è definire a priori il “Campo di Applicabilità”, cioè la popolazione di pazienti, che possiamo anche definire “popolazione bersaglio”, per la quale sono valide le raccomandazioni che vengono emanate [32].

Le presenti Linee Guida sono intese per essere applicate solo agli uomini affetti da adenocarcinoma della prostata. Ogni soggetto che non risponda, in qualsiasi momento del processo diagnostico-terapeutico, alle caratteristiche definite nel sopraccitato “campo di applicabilità” non è eleggibile per l’applicazione delle raccomandazioni di comportamento clinico elaborate in questo testo.

Rispetto alle definizioni di applicabilità di altre linee guida è stato deciso di eliminare il limite minimo di età in quanto gli studi epidemiologici hanno rilevato che l'affezione è presente, seppur con bassi tassi di prevalenza, anche nella popolazione maschile con meno di 50 anni.

1.3.2 Utilizzatori

Altra caratteristica necessaria di una LG è quella di esplicitare quali sono le categorie professionali a cui essa è rivolta [32,33].

Essendo lo scopo principale di questo prodotto l'aiuto al medico e al paziente nel processo di decision-making riguardante il carcinoma della prostata, essa è chiaramente rivolta a tutti i clinici coinvolti nei vari aspetti della gestione della patologia (MMG, urologi, radioterapisti, oncologi medici, radiologi, patologi, terapisti del dolore, psicologi). Inoltre la pubblicazione è anche indirizzata a chi fa parte degli organismi deputati ad implementare i processi di “miglioramento continuo della qualità delle prestazioni” (continuing quality improvement).

1.3.3 Durata di validità

Il Progetto Nazionale per le linee guida (www.pnlg.it) non definisce un tempo limite di validità, lasciando ampia discrezionalità agli esperti di settore di regolarsi secondo le esigenze contingenti; viene però sottolineato che la tipologia della revisione del documento può avvenire per tre ordini di fattori:

- il documento precedente è ormai obsoleto e necessita di una revisione globale
- il documento precedente necessita solo di aggiustamenti marginali, senza una rivisitazione completa
- la patologia oggetto delle raccomandazioni è ormai risolta, ragion per cui il documento non ha più ragione di esistere.

Negli Stati Uniti l'Agency for Healthcare research and Quality (AHCPR) ha definito che le linee guida cliniche perdono abbastanza rapidamente la loro validità con una perdita stimata del

- 10% dopo 3,6 anni
- 20% dopo 4,4 anni
- 50% dopo 5,8 anni

Le prime linee guida AURO.it sul carcinoma della prostata sono state pubblicate in tre anni successivi: 1998 (diagnosi e stadi azione), 1999 (terapia del carcinoma localizzato) e 2000 (terapia del carcinoma avanzato e metastatico e quindi è valido il primo scenario, che richiede una riscrittura completa e non una semplice revisione.

Le maggiori società scientifiche internazionali quali l'AUA, l'EAU nonché l'NCCN aggiornano le loro linee guida con frequenza compresa fra 2 e 5 anni.

Considerando le esperienze di queste organizzazioni è ragionevole ritenere che le presenti LG possano avere una validità di 5 anni che potrebbe essere maggiore per la parte concernente l'approccio diagnostico.

1.4. Scelta della metodologia utilizzata

AURO.it ha una importante esperienza nella produzione delle linee guida essendo arrivati con questa alla 10° edizione delle Auroline. Fin dalla redazione della prima LG, che è stata pubblicata nel 1997 e che aveva come argomento la calcolosi urinaria [34], è stato utilizzato un rigoroso ed esplicito percorso metodologico che aveva come riferimento principale le indicazioni date da un documento della Federazione delle Società Medico-Scientifiche Italiane (FISM) pubblicato nel 1996 [33]. Tale percorso è sempre stato basato sui seguenti 10 punti:

1. Identificazione dell'argomento;
2. Identificazione degli utilizzatori;
3. Identificazione del gruppo di lavoro multidisciplinare;
4. Revisione della letteratura e definizione dello stato dell'arte;
5. Stesura di una prima bozza in cui sono sottolineati i dati acquisiti e soprattutto i punti controversi;
6. Compilazione di un questionario da inviare ai potenziali utilizzatori della linea guida, per conoscere l'atteggiamento corrente tenuto da essi nei confronti della patologia;
7. Valutazione dei risultati del questionario ed identificazione dei punti da discutere o degli atteggiamenti non conformi all'evidenza scientifica;
8. Convocazione di una Consensus Conference in cui vengono discussi i punti controversi, esposti i dati acquisiti nell'ambito della letteratura scientifica e quelli rilevati nella pratica clinica corrente;
9. Stesura del testo definitivo;
10. Pubblicazione e diffusione delle linee guida.

Anche la produzione della corrente LG ha seguito questa metodologia che è adatta per redigere delle Evidence Based Clinical Guidelines (EBCG). Le caratteristiche che deve avere una EBCG sono state enunciate dal Piano Nazionale per le Linee Guida [24,35] che ha definito i passi essenziali necessari per promulgarle:

- a. *Ricerca Sistematica* della letteratura, cioè ricerca di *tutte le evidenze rilevanti*;
- b. Esplicita descrizione del processo di *Analisi Critica* delle evidenze;
- c. Analisi in un *Contesto Multidisciplinare*;
- d. *Esplicita descrizione della classificazione della qualità delle evidenze*.

Grande attenzione è stata pertanto messa nella revisione delle evidenze scientifiche, nella loro analisi, nel loro grading e nell'esplicitare tutto il percorso metodologico (*VEDI 3*) In particolare, per la ricerca e l'analisi delle evidenze scientifiche, è stato utilizzato il manuale metodologico del PNLG [35], disponibile online e sono state seguite le indicazioni del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York [36] mentre per il grading delle evidenze scientifiche e della forza delle raccomandazioni è stato applicato lo schema proposto dal CeVEAS e adottato dal PNLG (*VEDI 3*) [35,37].

1.4.1. Struttura del Report

Nonostante gli enormi sforzi investiti nella produzione delle LG, la loro qualità varia considerevolmente. Per tale motivo nell'aprile 2002 si è tenuta la Conferenza sulla Standardizzazione delle Linee Guida (Conference on Guidelines Standardization - COGS) per definire lo standard dei reports finali in modo da promuoverne la qualità e facilitarne l'implementazione. È stata emanata una checklist di 18 caratteristiche che una LG deve avere per risultare valida e utilizzabile [32]. Come suggerito dalla conferenza in questa pubblicazione la checklist è stata utilizzata prospetticamente e nella {**Tavola 1.4.1. - 1**} ne viene esplicitata la corrispondenza.

TAVOLA 1.4.1 – 1. Corrispondenza della linea guida alla checklist della Conference on Guidelines Standardization				
	Voce		Corrispondenza	Note
1.	Materiale:	- Abstract	Sì	Cap. 2
		- Stampa	Sì	
		- Formato elettronico	Sì	Previsto su www.auro.it
2.	Definizione della patologia oggetto della LG		Sì	Cap. 4.1
3.	Scopo della LG		Sì	Cap. 1.1.3
4.	Utilizzatori		Sì	Cap. 1.3.2
5.	Popolazione "bersaglio"		Sì	Cap. 1.3.1
6.	Produttori	- Descrizione Società Scientifica	Sì	Cap. 1.1.3
		- Conflitti di interesse individuali	Sì	Cap. 1.5
7.	Sponsorizzazione/conflitto di interesse		Sì	Cap. 1.5
8.	Metodo di revisione delle evidenze		Sì	Cap. 3.4
9.	Metodo di grading delle raccomandazioni		Sì	Cap. 3.5
10.	Metodo di sintesi delle evidenze		Sì	Cap. 3.4.3
11.	Revisione prediffusione		Sì	Cap. 3.8
12.	Programmazione della revisione		Sì	Cap. 1.3.3
13.	Definizione dei termini non familiari		Sì	Cap. 4.2
14.	Razionale delle raccomandazioni		Sì	In ogni capitolo + Sintesi in Cap. 2
15.	Potenziali benefici e rischi		Non applicabile	
16.	Preferenza dei pazienti		Quando applicabile	Cap. 4.3 Cap. 5.6
17.	Algoritmi		Sì	Cap. 2
18.	Considerazioni sull'implementazione		Sì	Cap. 8

1.5. Dichiarazione di conflitto di interesse

Le LG sono state prodotte grazie alla sponsorizzazione incondizionata di Ipsen per la produzione del testo e di Sanofi-Aventis per la realizzazione della Consensus Conference. Gli sponsors non hanno partecipato ad alcuna fase della loro produzione né alla organizzazione della Consensus Conference che è stata allestita da AURO.it, la quale si è fatta carico dell'ospitalità di alcuni delegati.

La Consensus Conference si è svolta a porte aperte ed è stata data ampia comunicazione attraverso gli organi di AURO.it in particolare la rivista ufficiale Auronews e il sito www.auro.it.

I membri della commissione non hanno percepito alcun compenso per l'impegno dedicato alla produzione delle LG. Dichiarano altresì che nel periodo interessato dai lavori per la loro redazione hanno ricevuto contributi economici per la partecipazione a studi clinici o a congressi medici, per la stesura di articoli scientifici o per relazioni a congressi medici, dalle seguenti ditte che vendono prodotti utilizzati nel trattamento del carcinoma della prostata: Astellas, Astrazeneca, Ipsen, Glaxo Smith Kline, Sanofi Aventis, Merk Sharp & Dome, Schering, Takeda.

I MMG che hanno partecipato alla stesura delle LG dichiarano di non aver avuto alcun rapporto economico con ditte farmaceutiche.

1.6. Bibliografia

1. Bruskewitz R, Management of symptomatic BPH in the US: who is treated and how? *European Urology* 1999; 36 Suppl 3:7-13.
2. Logie JW, Clifford GM, Farmer RDT, Meesen BPW, Lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic obstruction - Triumph: The role of general practice databases. *European Urology*. 2001; 39(suppl. 3): 42-47
3. Chicharro Molero JA, Burgos Rodriguez R, Sanchez Cruz JJ, del Rosal-Samaniego JM et al., Prevalence of benign prostatic hyperplasia in Spanish men 40 years old or older. *J. Urology* 1998 Mar; 159(3):878-82
4. Verhamme KMC, Dieleman JP, Bleumink GS, Van der Lei J et al., Incidence and prevalence of lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia in primary care - The triumph project. *European Urology*. 2002; 42(4): 323-328. *Biblio di prevalenza*
5. Ukimura O, Kojima M, Inui E, et al: A statistical study of the American Urological Association symptom index for benign prostatic hyperplasia in participants of mass screening program for prostatic diseases using transrectal sonography. *J Urol*, 1996; 156, 1673-1678.
6. Collins MF, Friedman RH, Ash A, et al: Underdetection of clinical benign prostatic hyperplasia (BPH) in a general medical practice. *J Gen Intern Med*, 1996; 11, 513-518.

7. Wille.Gussenhoven MJ, de Bock GH, de Beer-Buijs, et al: Prostate symptoms in general practice: seriousness and inconvenience. *Scand J Prim Health Care*, 1997: 15, 39-42.
8. Norman RW, Nickel JC, Fish D, et al: 'Prostate-related symptoms' in Canadian men 50 years of age or older: prevalence and relationships among symptoms. *Br J Urol*, 1998: 74, 542-550.
9. Madersbacher S, Haidinger G, Temml C, et al: Prevalence of lower urinary tract symptoms in Austria as assessed by an open survey of 2096 men. *Eur Urol*, 1998: 34, 136-141.
10. Trueman P, Hood SC, Nayak US, et al: Prevalence of lower urinary tract symptoms and self-reported diagnosed 'benign prostatic hyperplasia', and their effect on quality of life in a community-based survey of men in the UK. *BJU Int*, 1999: 83, 410-415.
11. Lukacs B. Management of symptomatic BPH in France: who is treated and how? *Eur Urol*, 1999: 36 Suppl3, 14-20.
12. Clifford GM, Logie J, Farmer RD: How do symptoms indicative of BPH progress in real life practice? The UK experience. *Eur Urol*, 2000: 38 Suppl 1, 48-53.
13. Treagust J, Morkane T, Speakman M: Estimating a population's needs for the treatment of lower urinary tract symptom in men: what is the extent of unmet need? *J Public Health Med*, 2001: 23, 141-147.
14. Berges RR, Pientka L, Hfner K, et al: Male lower urinary tract symptoms and related health care seeking in Germany. *Eur Urol*, 2001: 39, 682-687.
15. Hassler E, Krakau I, haggarth L, et al: Questioning questions about symptoms of benign prostatic hyperplasia. *Fam Pract*, 2001: 18, 328-332.
16. The GC, Sahabudin RM, Lim TC, et al: Prevalence of symptomatic BPE among Malaysian men aged 50 and above attending screening during prostate health awareness campaign. *Med J Malaysia*, 2001: 56, 186-195.
17. Flam T, Montauban V: Screening of clinical benign prostatic hypertrophy in general practice: survey of 18,540 men. *Prog Urol*, 2003: 13, 416-424.
18. Tuncay Aki F, Aygun C, Bilir N, et al: Prevalence of lower urinary tract symptoms in a community-based survey of men in Turkey. *Int J Urol*, 2003: 10, 364-370.
19. Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al: Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*, 2003: 44, 637-649.
20. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C, Recent trends in mortality from benign prostatic hyperplasia. *Prostate*. 2003; 56: 207-211
21. Pagliarulo A, de Rienzo G: Come si è modificata l'interpretazione fisiopatologia della IPB. *Bollettino di Informazioni Medico-Statistiche*, 2003: 122
22. Osservatorio Nazionale sull'Impiego dei Medicinali. L'uso dei farmaci in Italia – Rapporto Nazionale Anno 2003. Ministero della Salute. Il Pensiero Scientifico Editore Roma (in corso di pubblicazione)
23. Dati ISTAT. www.demo.istat.it/previsioni/index.html, accesso 15 aprile 2004
24. Project Writing Committee: The national program for guidelines. www.pnlg.it/doc/pnlgx_eng, accesso 4 aprile 2003
25. Chatelain C., Denis L, Foo KT, Khoury S, Mc Connell J eds: Benign Prostatic hyperplasia. 5th International Consultation on BPH, Health Publication Ltd, 2001. www.who.int

26. De la Rosette J, Madersbacher S, Alivizatos G et al: Guidelines on benign prostatic hyperplasia. In EAU Healthcare Office ed: European Association of Urology Guidelines, March 2004 updated
27. Spatafora S. Valutazione iniziale del paziente con sintomi delle basse vie urinarie. *Auronews* 2001; 3 (3): 9-10. www.auro.it/an/2001-3.pdf
28. Roehrborn CG, Bartsch G, Kirby R, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of benign prostatic hyperplasia: a comparative, international overview. *Urology* 2001; 58: 642-50
29. Finnish Medical Society Duodecim. Benign prostatic hyperplasia. Helsinki, Finland: Duodecim Medical Publication LTD; 2001. www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=3811&nbr=... accesso 15 aprile 2004
30. American Urological Association. Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH), 2003. www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management, accesso 24 maggio 2003
31. Irani J, Brown CT, van der Meulen J, Emberton M. A review of guidelines on benign prostatic hyperplasia and lower urinary tract symptoms: are all guidelines the same? *BJU Int* 2003; 92: 937-42
32. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM: Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: A Proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-498. www.annals.org
33. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. "Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico". *QA*, 1996; 7: 77-95
34. Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, Tasca A, Trinchieri A. 1ª AUROline, Linee guida per la calcolosi urinaria. www.auro.it/lgl.pdf, accesso 15 aprile 2004
35. Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. 2002, aggiornamento 2004. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf, accesso 15 aprile 2004
36. AA.VV. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition. www.york.ac.uk/inst/crd, accesso 4 aprile 2003
37. Linee Guida: Metodologia: Schema di grading CeVEAS. www.ceveas.it/ceveas/viewPage.do?idp=209, accesso 4 aprile 2003

2. Metodologia

2.1. Introduzione

Come affermato nel capitolo sulla scelta della metodologia da utilizzare (VEDI 1.4.) l'obiettivo di questa LG è quello di tendere al massimo ad essere una Evidence Based Clinical Guideline (EBCG). A tale scopo, è stato utilizzato il manuale metodologico del PNLG [1] disponibile online e sono stati seguiti i dettami del Piano Nazionale per le Linee Guida (PNLG) [2], del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York (per quel che riguarda l'effettuazione della ricerca della letteratura)[3] e della Conference on Guidelines Standardization (per quel che concerne il report) [4]. Alcune procedure dell'analisi delle evidenze sono state adattate, in analogia di quanto fatto per altre LG come quelle dell'AUA [5], per conciliare l'esigenza di valutare approfonditamente la letteratura con quella di redigere in tempi ragionevoli un prodotto che non fosse già obsoleto alla sua pubblicazione. Sono stati seguiti, inoltre, i tradizionali passaggi per la produzione delle precedenti Auroline [6], derivati dalle indicazioni della FISM [7], che vedevano nell'invio dei questionari ai potenziali utilizzatori delle LG e nell'organizzazione di una Consensus Conference due momenti qualificanti del processo metodologico. In questo capitolo, con l'ausilio di alcune appendici, verrà esplicitata in maniera esaustiva la metodologia utilizzata, elemento distintivo di ogni EBCG [1].

2.2. Summary of the methodology (English version)

The guidelines were drafted conforming to explicit and rigorous methods, as well as the indications of the Agency for Guidelines of the National Health Service (PNLG), of the Centre for Reviews and Dissemination of the University of York (for systematic reviews) and of the Conference on Guideline Standardization (as far as the report was concerned) {see **TABLE 2.2-1**}, in order to develop an Evidence-Based Clinical Guideline.

The multidisciplinary Guideline Panel was composed of urologists, medical oncologists, radiotherapists, general practitioners, radiologists, psycho-oncologists, epidemiologists and methodologists. Prostatic adenocarcinoma, the population target and the users were defined. The panel approved a review protocol, the review questions, the facets (populations, interventions, outcomes and acceptable study designs) and the key words (the documents are printed in the appendices). A structured review of the literature was performed searching the MEDLINE database from January 1st 1998 to September 30th 2007. The milestone papers published before January 1998 were accepted for analysis. 29.447 references were identified, 6046 retrieved, 3332 eliminated specifying the reason for their elimination and 2714 included in the analysis. The searching and selection processes were documented and retained. No formal quality

measures were used, but every panellist assessed the internal and external validity of the retrieved studies and the methodologists supervised the analysis on request. An extraction form was developed for every scientific question. Data were synthesized by combining the results of hierarchically equal studies. The *Level of Evidence* and the *Strength of the Recommendation* were established using CeVEAS (Centre for the Evaluation of Effectiveness of Health Care – www.ceveas.it) system (SEE 2.1). A survey of current Italian clinical practice was made using a questionnaire, which was answered by a sample of 517 potential users. The discrepancies between current clinical practice and scientific evidence were discussed during a Consensus Conference, attended by 170 delegates.

TABLE 2.2. – 1. Implementation of criteria of the COGS checklist

	Item		Accomplishment
1.	Material	– Abstract	See Chapter 2.1.
		– Print	Yes
		– Electronic source	www.auro.it
2.	Focus		Definition of PCA (Statement in Chapter 4.1.)
3.	Goal		Educational (Statement in Chapter 1.1.3)
4.	Users		Physicians involved in PCA management, committee for “continuing quality improvement” processes (Statement in Chapter. 1.3.2.)
5.	Target populations		See Chapter 2.1. (Statement in Chapter. 1.3.1.)
6.	Developer	– AURO.it (Association of Italian Urologist) description	Described in Chapter 1.1.3.
		– Conflict of Interest	See above (Statement in Chapter 1.5.)
7.	Sponsor/Conflict of Interest		See above (Statement in Chapter 1.5.)
8.	Evidence collection		See above (Described in Chapter 3.4.)
9.	Recommendation criteria	grading	See Chapter 2.1 (Described in Chapter 3.5)
10.	Method for synthesizing evidence		Described in Chapter 3.4.3.
11.	Prerelease review		Described in Chapter 3.9.
12.	Update plan		10 years (Statement in Chapter 1.3.3.)
13.	Definitions		Explained in Chapter 4.2.
14.	Recommendations and rationale		See Chapter 2.1.
15.	Potential benefit and harm		Not applicable
16.	Patient preferences		Described when appropriate (Chapters 4.3. and 5.6.)
17.	Algorithm		See Chapter 2.1.
18.	Implementation consideration		Statement in Chapter 8

Conflict of interest. The guideline was supported by an unconditional grant from Ipsen. During the drafting of the guideline, the panellists received grants for clinical studies, attendance to congresses and/or lectures from the following manufacturers of products used for the treatment of prostatic cancer: Astellas, Astrazeneca, Ipsen, Glaxo Smith Kline, Sanofi Aventis, Merk Sharp & Dome, Schering, Takeda.

2.3. Scelta della Commissione

Nella scelta della composizione della commissione sono stati seguiti i principi che hanno regolato le precedenti Auroline [6] e quelli enunciati dal PNLG [1,2,8]. Quest'ultimo ritiene ideale un gruppo di 10-20 membri che rappresenti tutte le figure professionali coinvolte nella gestione della patologia in oggetto e che includa anche un esperto degli aspetti organizzativo-gestionali, capace di comprendere le implicazioni organizzative delle raccomandazioni, ed un esperto nella valutazione della qualità metodologica dei lavori recensiti. La commissione che ha redatto queste LG risponde in pieno a queste caratteristiche (*VEDI APPENDICE 9.1*).

2.4. Metodo utilizzato per la ricerca e l'analisi delle evidenze scientifiche

Come già riferito, il metodo seguito per la revisione della letteratura è stato quello consigliato dal Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York [3].

Il primo passo metodologico è stato quello di definire a priori il “Protocollo delle Reviews” che ha guidato tutti i lavori della commissione. Il protocollo delle reviews deciso nella prima riunione (*VEDI APPENDICE 9.2*) ha richiesto solo lievi ed ininfluenti modifiche successive.

In secondo luogo sono stati identificati i “Quesiti Scientifici” delle reviews, cioè le domande a cui la ricerca delle evidenze doveva rispondere. Di ogni quesito sono state definite le cosiddette “sfaccettature” cioè la popolazione, il tipo di intervento e i risultati interessati dalla review e la tipologia degli studi accettabili per rispondere alla domanda scientifica. Nell'APPENDICE 9.3 sono riportati tutti i quesiti delle reviews alla base della LG, lo scopo per il quale erano stati posti, le loro quattro “sfaccettature” e le parole chiave utilizzate per la ricerca della letteratura.

2.4.1 Strategia della ricerca della Letteratura

È stata eseguita una ricerca della letteratura che, analogamente a quello fatto dalle recenti LG dell'AUA [5], preferiamo definire “strutturata”.

La ricerca ha interessato il periodo che va dal 1.1.98 al 30.9.07. Le pubblicazioni edite a stampa dopo quest'ultima data non sono state prese in considerazione. Sono stati presi in considerazione, inoltre, gli studi pubblicati antecedentemente il gennaio 1998 che la commissione ha considerato dei “milestone papers” e quelli riguardanti gli argomenti per i quali la ricerca della letteratura non ha rilevato alcuna voce bibliografica recente.

La ricerca è stata effettuata sul Database MEDLINE, utilizzando il Motore di Ricerca PubMed. Non si è ritenuto necessario valutare altri database a pagamento, viceversa per le ricerche inerenti le implicazioni psicologiche sono stati utilizzati i database specifici (*VEDI 2.6.1*). Sono stati valutati i lavori in lingua inglese o che avevano almeno l'abstract in inglese. Non è stato ritenuto necessario valutare: Index medicus, Excerpta, la Letteratura Grigia, i Registri delle Ricerche e i dati delle Case Farmaceutiche. Essendo l'inserimento dei lavori su Medline molto veloce, non è stato ritenuto necessario monitorare gli indici delle riviste scientifiche. Infine in considerazione della scarsa qualità che contraddistingue generalmente i disegni degli studi presentati ai congressi, non si è ritenuto necessario valutare i proceedings dei convegni, ma, per completezza, membri della commissione hanno monitorato le sessioni tenute al Congresso EAU 2007 e AUA 2007.

2.4.2. Selezione dei lavori

Per ogni “quesito scientifico” sono stati definiti a priori i criteri di inclusione/esclusione dei lavori pubblicati e sono stati selezionati solo quelli che soddisfanno tutti i criteri di inclusione. Tutte le pubblicazioni rilevate sono state valutate privilegiando, quando possibile, quelle “gerarchicamente” più elevate, che comportavano cioè prove di efficacia di più alto livello. Per alcuni quesiti sono stati fissati cut off di qualità al di sotto dei quali gli articoli non sono stati presi in considerazione (*VEDI APPENDICE 9.3.*). Le Linee Guide e le reviews inerenti il carcinoma prostatico, sono state valutate come fonte di “milestone papers” e spunti di discussione. Nessuna affermazione fatta è stata presa in considerazione se non derivante da una review sistematica.

2.4.2.1 Diagramma di Selezione

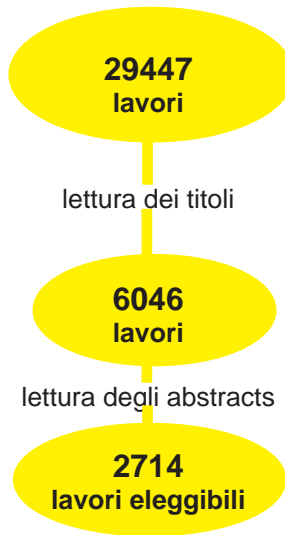
Con le varie ricerche effettuate sono stati rilevati in totale 29447 lavori, ne sono stati estratti 6046, 332 sono stati eliminati con motivazione e 2714 sono stati inseriti nelle analisi. Nell'*APPENDICE 9.4.* sono espressi in dettaglio questi dati.

2.4.3. Quality assessment, estrazione e sintesi dei dati

Non si è proceduto ad un quality assessment “strutturato”, ma ogni commissario ha valutato la validità interna (disegno dello studio, conduzione dello studio, analisi statistica), quella esterna (popolazione valutata, tipo di interventi fatti, risultati ottenuti) e la presenza di bias di ciascun lavoro. Ad ogni articolo è stato assegnato un livello di prova di efficacia. In caso di dubbi sul quality assessment, gli esperti della valutazione della qualità metodologica dei lavori sono stati coinvolti nel giudicare la pubblicazione.

Per tutti i quesiti della ricerca, è stato definito a priori un “form” per la estrazione dei dati in modo da evitare bias di estrazione e facilitare la sintesi dei dati che è stata

TAVOLA 2.4.2. - 1 Risultati ricerca bibliografica e analisi degli studi



eseguita, tra lavori di uguale livello di prova di efficacia, seguendo le indicazioni del Centre for Reviews and Dissemination dell'Università di York [3]

2.5. Graduazione (grading) delle raccomandazioni

Uno dei caratteri fondamentali del processo di produzione di LG basate sulle evidenze scientifiche è quello di definire il grado di validità delle informazioni da cui derivano le raccomandazioni. Mutuando la terminologia del Manuale Metodologico del PNLG, in questa pubblicazione si definiscono il Livello di Prova (LdP) la “probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici” e la Forza della Raccomandazione (FdR) la “probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione” [1].

Non esiste uno schema standard di grading delle evidenze accettato universalmente, ma se ne conoscono oltre 10, proposti da altrettante agenzie o gruppi internazionali. Nel sopracitato manuale sono presentati 8 sistemi di graduazione promulgati dalle seguenti organizzazioni: a) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination

(successivamente ripreso dalla US Preventive Task Force Americana); b) US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, già AHCPR); c) Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN); d) Mc Master University; e) Centre for evidence based medicine (CEBM) di Oxford; f) Centro per la valutazione della efficacia della assistenza sanitaria (CeVEAS); g) American Heart Association (AHA); h) American Society of Clinical Oncology (ASCO).

La differenza principale che contraddistingue le varie classificazioni è la rigidità della dipendenza della FdR dal livello di evidenza. Si va da sistemi di classificazione che fanno discendere in modo assolutamente consequenziale ad altri nei quali la FdR viene “modulata considerando la complessità del quesito, l’effettiva possibilità di condurre studi randomizzati sull’argomento e la percezione socio-culturale del problema” [1].

Queste LG hanno adottato il metodo di grading sviluppato dal CeVEAS, centro di riferimento per la Regione Emilia Romagna nel campo delle linee guida e della valutazione dell’efficacia dell’assistenza sanitaria, che è stato adottato anche dal PNLG [1,15] {TAVOLA 2.5 -1}. Il sistema è stato scelto perché supera la rigida conseguenza tra qualità delle prove (LdP) e la forza di raccomandazione, tenendo conto, oltre alla qualità delle prove scientifiche, anche del peso assistenziale dello specifico problema, dei costi (cioè la quantità di risorse necessarie per l’implementazione), dell’accettabilità (cioè la corrispondenza ai valori sociali e professionali) e della praticabilità dell’intervento. Ciò permette di assegnare raccomandazioni di tipo A anche in assenza di alti livelli di evidenza e viceversa.

2.6. Indagine sulla pratica clinica corrente: il questionario

L’indagine sulla pratica clinica corrente è sempre stato un punto cardine di tutte le LG prodotte da AURO.it [6]. Il suo scopo è quello di comprendere l’atteggiamento, di fronte alla patologia trattata, da parte dei futuri utilizzatori della linea guida, in quanto essa deve essere costruita su misura di chi in seguito la utilizzerà. Pertanto il questionario, redatto dopo la prima revisione della letteratura considerando i punti che si erano rilevati controversi, è sempre stato inviato a tutti i potenziali utilizzatori della linea guida.

Anche per questa LG è stato ideato un questionario seguendo i principi sopracitati, ma per la peculiarità della stessa, in considerazione del coinvolgimento dei MMG che sarebbero stati difficilmente raggiungibili da un’indagine a tappeto, e dell’esperienza delle precedenti Auroline, in cui comprensibilmente si è ottenuta una minor percentuale di risposte da parte degli specialisti non urologi, è stata modificata la metodologia dell’invio del questionario, che è stato pubblicato online dalla nostra associazione, www.auro.it, e sono state inviate 3 successive comunicazioni e-mail di invito alla sua compilazione a un ampio numero di specialisti e di MMG interessati al problema, come definiti dalle rispettive società scientifiche. Il questionario è rimasto online per sei mesi, dal 1° novembre 2006 al 30 aprile 2007. (VEDI APPENDICE 9.5.).

TAVOLA 2.5. – 1. Sistema di graduazione (grading) delle raccomandazioni adottate dalla Linee Guida

Livelli di Prova (LdP)	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica (“serie di casi”) senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull’opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o consensus conferences, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.
Forza delle Raccomandazioni (FdR)	
Forte raccomandazione a favore dell’esecuzione di una particolare procedura o test diagnostico. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.	A
Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che l’intervento debba essere attentamente considerata.	B
Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l’intervento.	C
La procedura o l’intervento non è raccomandato	D
Si sconsiglia fortemente la procedura o l’intervento	E

2.7. Consensus Conference

Anche la convocazione di una Consensus Conference segue le metodologie di produzione delle LG di AURO.it, mutuata dalle indicazioni della FISM [6,7]. Nel meeting si illustrano i dati acquisiti, si discutono i punti controversi rilevati in letteratura e le situazioni in cui è emersa una mancata corrispondenza tra evidenza scientifica e comportamento clinico corrente. La conferenza si basa sul seguente schema metodologico:

- a. Presentazione del problema clinico
- b. Rilevazione interattiva dell'opinione dell'assemblea
- c. Presentazione delle evidenze scientifiche
- d. Discussione
- e. Votazione interattiva di consenso

Queste ultime votazioni, che ci piace definire “di consenso”, sono tenute in massimo conto dalla commissione per promulgare le raccomandazioni della LG.

La Consensus Conference di questa Auroline si è tenuta a Milano nei giorni 11 e 12 maggio 2007 e ha visto la partecipazione di 170 delegati urologi, radioterapisti, oncologi medici, radiologi, medici di medicina generale (tra cui i vertici dell'Associazione Italiana dei Medici di Famiglia), epidemiologi e metodologi. Nell'*APPENDICE 9.6* sono riportati i risultati della conferenza con le votazioni di consenso.

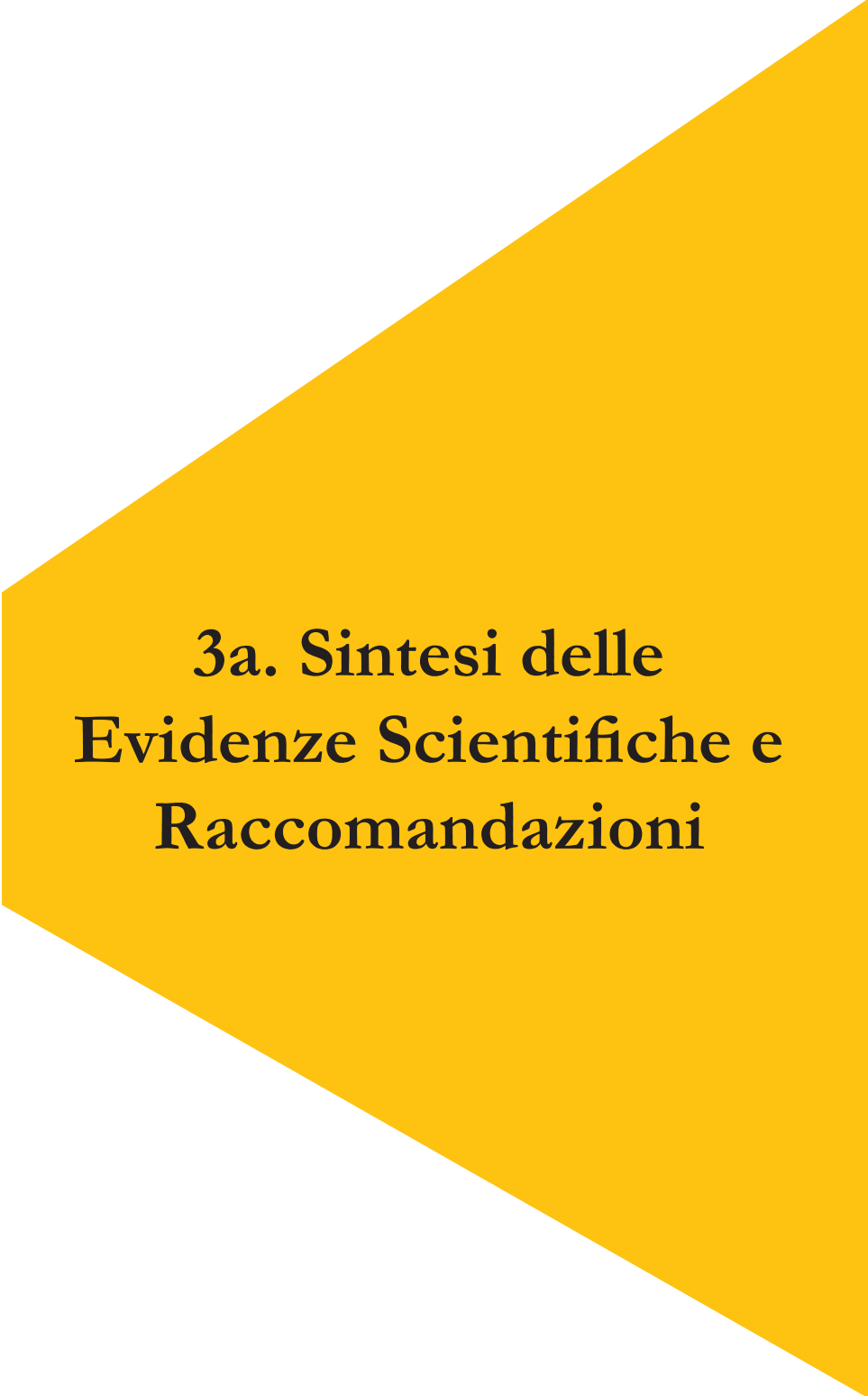
2.8. Revisione del Testo

Per alcuni capitoli delle linee guida che potevano presentare punti controversi, la commissione ha ritenuto necessario che fosse fatta una ulteriore revisione da parte di professionisti che non avessero partecipato alla stesura dei testi e delle raccomandazioni. Le “peer review” sono state fatte da personalità riconosciute come esperti del campo e che ricoprono, o hanno ricoperto, importanti incarichi in società scientifiche urologiche. I revisori, che hanno partecipato ai lavori a titolo personale, e gli argomenti da loro rivisti sono specificati nell'*APPENDICE 9.1.(VEDI)*

2.9. Bibliografia

1. Programma nazionale per le linee guida. Manuale metodologico. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. 2002, aggiornamento 2004. http://www.pnlg.it/doc/Manuale_PNLG.pdf, accesso 15 aprile 2004
2. Project Writing Committee: The national program for guidelines. www.pnlg.it/doc/pnlgx_eng, accesso 4 aprile 2003
3. AA.VV. Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition. www.york.ac.uk/inst/crd, accesso 4 aprile 2003
4. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM: Standardized Reporting of Clinical Practice Guidelines: A Proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 493-498. www.annals.org
5. American Urological Association. Guideline on the management of prostate cancer. www.auanet.org
6. Bianchi P, Carini M, Gallucci M, De Angelis M, Mandressi A, Masala A, Tasca A, Trinchieri A. 1a AUOnline, Linee guida per la calcolosi urinaria. www.auro.it/lg1.pdf, accesso 15 aprile 2004
7. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM. "Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico". *QA*, 1996; 7: 77-95
8. Organizzazione, strumenti e metodi del programma nazionale per le linee guida. www.pnlg.it/organizzazione, accesso 4 aprile 2003
9. Liberati A. Patient participation in research and health care *BMJ* 1997; 315: 499
10. Liberati A, Domenighetti G et al. Promoting consumer demand for evidence based medicine. *Int J Technol Ass Health Care* 1998; 14: 97-105
11. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, Andriole GL Jr, Dixon CM, Kusek JW, Lapor H, McVary KT, Nyberg LM Jr, Clarke HS, Crawford ED, Diokno A, Foley JP, Foster HE, Jacobs SC, Kaplan SA, Kreder KJ, Lieber MM, Lucia MS, Miller GJ, Menon M, Milam DF, Ramsdell JW, Schenkman NS, Slawin KM, Smith JA; Medical Therapy of Prostatic Symptoms (MTOPS) Research Group. The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med*. 2003 18;349:2387-98
12. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'Leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7). *Eur Urol*. 2003;44:637-49
13. Spatafora S, Canepa G., Migliari R, Rotondo S., Mandressi A, Puppo P, on Behalf

- of the AURO.it Cooperative Group. Diagnostic procedures by Italian general practitioners in response to lower urinary tract symptoms in male patients: a prospective study. *Curr Med Res Opin* 2004; 20, 713-721
14. Vavassori I, Hurle R, Vismara A et al: Holmium laser enucleation of the prostate combined with mechanical morcellation: 2 years of experience with 196 patients. *J Endourol* 2004; 18: 109-12
 15. Linee Guida > Metodologia > Schema di grading CeVEAS. www.ceveas.it/ceveas/viewPage.do?idp=209, accesso 4 aprile 2003.
 16. European Association of Urology Guidelines on prostate cancer 2007 version – www.uroweb.org (last access 30-09-2007)
 17. NCCN clinical practical guidelines on prostatic cancer V.1.2007– www.NCCN.org

A large yellow arrow pointing to the right, serving as a background for the text.

3a. Sintesi delle Evidenze Scientifiche e Raccomandazioni

Screening

	Non vi è evidenza di un'efficacia (in termini di riduzione della mortalità cancro-specifica) dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA	I
	Dati preliminari dello studio ECRSPC hanno evidenziato come i soggetti sottoposti a screening tendano ad avere neoplasie con caratteristiche istopatologiche e cliniche più favorevoli rispetto ai soggetti non sottoposti a screening	II
	La sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono degli effetti negativi rilevanti dello screening, sia per la loro frequenza sia per la loro importanza, anche per le implicazioni e i costi psicologici e la morbilità psicosociale	III
E	“Non vi è indicazione all’esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, sia quale provvedimento sanitario di “popolazione” sia come raccomandazione alla popolazione stessa di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA”	
C	“Il dosaggio del PSA in soggetti asintomatici che richiedano tale intervento dovrà essere condizionato all’informazione sui pro e contro della determinazione del marcatore in assenza di un sospetto diagnostico o di fattori di rischio	

Anamnesi

	La familiarità del cancro prostatico è documentata.	III
	I casi familiari tendono a insorgere in età più giovane	III
	Il grado di parentela più stretto e la numerosità dei casi nella stessa famiglia sono associati a un rischio maggiore	III
	I fattori ambientali e lo stile di vita possono avere una forte influenza sullo sviluppo di questa neoplasia.	IV
A	L’anamnesi deve sempre ricercare la familiarità	

Valutazione dei sintomi

	Gli studi finora effettuati non hanno dimostrato una associazione significativa tra LUTS e insorgenza/presenza di CaP	III
	Nessun sintomo urinario risulta sufficientemente sensibile e specifico per fare diagnosi di CaP	IV

Esame obiettivo

La Esplorazione Rettale, da sola, ha una bassa accuratezza diagnostica per il Carcinoma Prostatico	II
Non è in grado di anticipare la diagnosi	II
Non è accurata per definire l'estensione locale	IV
La combinazione con il dosaggio del PSA aumenta sensibilmente la percentuale del sospetto diagnostico di CaP	IV
E La ER non va mai impiegata da sola per porre sospetto di CaP e dare indicazione alla biopsia prostatica	

PSA e suoi derivati

Il PSA F/T ha una maggiore efficienza diagnostica del PSA totale, nel range 2-10ng/ml	III
Il PSA F/T ha un buon valore di sensibilità (95%) al cut off del 25%, a cui però si associa una bassa specificità (18%) e un basso valore predittivo positivo (36%). Viceversa al cut off del 15% il rapporto ha una accettabile specificità (63%) ma una bassa sensibilità (70%)	III
A parità di sensibilità, il rapporto F/T ha dimostrato una più alta specificità nell'intervallo 4-10 ng/ml, rispetto a quello 2-4 ng/ml.	III
I valori del rapporto F/T possono essere influenzati dal volume prostatico, dal flogosi della ghiandola e dai metodi di misurazione	III
Nell'intervallo 4-10 ng/ml, il PSA complessato, pur avendo AUC-ROC generalmente migliori rispetto PSA totale, non ha una efficienza diagnostica significativamente migliore sia al PSA _t sia al rapporto F/T	III
Il PSA complessato ha una sensibilità accettabile (95%) al cut off di 2 ng/ml, a cui però si associa una bassa specificità (13%) ed un basso valore predittivo positivo (36%)	III
A valori ottimali di sensibilità (95%) il PSAD ha specificità (14%), valore predittivo positivo (38%) e rapporto Spared Benign Biopsy/Missed Cancer (9.3/1.6) di scarso ausilio diagnostico	III
L'efficacia diagnostica del PSAD, valutata con le curve AUC-ROC, ha valori lontani da quelli ottimali	III
L'efficacia diagnostica, valutata con le curve AUC/ROC, del PSAD, del PSA e delle sue forme molecolari, non differisce in modo significativo	III
I dati sulla specificità, sensibilità ed efficacia diagnostica del PSATZ sono contrastanti e molto eterogenei, tali da limitarne l'utilizzo clinico	III
Il PSA-V è di scarsa utilità in fase diagnostica	III

Il PSA-V preoperatorio è un indice prognostico per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione e quella cancro-specifica

III

Biopsia prostatica

A	L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica va attentamente considerata quando la diagnosi porti ad un trattamento che migliori la quantità o qualità di vita
D	È sconsigliabile utilizzare un cut-off definito di PSA totale o di uno dei suoi derivati per indicare la biopsia
A	È consigliabile ripetere il dosaggio del PSA prima di porre indicazione alla biopsia
A	È opportuno interpretare raddoppiandolo il valore del PSA _t nei pazienti che abbiano fatto 6 o più mesi di terapia con 5-alfa reduttasi
A	In caso di PSA totale >10 ng/ml è consigliabile porre indicazione alla biopsia prostatica
B	In caso di PSA _t < 10 ng/ml l'applicazione del rapporto PSA libero/ totale e degli altri derivati del PSA può essere presa in considerazione per migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia
B	Quando vengano utilizzati i derivati e le forme molecolari del PSA, la PSA-V dovrebbe essere presa in considerazione come il parametro più accurato
E	Per valori di PSA _t < 2 ng/ml il rapporto F/T non dovrebbe essere preso in considerazione
B	Per valori di tPSA fra 2 e 10 ng/ml in caso di rapporto F/T <10% è consigliabile eseguire la biopsia
D	PSA density e PSA density della zona di transizione non possono essere consigliati per l'uso routinario
A	Per la biopsia transrettale dovrebbe essere utilizzata la profilassi antibiotica (con chinolonici) che va iniziata 12 ore pria dalla procedura e proseguita per 2\3 giorni
A	In caso di biopsia transrettale dovrebbe essere eseguita una anestesia locale con infiltrazione
B	Il numero di biopsie raccomandato è variabile da 10 a 14 ed è necessario campionare le porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola
B	La re-biopsia deve essere eseguita con un elevato numero di prelievi, generalmente superiore rispetto alla prima, e deve comprendere anche la zona di transizione.
D	Non esistono sufficienti raccomandazioni, supportate da prove scientifiche, circa la necessità di eseguire la biopsia dell'anastomosi

È consigliato ripetere la biopsia nei seguenti casi:

- se la prima biopsia è stata eseguita con un numero di prelievi insufficienti (≤ 6)
- in presenza lesioni atipiche e sospette ma non diagnostiche per adenocarcinoma (entro 3 mesi) o di neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HGPIIN) alla prima biopsia (dopo 6-12 mesi);
- per valori di PSA costantemente superiori a 10 ng/ml

Refertazione anatomo-patologica

Esiste una correlazione tra lunghezza del frustolo agobiottico e detection rate del carcinoma prostatico	IV
La quantità del tessuto neoplastico nei frustoli agobiottici correla con stadio patologico, stato dei margini di resezione, volume della neoplasia, metastasi linfonodali e prognosi	IV
L'identificazione dei frustoli per lato e per sede può indirizzare la pianificazione del trattamento terapeutico	VI
La tecnica "sandwich" dell'invio dei campioni migliora la qualità del preparato istologico	III
L'inclusione di agobiopsia effettuata con sezioni istologiche a tre diversi livelli e allestimento di tre vetrini, utilizzando il primo e il terzo per la colorazione routinaria, e conservando quello intermedio per l'eventuale effettuazione di colorazioni immunostochimiche di supporto migliora l'accuratezza diagnostica	VI
La neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIIN) si correla ad un maggiore riscontro di carcinoma prostatico alle rebiopsia	V
La presenza di lesioni ghiandolari atipiche (ASAP) è sospetta ma non diagnostica per adenocarcinoma	V
Il Gleason score si correla bene con la prognosi dei pazienti	IV
Il Gleason terziario si correla significativamente con stadio e grado patologico	V
La correlazione tra presenza di infiltrazione perineurale nei frustoli agobiottici e prognosi è incerta	VI
Le porzioni apicali e basali e la zona di inserzione delle vescichette seminali nella prostata sono le più frequenti vie di diffusione extraghiandolare della neoplasia	VI
Solo in una minoranza dei casi l'area neoplastica è riconoscibile all'esame macroscopico della prostatectomia impedendo un campionamento preciso del volume della neoplasia	III
Il tessuto adiposo perilinfatico può contenere piccoli linfonodi metastatici non rilevabili macroscopicamente	VI

A	I frustoli agobiopistici dovrebbero essere di almeno 10 millimetri di lunghezza
A	I frammenti dovrebbero essere identificati per lato e per sede
A	Per l'invio dei campioni dovrebbe essere utilizzata la tecnica "sandwich"
A	Per ogni inclusione di agobiopsia dovrebbero essere effettuate sezioni istologiche a tre diversi livelli con l'allestimento di tre vetrini, utilizzando il primo e il terzo per la colorazione routinaria, e conservando quello intermedio per l'eventuale effettuazione di colorazioni immunoistochimiche di supporto
A	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere segnalata la presenza di neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPN)
A	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere segnalata la presenza di lesioni ghiandolari atipiche, sospette ma non diagnostiche per adenocarcinoma (ASAP)
A	Nella diagnosi di adenocarcinoma deve essere esplicitato il sistema di gradazione di Gleason
B	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere esplicitato il Gleason terziario
A	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere riportata la quantità del tessuto neoplastico
C	In caso di adenocarcinoma, dovrebbe essere segnalata nel referto la presenza di infiltrazione perineurale
A	E' raccomandato che le porzioni apicali e basali e la zona di inserzione delle vescichette seminali nella prostata siano prelevate e incluse in toto, nel campionamento della prostatectomia
A	È raccomandato l'utilizzo sistematico di un protocollo riproducibile, che permetta la conservazione del tessuto residuo al primo campionamento e il suo corretto orientamento, se dovessero rendersi necessari prelievi supplementari
B	Nei casi con score di Gleason agobiopistico ≥ 7 è consigliato anche il campionamento del tessuto adiposo perilinfondale

Il ruolo dell'imaging nella diagnosi

L'ecografia transrettale presenta una buona accuratezza diagnostica solo nel riconoscimento delle lesioni di dimensioni superiori a 1-1,5 cm.	III
L'accuratezza diagnostica della TC è scarsa per il riconoscimento di una lesione neoplastica prostatica	III
L'accuratezza diagnostica della RM è scarsa per il riconoscimento di una lesione neoplastica prostatica	III

Le misure volumetriche ottenute con la RM e con la spettroscopia sono risultate più accurate per tumori voluminosi e di maggiore aggressività rispetto a quelli di piccolo volume (<0.5 cm ³) o a bassa aggressività	III
L'ecografia transrettale ha una scarsa accuratezza diagnostica nella definizione della categoria T	IV
La TC ha una scarsa accuratezza diagnostica nella definizione della categoria T	IV
Nella valutazione della categoria T la RM presenta una concordanza con l'anatomia Patologica pari al 72%.	III
Nella valutazione della categoria N la TC ha una sensibilità variabile tra il 27 ed il 75%, ed una specificità variabile tra il 66 ed il 100% e una bassa accuratezza diagnostica	III
Nella valutazione della categoria N la RM ha una bassa accuratezza diagnostica	III
Né l'ecografia transrettale né la TC sono sufficientemente sensibili o specifiche nell'individuare la recidiva locale o nel differenziarla da una cicatrice chirurgica	IV
L'accuratezza diagnostica della RM nella definizione della recidiva locale postchirurgica è buona solo in caso di noduli palpabili	III
D	l'ecografia transrettale non è consigliata per la diagnosi e la stadiazione del carcinoma della prostata
D	la TC non è consigliata per la diagnosi e la stadiazione del carcinoma della prostata
B	la RM può avere un ruolo nella definizione della categoria T nei pazienti a rischio di estensione extracapsulare o di invasione delle vescicole seminali
C	il ruolo della RM nella valutazione della categoria N è incerto
C	il ruolo dell'imaging nel sospetto di recidiva locale postchirurgica è incerto

Stadiazione

Il PSA usato da solo ha un limitato valore nella definizione dello stadio patologico nei pazienti con CaP	III
Per quanto riguarda la stadiazione locale del tumore (categoria T), l'esplorazione rettale presenta una bassa sensibilità, anche se ha una specificità maggiore	III
La predizione delle caratteristiche patologiche ha un impatto significativo per scegliere un'adeguata modalità di trattamento	VI
I nomogrammi disponibili in Letteratura dimostrato un'adeguata accuratezza diagnostica sia della malattia extracapsulare (81-87%), sia dell'invasione delle vescichette seminali (84-88%) che dell'invasione linfonodale (76-78%).	IV

A

Allo stato attuale in cui le metodiche di imaging presentano importanti limitazioni nella stadiazione, i nomogrammi costituiscono un utile ausilio consentendo di identificare i pazienti con malattia ad elevata probabilità di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di invasione linfonodale.

Classi di rischio e fattori prognostici

Psa pre-trattamento, Gleason Score Bioptico e Stadiazione Clinica sono i fattori prognostici indipendenti più importanti	IV
La positività dei margini chirurgici è un fattore prognostico importante dopo prostatectomia radicale	IV
Tutti gli altri fattori prognostici sono ancora in fase di studio	IV
La percentuale di biopsie prostatiche positive > 50% sembrerebbe accompagnarsi ad una prognosi peggiore	IV
A	Nella programmazione terapeutica e di follow-up è indicato avvalersi delle classi di rischio

Chemioprevenzione

Studi epidemiologici/osservazionali supportano l'ipotesi che alcuni nutrienti, il selenio in particolare, possano avere un ruolo nella chemioprevenzione del CaP	III
Finasteride riduce il rischio di sviluppare un carcinoma prostatico	II
L'utilizzo clinico di finasteride nella chemioprevenzione è limitato da quesiti non risolti	VI
C	Non ci sono evidenze che supportino l'implementazione della chemioprevenzione con farmaci o nutrienti
B	Nei pazienti ad alto rischio, e che manifestano il desiderio di ridurlo, la prevenzione con finasteride può essere presa in considerazione previa un'esauritiva discussione sul rapporto costo/beneficio del trattamento purchè l'onere economico non ricada sul servizio sanitario nazionale

Strategie osservazionali

Esiste una frazione ampia di pazienti con carcinoma prostatico iniziale, stimabile attorno ai 2/3, la cui sopravvivenza dalla diagnosi è particolarmente lunga, almeno fino a 15 anni	III
I parametri clinico-patologici che si sono dimostrati associarsi ad una lunga sopravvivenza tendono a coincidere con i criteri della definizione della malattia a basso rischio	III

	Non sono disponibili indicatori alla diagnosi sufficientemente affidabili nell'identificare i pazienti con malattia indolente	III
	E' dimostrata la superiorità della prostatectomia radicale sulla Sorveglianza Attiva nella sopravvivenza cumulativa malattia-specifica	II
	Serie di studi di Sorveglianza Attiva riportano sopravvivenze malattia-specifiche del 98-100%	III
	Non esiste un consenso sui criteri clinico-patologici per il reclutamento, l'uscita e la metodologia di osservazione dei pazienti candidati a Sorveglianza Attiva	III
A	La Vigile Attesa non può essere proposta in maniera indiscriminata a pazienti con malattia iniziale	
B	La Vigile Attesa deve essere considerata nel paziente con malattia iniziale con aspettativa di vita < 10 anni	
B	Allo stato, l'applicazione di un programma di Sorveglianza Attiva, proposto in alternativa ad un trattamento con intento radicale, è suggeribile all'interno di un protocollo definito	

Terapia medica di prima linea

	Efficacia LH-RH analogo paragonabile alla orchietomia ed agli estrogeni	I
	Nessuna differenza di efficacia dimostrata fra le varie molecole e formulazioni di LH-RH analogo	I
	Monoterapia con antiandrogeni non steroidei (NSAA) ha evidenziato efficacia lievemente inferiore alla Deprivazione Androgenica Totale (ADT) ma con minori ripercussioni sulla sfera sessuale	I
	Monoterapia con Antiandrogeni steroidei (SAA) ha evidenziato efficacia lievemente inferiore alla ADT	I
	Associazione LH-RH analogo con NSSA (BAT/MAB) avrebbe evidenziato un lieve vantaggio in termini di sopravvivenza solo nei pazienti con follow-up minimo di 5 anni (2-3%) ma con netto aumento dei costi ed effetti collaterali	I
	La terapia immediata sembrerebbe dare un lieve vantaggio a lungo termine in termini di sopravvivenza e riduzione complicanze rispetto alla terapia differita (aumento costi ed effetti collaterali).	I
	La terapia intermittente consente, dopo la ripresa terapeutica, il ripristino dello stato di castrazione farmacologica per alcune volte con riduzione dei costi e miglioramento della Q.o.L.	II
A	Trattamento iniziale standard, da concordare col paziente, è con LH-RH analogo (preceduto da un breve periodo di 3/4 settimane con antiandrogeno non steroideo per prevenire il possibile flare-up), o con orchietomia bilaterale (classica o sottocapsulare) o con NSSA	

D	Il CAB/MAB non è proponibile come terapia standard di prima linea ma valutabile.
A	La terapia ormonale immediata è indicata nei pazienti sintomatici mentre è discrezionale negli altri casi
C	Non esistono dati sufficienti sulla reale efficacia per supportare l'utilizzo della terapia intermittente al di fuori di trials clinici

La sindrome metabolica

	Negli uomini affetti da carcinoma prostatico, la mortalità per patologie cardiovascolari è la causa di morte più frequente tra le cause di morte non cancro correlate	III
	L'ipogonadismo maschile è considerato fattore indipendente di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica	III
	La sindrome metabolica è il principale fattore di rischio per le malattie cardiovascolari	III
	La sindrome metabolica è presente in più del 50% dei pazienti con carcinoma prostatico in terapia androgeno soppressiva a lungo termine	III
	Dimostrata associazione fra il trattamento con LH-RH analoghi e aumentato rischio di malattia coronarica (16%), infarto del miocardio (11%), morte cardiaca improvvisa (16%) e diabete mellito (44%)	V
B	Il monitoraggio della funzionalità cardiovascolare, dell'assetto lipidico e della funzionalità midollare dovrebbe essere previsto nei pazienti in ADT	
B	In considerazione del rischio cardiovascolare, i pazienti devono essere sensibilizzati ad assumere una dieta appropriata e a praticare un regolare esercizio fisico adeguato.	
B	Quando vi sia indicazione all'utilizzo clinico di NSAA in alternativa all'LHRH, questa dovrebbe essere preferita nei pazienti diabetici e/o con patologie cardiovascolari	

Seconde linee ormonali

	Non esiste una definizione condivisa su cosa si intenda per seconda linea ormonale. La commissione propone che si intenda come seconda linea ogni variazione rispetto al trattamento iniziale	VI
	La sospensione dell'antiandrogeno (AAWD) determina un declino dei valori di PSA in circa il 50% e beneficio clinico in una percentuale di pazienti molto variabile con una durata mediana della risposta di circa 4 mesi	V
	Flutamide come terapia di seconda linea determina circa il 15% di risposte obiettive	V

	Flutamide come terapia di seconda linea non determina aumento della sopravvivenza	II
	Flutamide usata come rotazione dell'antiandrogeno risultata efficace nel ridurre i valori del PSA.	V
	La bicalutamide, come terapia di seconda linea, determina una riduzione del PSA > 50% nel 20-24% dei casi	V
	L'impiego a basse dosi di corticosteroidi conferisce un miglioramento delle condizioni soggettive e del dolore e riduzione del PSA >50% dal 30 al 60% dei pazienti	V
	Basse dosi di Ketoconazolo associato a corticosteroidi determinano circa il 30% di risposte di PSA senza impatto sulla sopravvivenza globale	II
	Il dietilstilbestrolo (DES) produce risposte di PSA di breve durata nel 26-66% dei pazienti con effetti cardiovascolari nel 10-30% dei casi	V
B	La sospensione dell'antiandrogeno è proponibile in pazienti asintomatici con un aumento del PSA prima dell'impiego della chemioterapia	
B	Il blocco androgenico massimale è un trattamento appropriato alla progressione in corso di monoterapia ormonale	
B	le basse dosi di corticosteroidi possono essere considerate quale opzione di trattamento a scopo palliativo	
C	La somministrazione di Ketoconazolo potrebbe essere un' opzione terapeutica per differire l'inizio della chemioterapia per la malattia ormonorefrattaria	
E	Il DES non è proponibile per gli effetti collaterali e l'attività non superiore agli antiandrogeni non steroidei	

Chemioterapia

	Il docetaxel prolunga la sopravvivenza del paziente con ca prostatico metastatico ormonorefrattario	I
	La schedula trisettimanale del docetaxel si è dimostrata più attiva della schedula settimanale	I
	L'associazione estramustina con docetaxel ha evidenziato aumento della tossicità cardiovascolare e gastroenterica senza beneficio di sopravvivenza rispetto alla monoterapia con docetaxel	I
	Il novantrone migliora il controllo della sintomatologia dolorosa e riduce i livelli di PSA nel paziente con malattia metastatica senza avere un beneficio sulla sopravvivenza globale	I
	L'associazione tra estramustina e farmaci quali il taxolo e gli epotiloni potrebbe migliorare la sopravvivenza nel paziente con carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario	III

Fattori pro-apoptotici e vaccini sono terapie in fase di sperimentazione nel trattamento delle neoplasia prostatica	VI
Numerose molecole biologiche che rientrano nell'ambito della cosiddetta "target therapy" dimostrano attività di interferenza con tappe fondamentali della cancerogenesi prostatica	III
A Il docetaxel trisettimanale è raccomandato in I° linea terapeutica nell'HRPC metastatico	
D L'associazione dell'estramustina con docetaxel non è indicata	
A Il novantrone è indicato in I° linea ad esclusivo scopo palliativo nei pazienti intolleranti al docetaxel	

Problematiche ossee

L'utilizzo della bicalutamide (150 mg/die) riduce la perdita minerale ossea rispetto al trattamento con LHRH-A nei pazienti con carcinoma prostatico che necessitano di terapia ormonale a lungo termine	II
I bisfosfonati prevengono la perdita di massa ossea in pazienti sottoposti ad ADT	II
L'acido zoledronico è l'unico bisfosfonato efficace nel prevenire le complicanze scheletriche nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico	II
A quando vi sia indicazione all'utilizzo clinico di bicalutamide in alternativa all'LHRH, questa dovrebbe essere preferita nei pazienti osteopenici/osteoporotici	
B L'uso di bisfosfonati potrebbe essere appropriato nei pazienti osteoporotici "ab inizio" ed in coloro che lo diventano durante il trattamento.	
A Il trattamento con acido zoledronico fino a scadimento di Performance status o complicanza è consigliato nei pazienti con carcinoma prostatico ormonorefrattario e metastasi ossee	
B Il trattamento con acido zoledronico nella malattia ormonosensibile dovrebbe essere preso in considerazione nella malattia ossea sintomatica o in caso di evento scheletrico "ab inizio".	
A E' raccomandata la valutazione preventiva alla terapia con bisfosfonati della situazione dentaria del paziente.	

Terapia di supporto

Il rapporto morfina orale/ morfina sottocutanea/endovenosa è 2:1 , 3:1	II
--	----

L'utilizzo di fentanyl trans mucosale è efficace nel dolore acuto in pazienti stabilizzati con morfina orale o con altro oppioide	II
L'ossicodone ha la stessa efficacia della morfina per os	II
Il metadone ha la stessa efficacia della morfina per os, ma presenta variabilità farmacologiche interindividuali	VI
Il fentanyl transdermico ha la stessa efficacia della morfina orale ma richiede titolazione	III
La somministrazione intratecale o peridurale è in grado di recuperare efficacia terapeutica nei pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici	III
L'acido zoledronico è attualmente l'unico bisfosfonato efficace per la palliazione del dolore da metastasi ossee da carcinoma prostatico	II
La terapia radio metabolica con Samario-153 o Stronzio-89 è efficace per la palliazione del dolore da metastasi ossee da carcinoma prostatico	I
La terapia radiometabolica può indurre mielotossicità senza significative differenze fra i diversi radionuclidi	III
La radioterapia esterna è efficace per la palliazione del dolore da metastasi ossee da carcinoma prostatico	I
Una singola dose di 8 Gy è ugualmente efficace a un trattamento di 30 Gy frazionati	I
L'associazione di radioterapia esterna e radiometabolica ha dimostrato una maggiore efficacia in termini di risposta e durata della palliazione antalgica rispetto alla sola radioterapia esterna senza un significativo aumento di tossicità	I
L'associazione di terapia antitumorale e radioterapia esterna ha dimostrato una maggiore efficacia in termini di risposta e durata della palliazione antalgica rispetto alla sola radioterapia esterna senza un significativo aumento di tossicità	III
B	La morfina è l'oppioide di prima scelta per il dolore oncologico moderato-severo.
B	La via di somministrazione preferibile per la morfina è quella orale
B	La via di somministrazione alternativa più valida per la morfina è quella sottocutanea.
B	L'infusione endovenosa di morfina è preferibile nei soggetti con cateteri venosi, con edema generalizzato, con disturbi della coagulazione, con circolazione periferica compromessa, con eritema post somministrazione sottocutanea.
B	Ossicodone e metadone sono trattamenti alternativi appropriati alla morfina.
B	Il fentanyl transdermico è un trattamento alternativo appropriato nei pazienti già in terapia con oppioidi a dose stabile.

B	Il fentanyl trans mucosale può essere utilizzato nel dolore acuto incidente in pazienti stabilizzati con altro oppioide.
B	La somministrazione intratecale o peridurale di oppioidi dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici.
A	La terapia palliativa con acido zoledronico è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee.
A	La terapia radiometabolica è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee non in trattamento con farmaci antiproliferativi.
A	La radioterapia esterna è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee.

Prostatectomia radicale

La prostatectomia radicale è l'unico trattamento curativo per CaP localizzato per il quale è disponibile uno studio di confronto verso osservazione e che ha mostrato una riduzione della mortalità globale e tumore-specifica, una riduzione del rischio di metastasi e della progressione locale di malattia, rispetto al trattamento conservativo.	<i>II</i>
I migliori risultati in termini di sopravvivenza liberi da malattia dopo intervento di prostatectomia radicale si ottengono in pazienti < 70 anni.	<i>IV</i>
La precoce esecuzione della procedura chirurgica rispetto alla diagnosi di malattia non modifica la prognosi. Questo ritardo può variare sino a 180 gg o addirittura un anno senza produrre modificazioni	<i>IV</i>
I pazienti con malattia a rischio intermedio/alto o con particolari caratteristiche alla diagnosi (percentuale di malattia presente > 20% (per singolo frustolo) o > 1/3 (sul totale dei frustoli) o estensione apicale della malattia) sono a maggior rischio di ripresa biochimica di malattia in caso di chirurgia nerve-sparing.	<i>IV</i>
L'utilizzo di fonte di energia a scopo emostatico (monopolare, bipolare, ultrasuoni) nelle immediate vicinanze dei fasci neuro-vascolari può compromettere l'integrità degli stessi	<i>IV</i>
La preservazione del collo vescicale e l'eversione della mucosa vescicale non modifica il tasso di recupero della continenza né l'incidenza di stenosi dell'anastomosi dopo prostatectomia radicale	<i>IV</i>
La preservazione della lunghezza del moncone uretrale è direttamente correlata con la preservazione della continenza a un anno	<i>IV</i>
La preservazione dell'apice delle vescicole seminali migliora la percentuale di continenza dopo prostatectomia radicale a 6 mesi rispetto alla tecnica standard, non determinando differenti variazioni del PSA totale a 30 mesi	<i>II</i>

	Esiste un sottogruppo di pazienti cT3 per i quali l'intervento chirurgico esclusivo consente una DFS intorno al 20% a 5 anni (60% nei pazienti con PSA inferiore a 10)	IV
	Circa il 15% dei pazienti cT3 sono in realtà pT2	IV
	L'esecuzione della linfadenectomia estesa migliora la sopravvivenza libera da malattia rispetto alla linfadenectomia limitata.	IV
	Non è possibile stabilire in quali pazienti la linfadenectomia può essere evitata	IV
	Le tecniche laparoscopiche e robotiche offrono sovrapponibili vantaggi in termini di risultati funzionali ed oncologici a breve termine (margini chirurgici) rispetto alla prostatectomia radicale retropubica.	II
	La radioterapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, nei pazienti a rischio, presenta un vantaggio rispetto all'osservazione in termini di controllo biochimico.	I
	Non è emerso un vantaggio in termini di sopravvivenza assoluta e libera da metastasi per la scarsità di eventi nel braccio di controllo.	I
A	La prostatectomia radicale è indicata nei tumori a basso rischio in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni.	
A	nel cT3 e più in generale per le classi di rischio intermedio/alto deve essere preso in considerazione un trattamento multimodale	
C	il trattamento chirurgico come unica opzione terapeutica è considerabile in un sottogruppo di pazienti in classe di rischio intermedio (cT3 - pT2, iPSA < 10, pGleason ≤ 3+4, margini chirurgici negativi)	
D	la chirurgia nerve-sparing è sconsigliabile nei pazienti con malattia a rischio intermedio/alto o con particolari caratteristiche alla diagnosi (percentuale di malattia presente > 20% (per singolo frustolo) o > 1/3 (sul totale dei frustoli) o estensione apicale della malattia)	
D	è sconsigliabile l'utilizzo di fonte di energia a scopo emostatico (monopolare, bipolare, ultrasuoni) nella chirurgia nerve sparing	
C	non esistono dati per consigliare la preservazione del collo vescicale e l'eversione della mucosa vescicale in corso di prostatectomia radicale al fine di migliorare la continenza e ridurre il rischio di stenosi	
A	è consigliabile preservare la maggior lunghezza possibile del moncone uretrale in corso di prostatectomia radicale al fine di conservare la continenza	
B	può essere presa in considerazione la preservazione dell'apice delle vescicole seminali per migliorare la continenza precoce nei pazienti a basso rischio	
C	Non è possibile stabilire in quali pazienti la linfadenectomia può essere evitata	
B	Qualora si decida di eseguire la linfadenectomia, questa dovrebbe comprendere i linfonodi iliaci interni, iliaci esterni e otturatori	

A	L'outcome oncologico deve essere valutato mediante la cinetica del PSA
A	È consigliabile offrire la La RT adiuvante al paziente con margini positivi
B	La RT adiuvante può essere presa in considerazione nei pazienti pT3

Radioterapia a fasci esterni

La valutazione multifattoriale viene impiegata in RTE per la definizione delle classi o gruppi di rischio allo scopo di ottenere una più obiettiva valutazione dell'efficacia terapeutica e per ottimizzare la scelta ed il timing dello schema terapeutico da utilizzare	<i>III</i>
La RTE con intento radicale, risulta indicato in tutti i pazienti con diagnosi clinica e/o strumentale di malattia non metastatica (T1-4 NX-1 M0) con anamnesi negativa di pregressa irradiazione pelvica e con una speranza di vita, definita in funzione del riconoscimento di patologie concomitanti, superiore a 5 anni	<i>III</i>
Esiste evidenza clinica che la associazione ERT + TO, rispetto alla sola RT, incrementi l'outcome clinico in una quota significativa di pazienti	<i>III</i>
I pazienti in classe di rischio bassa non beneficiano di vantaggi terapeutici, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA dalla associazione con TO	<i>III</i>
I pazienti in classe di rischio intermedio/alto sottoposti a TO neoadiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S	<i>I</i>
I pazienti in classe di rischio intermedio/alto sottoposti a TO adiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA	<i>I</i>
I pazienti in classe di rischio alto/molto alto sottoposti a TO neoadiuvante/adiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA rispetto a quelli trattati solo con ERT o ERT+TO neoadiuvante	<i>II</i>
I dati della letteratura non permettono di stabilire quale tipo di TO sia da considerarsi ottimale nella associazione con la RTE	<i>III</i>
Non esistono dati riferiti alla durata minima della TO neoadiuvante, ma vi è evidenza che l'incremento della sua durata (> 3 mesi) non aumenti l'efficacia terapeutica della associazione	<i>II</i>
Non esistono dati univoci in merito alla durata ottimale della TO adiuvante, che può essere somministrata in un intervallo di tempo compreso tra 4 mesi e 5 anni dal termine della RTE	<i>III</i>
Non sono disponibili dati che permettano di affermare che l'associazione della CT con la RTE +/- TO possa migliorare i risultati clinici, nei pazienti trattati con intento di radicalità	<i>IV</i>

Esiste una franca evidenza per sostenere che i trattamenti svolti a dosi elevate (> 72 Gy) inducano un effettivo incremento, in termini di SbNED e ScNED.	<i>I</i>
Il vantaggio terapeutico sembra essere più evidente per i pazienti con fattori prognostici sfavorevoli.	<i>II</i>
La radioterapia conformazionale ha dimostrato che, a parità di dosi, riduce la tossicità gastroenterica, ma non quella genitourinaria se confrontata con la tecnica convenzionale.	<i>I</i>
La radioterapia conformazionale ha dimostrato che, a parità di dosi, se confrontata con la tecnica convenzionale potrebbe avere un impatto favorevole per la preservazione della funzione erettile.	<i>IV</i>
Le limitate esperienze condotte con tecniche di irradiazione ed energie non-convenzionali non consentono di esprimere un giudizio definitivo.	<i>IV</i>
Regimi di frazionamento alterato della dose sembrano dimostrare risultati sovrapponibili al frazionamento convenzionale in termini di outcome clinico e tossicità.	<i>IV</i>
L'analisi della distribuzione della dose a livello della regione ano-rettale ricavabile dall'istogramma dose-volume (DVH), per quanto riguarda le dosi alte e le intermedie, trova correlazione sia con la tossicità acuta che con le sequele.	<i>III</i>
L'impiego di algoritmi predittivi permette di identificare i volumi di irradiazione in funzione dei fattori di rischio riconosciuti alla diagnosi.	<i>III</i>
L'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici sembra aumentare la sopravvivenza libera da recidiva (biochimica/clinica) nei pazienti a rischio di compromissione linfonodale.	<i>II</i>
La tossicità acuta al distretto genito-urinario risente positivamente della terapia con alfa 1-litici.	<i>III</i>
La tossicità acuta al distretto genito-urinario non risente positivamente della terapia con ibuprofene.	<i>II</i>
Non vi è evidenza che la profilassi farmacologica, somministrata per via topica o sistemica, risulti efficace nella prevenzione della tossicità rettale radioindotta.	<i>II</i>
Il dosaggio periodico del PSA dopo RTE rappresenta lo strumento fondamentale per la valutazione dell'efficacia terapeutica della RTE.	<i>IV</i>
La qualità del follow up è rappresentata dalla sua durata che non deve essere minore di 5 anni.	<i>VI</i>
L'esecuzione della biopsia dopo RTE non può essere considerato come un criterio di valutazione del risultato, al di fuori di studi clinici controllati, in quanto non è mai stata dimostrata un correlazione con i principali indici di sopravvivenza.	<i>VI</i>
La RTE comporta un differente impatto sugli aspetti funzionali (QoL) rispetto a BT e PR con una minor compromissione dei domini urinario-ostruttivo e/o irritativo e del comportamento e/o della funzione sessuale, ma una maggiore evidenza di deterioramento nel dominio retto-intestinale.	<i>III</i>

	Esiste evidenza, statisticamente significativa, che la disfunzione erettile radioindotta può trarre giovamento dall' utilizzo di taladafil o di sildenafil.	II
	L'impiego della RTE può essere associato a un incremento, per quanto non quantificabile in termini di incidenza ed intervallo di insorgenza, del rischio di secondo tumore.	III
A	la stratificazione dei pazienti attraverso l'impiego di classi di rischio o algoritmi predittivi è fortemente consigliata per la definizione della strategia terapeutica e la interpretazione dei risultati.	
B	La radioterapia esterna è indicata nei tumori a basso rischio in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni.	
E	Non è indicato un trattamento complementare alla RTE nei pazienti a basso rischio.	
A	i pazienti in classe di rischio intermedia / alta / molto alta si avvantaggiano della associazione con ormonoterapia.	
A	pazienti in classe di rischio intermedia ed alta si avvantaggiano dall'utilizzo di dosi > 70 Gy.	
A	la tecnica di irradiazione conformazionale (con o senza modulazione del fascio) è da preferire (perchè riduce la tossicità radioindotta).	
A	È consigliato l'utilizzo di criteri di soglia nella distribuzione della dose agli organi critici (in quanto è in grado di predire il rischio di tossicità radioindotta).	
B	È consigliata l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici nei pazienti con rischio di compromissione dei linfonodi >15% (secondo l'algoritmo predittivo di McRoach).	
B	Il trattamento con farmaci alfa-litici è un'opzione terapeutica consigliabile nei pazienti che sviluppano tossicità genito-urinaria.	
E	Non è consigliabile la profilassi farmacologica del danno rettale acuto o tardivo.	
A	La durata della ormonoterapia neoadiuvante non deve essere inferiore a 2 mesi.	
A	La durata della ormonoterapia adiuvante non deve essere inferiore a 2 anni.	
D	L'associazione con chemioterapia non può attualmente essere considerata nei pazienti in classe di rischio alta e molto alta	
A	L'outcome oncologico deve essere valutato mediante la cinetica del PSA.	
E	Non è consigliabile l'esecuzione routinaria della biopsia dopo RTE	
A	Il trattamento con PDE-5i è appropriato nella disfunzione erettile indotta da RTE.	

Brachiterapia

La BT con impianto permanente offre risultati clinici confrontabili con altre tipi di trattamento loco-regionale per le forme a basso rischio. Per il rischio alto - intermedio i risultati migliori si ottengono con l'associazione con una componente di RTE ± OT.	IV
I pazienti con sintomi ostruttivi (IPSS > 15, flusso massimo < 15 ml/s), con prostata voluminosa (> 55 cc) o con esiti di TURP non sono candidati ideali per la BT. Una previa OT citoriduttiva può essere considerata per ridurre il volume prostatico.	IV
I ¹²⁵ e Pd ¹⁰³ sono gli isotopi attualmente impiegati per l'impianto permanente e la dose raccomandata è rispettivamente di 145 e 125 Gy. Non vi sono attualmente indicazioni per l'impiego preferenziale di uno dei due isotopi e del loro assemblaggio (strand o semi liberi).	II
L'impianto è pianificato ed eseguito sotto guida ecografica e la copertura dosimetrica ottenuta è valutata con uno studio di postplanning mediante TAC o RMN.	III
L'outcome oncologico è valutato mediante la cinetica del PSA seguendo i criteri utilizzati per la RTE, nei pazienti trattati con BT LDR sono richiesti molti mesi (24 – 36) per raggiungere un valore basso e stabile.	IV
L'impiego di un alfatitico migliora i sintomi irritativi – ostruttivi dei mesi successivi all'impianto; l'eventuale ricorso a TURP deve essere procrastinato in considerazione della lenta risoluzione dei sintomi.	III
L'esposizione dei famigliari è molto bassa e non rappresenta un deterrente all'impiego della BT con impianto permanente, fermo restando il principio di mantenerla il più bassa possibile nei limiti del ragionevole, con la conseguente necessità di fornire informazioni e istruzioni prima e subito dopo l'impianto.	III
B	La brachiterapia con impianto permanente è indicata nei tumori a basso rischio in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni.
B	Nei pazienti in classe di rischio intermedio può essere considerata in associazione a radioterapia esterna +/- OT.
B	Nei pazienti con prostata di volume > 50 ml e/o IPSS > 15 e/o Qmax < 15 deve essere presa in considerazione una OT per 2-4 mesi.
A	E' indifferente la scelta della tipologia dei semi radioattivi.
A	E' indicata una pianificazione con ecografia dell'impianto e una valutazione della geometria dello stesso entro 30 giorni.
B	L'utilizzo profilattico degli alfa-litici per 4-6 mesi è un trattamento appropriato.
B	Il trattamento con PDE-5i è appropriato nella disfunzione erettile indotta da RTE.
D	Nei pazienti che sviluppano ostruzione del basso apparato urinario la TUR-P non deve essere eseguita prima di un anno dal trattamento.

Altre opzioni terapeutiche

Crioterapia

	La crioterapia viene proposta, quale <i>metodica mini-invasiva</i> , in pazienti selezionati con <i>finalità primaria</i> , nel trattamento di pazienti con malattia organo-confinata o localmente avanzata in alternativa alla prostatectomia radicale e alla radioterapia a fasci esterni ed interstiziale, <i>e a scopo di salvataggio</i> dopo fallimento radioterapico.	✓
	E' attuabile in regime di day surgery, in anestesia periferica, con perdite ematiche assenti o scarsamente significative.	✓
	La ridotta morbilità (III generazione) è correlabile al perfezionarsi dell'ecotomografia transrettale, alla progettazione di dispositivi di riscaldamento dell'uretra, e di controllo della temperatura sfinterica uretrale e rettale e alla creazione di criosonde di calibro ridotto (17 gauge) in grado di generare iceball strutturalmente e volumetricamente più precise e modulabili.	✓
	E' possibile ripetere il trattamento in caso di fallimento terapeutico.	✓
	Sebbene il <i>tasso di complicanze</i> sia relativamente limitato e la QoL risulti soddisfacente, il deficit erettile (60-80%) procedura-correlato costituisce il maggiore limite.	✓
	Il <i>tasso di complicanze</i> aumenta considerevolmente nei trattamenti di salvataggio (incontinenza 17.5%, impotenza 100%).	✓
	Quale <i>trattamento primario</i> : il Recurrence Free Rate si attesta all'89%, ad un follow-up mediano di 68 mesi, con il 75% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 24 mesi.	✓
	Quale <i>trattamento di salvataggio</i> : il Recurrence Free Rate si attesta al 73%, ad un follow-up mediano di 37 mesi, con il 58% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 24 mesi.	✓
B	Il trattamento primario può essere proposto in soggetti con malattia organo-confinata o localmente avanzata, anziani (> 70 anni), con aspettativa di vita inferiore a 10 anni, con tumori ad alto rischio (Gleason score \geq 7, PSA > 10 ng/ml, T2-T3), non candidabili a prostatectomia radicale o che la rifiutino, o non suscettibili di trattamento radioterapico	
B	Il trattamento di salvataggio dopo fallimento di radioterapia può essere proposto in pazienti non candidabili o che rifiutino l'intervento chirurgico	
A	La proposta terapeutica deve essere associata ad una informativa dettagliata circa le terapie standard attualmente utilizzate e validate nel trattamento del carcinoma prostatico nelle differenti fasi della malattia	

HIFU (High Intensity Focused Ultrasounds)

	Quale <i>trattamento primario</i> : il Recurrence Free Rate si attesta al 77%, ad un follow-up mediano di 5 anni, con l'86% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 27 mesi.	✓
	Quale <i>trattamento di salvataggio</i> : il Recurrence Free Rate si attesta al 60% con l'84% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 16 mesi.	✓
	Il tasso di complicanze aumenta significativamente nei trattamenti di salvataggio (incontinenza 23-35%, impotenza 80-100%).	✓
	La HIFU viene proposta, quale <i>metodica mini-invasiva</i> , in pazienti selezionati con <i>finalità primaria</i> , nel trattamento di pazienti con malattia organo-confinata o localmente avanzata in alternativa alla prostatectomia radicale e alla radioterapia a fasci esterni ed interstiziale, e a scopo di <i>salvataggio dopo fallimento radioterapico</i> .	✓
	E' attuabile in regime di day surgery, in anestesia periferica, con perdite ematiche assenti o scarsamente significative.	✓
	E' possibile ripetere il trattamento in caso di fallimento terapeutico.	✓
	Il tasso di complicanze è relativamente limitato in termini di incontinenza (0.5-5%) ed impotenza (40-60%) e la QoL soddisfacente.	✓
B	Il trattamento primario può essere proposto in soggetti con malattia organo-confinata a rischio basso-intermedio (PSA < 10 ng/mL, biopsie positive ≤50% del core, Gleason score < 7), anziani (> 70 anni), con aspettativa di vita inferiore a 10 anni, non candidabili a prostatectomia radicale o che la rifiutino, o non suscettibili di trattamento radioterapico	
B	Il trattamento di salvataggio dopo fallimento di radioterapia può essere proposto in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico	
A	La proposta terapeutica deve essere associata ad una informativa dettagliata circa le terapie standard attualmente utilizzate e validate nel trattamento del carcinoma prostatico nelle differenti fasi della malattia	

RITA (Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation)

	Metodiche <i>in fase sperimentale</i> proposte con finalità primaria o di salvataggio, i cui i risultati preliminari fanno riferimento a studi di casistica estremamente limitati.	✓
B	L'esecuzione delle procedure non è raccomandata al di fuori di studi clinici controllati	

Ripresa di malattia

A	Per definire la recidiva biochimica dopo RRP è consigliabile utilizzare un valore di PSA > 0,2 ng/ml in crescita
----------	--

D	La diagnosi di una recidiva locale dopo RRP può essere ottenuta mediante biopsia a livello dell'anastomosi che, tuttavia, non è consigliata ai fini clinici
A	Dopo RT si raccomanda di eseguire un followup prolungato (5 anni) per valutare la cinetica del PSA che può essere considerato come unico parametro per definire il fallimento del trattamento radioterapico.
A	Per definire il fallimento, si raccomanda di utilizzare i nuovi criteri ASTRO (2 ng/ml sopra il nadir).
B	Dopo radioterapia è consigliato eseguire una biopsia prostatica solo come criterio di valutazione del risultato al di fuori degli studi clinici controllati

La radioterapia di salvataggio

	La radioterapia di salvataggio (SRT) nella recidiva biochimica dopo RP presenta migliori probabilità di controllo biochimico a lungo termine se iniziata con valori di PSA < 1 ng/ml LPE IV	IV
	I risultati clinici correlano con i fattori di rischio predittivi di malattia sistemica (GS, pT3b, PSA-DT), e al livello di PSA pre-SRT	IV
B	È consigliabile offrire la SRT a un paziente con recidiva biochimica dopo RP ad un livello di PSA-pre RT < 1 ng/ml.	

Riabilitazione uro-andrologica

	Il rischio relativo di disfunzione erettile dopo PR vs WW è del 1,8 con un Incremento di Rischio del 35%	II
	I fattori rilevanti per la ripresa di una valida funzione erettiva a breve termine dopo PR con o senza PDE5-I sono: età del paziente, valida funzione erettile preoperatoria, tecnica chirurgica e F-U di almeno 18-24 mesi	III
	A lungo termine la disfunzione venooclusiva è fattore fondamentale per il mancato recupero della funzione erettile.	III
	L'utilizzo di qualsiasi fonte di energia per il controllo dell'emostasi nel corso dell'intervento di PR è elemento sfavorevole ai fini della conservazione della funzione erettiva.	III
	La stimolazione intraoperatoria dei nervi cavernosi presenta risultati contraddittori	III
	L'innesto nervoso intraoperatorio presenta risultati contraddittori	IV
	L'associazione di acetil-L-carnitina + propionil-L-carnitina migliora l'efficacia del sildenafil on demand nella terapia della disfunzione erettile dopo PR nerve sparing bilaterale.	II

	La terapia intracavernosa della DE dopo PR Nerve Sparing ha un'alta efficacia e compliance ed una quota di pazienti può recuperare la completa attività erettile.	IV
	I pazienti che non rispondono al sildenafil o alla terapia con PGE intrauretrale possono rispondere ad una terapia combinata con i 2 farmaci.	III
	La terapia della DE dopo PR con Vacuum device ha elevata efficacia ma compliance estremamente bassa	III
	Un programma terapeutico multifasico può consentire ad una quota rilevante di soggetti con DE conseguente a PR di ottenere un risultato terapeutico valido e persistente nel tempo	III
	L'inizio precoce di terapia "riabilitativa" con PGE1 intracavernosa, praticata 2 volte la settimana, può consentire il recupero della funzione erettile più rapidamente e più frequentemente	II
	La terapia riabilitativa precoce combinata o sequenziale con PDE5-I e/o FIC fornisce risultati migliori per quanto riguarda il recupero della funzione erettile	III
A	E' importante valutare gli aspetti della funzione sessuale prima di un trattamento radicale	
D	Ai fini della conservazione della funzione erettiva è sconsigliabile l'utilizzo di qualsiasi fonte di energia per il controllo dell'emostasi nel corso dell'intervento di PR	
D	E' sconsigliabile la stimolazione intraoperatoria dei nervi cavernosi per la loro localizzazione e conservazione	
D	E' sconsigliabile l'innesto nervoso intraoperatorio per favorire la ripresa della funzione erettile dopo PRR con escissione mono/bilaterale dei nervi cavernosi	
A	Dopo PR non nerve sparing è consigliabile iniziare la terapia con PGE1 intracavenosa entro i primi 3 mesi.	
B	Dopo PR nerve sparing è utile uno schema terapeutico "riabilitativo" iniziato precocemente dopo l'intervento, con assunzione a tempi prefissati di farmaci per iniezione intracavernosa	
B	Dopo PR nerve sparing è utile uno schema terapeutico "riabilitativo" iniziato precocemente dopo l'intervento, con assunzione a tempi prefissati con PDE5-i	

L'intervento psicologico nella malattia prostatica

Comorbidità psichiche correlate alla esperienza di diagnosi

Aumento di ansia e peggioramento dell'umore, possono verificarsi durante un controllo medico, indipendentemente dalla diagnosi di neoplasia prostatica	III
--	-----

La scoperta di avere una neoplasia prostatica è vissuta come un evento traumatico e molto doloroso, che compromette il vigore psicologico, produce fatigue e, complessivamente, peggiora il benessere della persona	IV
Le comorbidità psichiche alla diagnosi possono anche essere indipendenti dalla gravità della malattia	IV
La consapevolezza di essere ammalati di neoplasia alla prostata compromette la funzione erettile ed il desiderio sessuale	V
La consapevolezza dei possibili effetti collaterali delle terapie tende a far peggiorare ulteriormente l'umore ed attiva pensieri angoscianti; il rischio di incontinenza urinaria è l'effetto collaterale più temuto	V
Le varie comorbidità psichiche dovute all'esperienza di diagnosi di neoplasia prostatica possono perdurare anche diversi mesi dopo l'evento di scoperta di malattia	II

Comorbidità psichiche correlate ai trattamenti medico-specialistici per la cura della neoplasia prostatica

Gli effetti collaterali delle terapie influenzano negativamente diverse aree della qualità di vita del paziente, producendo fatigue, perdita di energia, distress emotivo, angoscia e in particolare compromettono l'area della sessualità e del benessere relazionale	II
I trattamenti medico specialistici della malattia prostatica intaccano l'equilibrio della propria identità, producendo alterazione del Sé corporeo, alterazione del Sé sociale, alterazione dell'identità sessuale	III
Gli ambiti della vita sessuale che più vengono colpiti sono la qualità dell'intimità sessuale, l'interazione quotidiana con le donne, l'immaginario sessuale e la percezione della propria mascolinità	V
La patologia prostatica e le sue terapie mettono in discussione l'equilibrio della coppia.	V

Strumenti di rilevazione delle comorbidità psichiche

Esistono strumenti diagnostici specifici per la rilevazione della QoL nel paziente con neoplasia prostatica	II
---	----

Trattamenti psicologici finalizzati ad affrontare le comorbidità psichiche correlate alla diagnosi oncologica e ai relativi trattamenti medico-specialistici

Una limitata informazione aumenta nel paziente lo shock della diagnosi, rende più complessa la presa di decisione terapeutica ed ostacola l'adattamento post trattamenti medici	V
---	---


Aspetto specifico della cura del paziente con cancro alla prostata è la riabilitazione della funzione sessuale	<i>IV</i>
I trattamenti psico-sociali disponibili per i pazienti con cancro alla prostata hanno lo scopo di migliorare e aumentare le informazioni in possesso dei pazienti, stimolare le strategie funzionali di adattamento alla malattia, migliorare la qualità di vita e prevenire i problemi psico emotivi e relazionali. Tra questi, i più diffusi sono gli interventi a stampo educativo e i gruppi di supporto	<i>II</i>
E' possibile che vi sia imbarazzo da parte del paziente o del partner ad affrontare le tematiche sessuali; questa situazione può essere superata stimolando la discussione da parte del medico curante	<i>V</i>
La riabilitazione sessuale più efficace è costituita da un approccio integrato di assistenza psicologica e trattamento medico, che facilita l'aderenza al trattamento farmacologico, aumenta la stima di sé del paziente e la soddisfazione della coppia	<i>II</i>
Quando c'è una relazione stabile il coinvolgimento del partner appare necessario perché la riabilitazione (anche farmacologia) vada a buon fine	<i>III</i>

Decision making

I trattamenti radicali standard (PR, RTE e BT) hanno risultati oncologici confrontabili ma con un differente profilo di tossicità	<i>III</i>
La sorveglianza attiva potrebbe essere presa in considerazione come alternativa ai trattamenti standard in pazienti a basso rischio	<i>III</i>
Nei pazienti con malattia avanzata-disseminata è possibile e spesso praticato il trattamento ormonale con differenti approcci farmacologici, con risultati oncologici confrontabili ma differenti per effetti collaterali e QoL	<i>II</i>
Una diversa decisione sul trattamento risultava in genere più indicativa di una differente informazione ricevuta dal medico piuttosto che di un reale orientamento/preferenza del paziente su effetti collaterali e relativo impatto su QoL	<i>IV</i>
Il medico specialista è in genere il maggior artefice dell'informazione erogata e della conseguente scelta operata	<i>IV</i>
Esiste l'opportunità di far precedere un'adeguata informazione ad un successivo processo decisionale (decision making counseling), tramite un approccio multidisciplinare e/o codificato attraverso l'impiego di strumenti sviluppati in base all'evidenza e al consenso	<i>VI</i>
A	Deve essere previsto un momento formalizzato di informazione su tutte le possibili opzioni terapeutiche, preferibilmente multidisciplinare o comunque strutturato in funzione del contesto in cui si realizza
A	Le preferenze e le esigenze del paziente devono essere prese in considerazione dal medico al momento della proposta terapeutica



**3b. Scientific
evidence, synthesis
and recommendations**



Screening

	A PSA-based screening has not been demonstrated to be useful for cancer specific mortality risk reduction.	I
	ERSPC study preliminary data show more favourable clinical and pathological patterns of the tumours of the screened individuals than those of non-screened individuals.	II
	Both over diagnosis and over treatment are the relevant negative effects of the screening, because they are frequent and they have many important implications, psychological costs and psychosocial morbidity.	III
E	A PSA-based screening is not indicated in asymptomatic subjects, because it is not a health care general instrument and there is no indication for the general population to have a periodic PSA check up.	
C	Asymptomatic individuals without either a diagnostic suspicion or any risk factor who require a PSA testing should be advised about the pros and cons of this evaluation.	

Patient's history

	Heredity of prostate cancer is proven	III
	Hereditary prostate cancer develops at early age	III
	The risk of developing prostate cancer is higher when the number of relatives with prostate cancer is high and when there is not close family relationship.	III
	Environmental factors as well as lifestyle can deeply influence the disease development	IV
A	Familiarity should always be investigated	

Symptoms evaluations

	LUTS are not proven to be linked to prostate cancer	III
	There are no specific symptoms to diagnose prostate cancer	IV

Physical examination

	Digital rectal examination alone has low diagnostic accuracy	II
	Digital rectal examination cannot predict the diagnosis.	II
	Digital rectal examination has poor accuracy to define local extension	IV

The combination of digital rectal examination and PSA greatly increases diagnostic accuracy.	IV
E Digital rectal examination alone is neither a reliable tool to identify prostate cancer nor to indicate a prostate biopsy.	

PSA and its derivatives

Between 2 and 10 ng/mL PSA values, the free-to-total PSA ratio has better diagnostic value than total PSA.	III
With 25% cut-off, the free-to-total PSA ratio has a good sensibility (95%), a low specificity (18%) and a low positive predictive value (36%). On the contrary, with 15% cut off, the free-to-total PSA ratio has an acceptable specificity (63%) and a low sensibility (70%)	III
The free-to-total PSA ratio has higher specificity in the PSA range 4-10 than between 2-4 ng/mL.	III
The free-to-total PSA ratio can be influenced by prostate volume, inflammation and evaluation methods	III
Complexed PSA does not have a significantly better diagnostic efficiency with respect to either Total PSA or Free-to-Total PSA ratio, despite having better AUC-ROC.	III
Complexed PSA has a good sensibility (95%) with a 2 ng/mL cut off, low specificity (13%) and a low positive predictive value.	III
With top sensibility values, PSA density has specificity (14%), positive predictive value (38%) and Spared Benign Biopsy/Missed Cancer ratio (9.3/1.6) with low diagnostic usefulness.	III
The PSA density diagnostic efficacy, evaluated with AUC-ROC slopes, does not have the best values.	III
The PSA density, the total PSA and the PSA molecular forms, evaluated with AUC-ROC slopes, do not have significantly different diagnostic efficacy.	III
PSA density of the transitional zone is of limited clinical use because its data on specificity, sensitivity and diagnostic efficacy are controversial.	III
The PSA-V has low diagnostic utility	III
Preoperative PSA-V is a prognostic index with respect to both the progression free and cancer specific survival.	III

Prostate biopsy

A The indication to biopsy on the prostate should be considered with great care when the eventual diagnosis might suggest treatment, which can improve either the quality of life or life expectancy.

D	Prostate biopsy should not be indicated on a standard cut off value of either total PSA or PSA derivatives
A	It would be better to repeat serum PSA dosage before indicating a biopsy.
A	In patients treated for more than 6 months with 5-a reductase inhibitors, the PSA value should be doubled to be compared with the standard values.
A	When total PSA is > 10 ng/mL a prostate biopsy is recommended.
B	When total PSA is < 10 ng/mL, the free-to-total PSA ratio and the PSA derivatives should be taken into account to improve the selection of patients to biopsy.
B	The PSA velocity is the most accurate parameter among PSA derivatives and PSA molecular forms when their use is indicated.
E	Free-to-total PSA ratio is not useful when total PSA is < 2 ng/mL
B	Prostate biopsy is advised when free-to-total PSA ratio is <10% and total PSA is between 2 and 10 ng/mL.
D	PSA density and transition zone PSA density are not recommended for routine use.
A	Antibiotic prophylaxis with quinolones should be administered from 12 hours before prostate biopsy until the 2 nd day after.
A	Local infiltration anaesthesia should be performed before prostate biopsy.
B	Ten to 14 cores should be obtained in biopsying a prostate, by sampling the most lateral zones.
B	A biopsy should be repeated when: <ul style="list-style-type: none"> • A previous biopsy did not obtain an inadequate sample number ≤ 6 • A previous biopsy showed atypical or suspect lesions not diagnostic for carcinoma (within 3 months) or high grade intraepithelial prostate neoplasia (HGPIN) (after 6-12 months); • PSA values are steadily over 10 ng/mL
B	A re-biopsy should obtain a greater number of cores than the previous biopsy. The transition zone should also be sampled.
D	The biopsy of the urethro-vesical anastomosis is not supported by scientific evidence.

Pathological report

The detection rate of prostate cancer and the length of a biopsy core are directly related.	IV
The amount of prostate cancer in the biopsy cores correlates with the pathological stage, surgical margins, neoplasia volume, lymphonodal metastases and prognosis.	IV

	The classification of the cores according to the site and the side of the sample can indicate the treatment planning.	VI
	The “sandwich” technique to pack the specimen improves the quality of the histological sample.	III
	The diagnostic accuracy can be improved by mounting each biopsy sample in 3 histological level sections: the 1 st and the 3 rd are stained routinely, whereas the 2 nd is preserved for further immuno-histochemical stain when needed.	VI
	High-grade prostate intraepithelial neoplasia (HGPIN) is directly related to a higher detection rate of prostate cancer at a rebiopsy.	V
	The presence of atypical glandular lesions (ASAP) may suggest a cancer but is not diagnostic of cancer.	V
	The Gleason score has good correlation with the patient prognosis.	IV
	The 3 rd represented Gleason grade pattern has good correlation with the pathological stage and grade.	V
	The perineural invasion seen in the biopsy samples does not necessarily correlate with prognosis	VI
	Prostate cancer extends beyond the gland more frequently through the apical and basal aspects of the gland and the seminal vesicles insertion zone.	VI
	A neoplastic area is microscopically identifiable only in a minority of cases. This hinders a precise sampling of the neoplasia.	III
	The peri-lymphatic adipose tissue might contain macroscopically undetectable metastatic nodes.	VI
A	Biopsy samples should be 10 mm long at least.	
A	Biopsy samples should be labelled according to the side and site.	
A	Biopsy samples should be sent packed by the “sandwich” technique.	
A	Each biopsy sample should be mounted in 3 histological level sections: the 1st and the 3rd to be stained routinely, whereas the 2nd to be preserved for further immuno-histochemical stains when needed.	
A	The high-grade intraprostatic neoplasia (HGPIN) should be reported in the histopathological reports.	
A	In the histopathological reports of prostate biopsies the atypical glandular lesions (ASAP), which suggest but not diagnose cancer, should be reported	
A	The Gleason grade system should be disclosed when prostate cancer is diagnosed.	
B	In the histopathological reports of prostate biopsies the 3rd represented Gleason grade pattern should be reported.	

A	In the histopathological reports of prostate biopsies the amount of neoplastic tissue should be reported.
C	In the case of prostate cancer the presence of perineural invasion should be reported.
A	The apical and basal parts of the prostate gland and the seminal vesicles insertion zone should be completely sampled.
A	The use of a reproducible protocol to preserve the remaining tissue after the first histological sampling, in order to be correctly identified and oriented when is needed a resampling, is recommended.
B	The sampling of perilymphatic adipose tissue is recommended when the biopsy Gleason score is ≥ 7

Diagnostic role of imaging

	The diagnostic accuracy of transrectal sonography is good only when the lesion detected is larger than $1 \div 1.5$ cm.	III
	TC has poor diagnostic accuracy in detecting prostate neoplastic lesions.	III
	MRI has poor diagnostic accuracy in detecting prostate neoplastic lesions.	III
	MRI and spectroscopy volumetric measures are more accurate for large and aggressive tumours than for small ($< 0.5 \text{ cm}^3$) and low aggressiveness tumours.	III
	T category is poorly defined by transrectal ultrasound	IV
	T category is poorly defined by TC	IV
	T category evaluated by MRI correlates with pathology in 72% of cases	III
	In evaluating the N category TC has sensitivity of between 27 and 75 %, specificity of between 66 and 100% and low accuracy.	III
	N category is poorly defined by MRI	III
	Neither transrectal ultrasound nor TC has the specificity and the sensitivity needed to diagnose a local recurrence or to distinguish it from a surgical scar.	IV
	MRI defines post surgical local recurrence with good accuracy only in the case of palpable nodules.	III
D	Transrectal sonography is not recommended for the diagnosis and staging of prostate cancer	
D	TC is not recommended for the diagnosis and staging of prostate cancer	

B	MRI can be helpful in defining the T category in patients suspected of having either extra capsular extension or seminal vesicles invasion
C	The role of MRI in defining the N category is not defined.
C	The role of imaging to diagnose a post surgical local recurrence is not defined.

Staging

	The value of PSA alone is limited in defining the pathological stage in prostate cancer patients	III
	Digital rectal examination has low sensibility, but higher specificity, in staging the T category.	III
	The forecast of pathological staging is of paramount importance in choosing the treatment	VI
	Published nomograms have good diagnostic accuracy of extra capsular extension (81-87%), of seminal vesicles invasion (84-88%) and lymphatic metastatisation (76-78%).	IV
A	It is better to use the published nomograms than imaging techniques, which are of limited help in staging prostate cancer, to identify the extra capsular extension, the seminal vesicles invasion and the lymphatic metastatisation	

Risk classes and prognostic factors

	The most important independent prognostic factors are: pre-treatment PSA, biopsy Gleason Score and clinical staging.	IV
	Positive clinical margins after radical prostatectomy are an important prognostic factor.	IV
	Other factors than those mentioned are still under investigation.	IV
	A worse prognosis seems to be indicated by a quantity > 50% of positive biopsy cores.	IV
A	Risk classes are indicated to program both therapy and follow up.	

Chemoprevention

	Some nutrients, specifically selenium, are shown by epidemiological and observational studies to play a part in chemopreventing prostate cancer.	III
	Finasteride decreases the risk of developing a clinical prostate cancer.	II

	Unsolved clinical questions limit the use of finasteride in chemopreventing prostate cancer.	VI
C	No evidence supports chemoprevention implementation either with nutrients or drugs.	
B	Patients asking to be treated with finasteride to reduce their high risk should be advised precisely about the cost-benefit balance of the treatment. Moreover, if chemoprevention is chosen, it should not be charged to the Public Health Care System.	

Observational strategies

	About 2/3 of the patients with early diagnosed prostate cancer can survive for roughly 15 years after diagnosis.	III
	The clinical and pathological parameters associated with long term survival are roughly the same criteria used to define a low risk disease.	III
	An indolent disease is not predictable at the time of diagnosis	III
	Disease specific cumulative survival of radical prostatectomy is superior to that of watchful waiting.	II
	A series of watchful waiting studies report a 98-100% of disease specific survival.	III
	There is no consensus about the clinical and pathological criteria for recruiting, dismissing and observing the patients enrolled in a watchful waiting program.	III
A	Watchful waiting is not a proposal to be offered indiscriminately to patients with early diagnosis of the disease.	
B	A watchful waiting program should be considered for patients with early diagnosed disease and life expectancy of less than 10 years.	
B	An Active Surveillance program should be proposed as an alternative to radical treatments only when the patients are included in a clinical study.	

First line medical treatments.

	LH-RH analogues have the same clinical efficacy as estrogens and castration.	I
	There are no differences between the various pharmacological preparations and molecules of LH-RH analogues.	I
	A monotherapy with non-steroidal anti-androgenic drugs (NSAA) has fewer efficacies than androgen depriving treatments but a more favourable impact on sexual activity.	I

	A monotherapy with steroidal anti-androgenic drugs (SAA) has slightly less efficacy than androgen depriving treatments.	I
	The association between LH-RH analogues and NSSA (TAB/MAB) gives a slight survival advantage only to the patients with more than a 5 year follow up, but with a large increase in costs and side effects.	I
	Early treatment gives a slight advantage in terms of survival and decrease of complication rate with respect to delayed treatment but an increase in costs and side effects.	I
	Intermittent therapy can restore the castration state after therapy resumption for some time, decrease costs and improve QoL.	II
A	The standard initial treatment, to be discussed with the patient, is either the LH-RH analogue (with a pre emptive treatment with a non steroidal antiandrogen to prevent a flare up for 3 or 4 weeks), or the orchiectomy (either total or sub capsular), or NSSA.	
D	TAB/MAB is not a first line treatment, however valuable.	
A	Symptomatic patients should be treated immediately, whereas treatment for non-symptomatic patients can be delayed.	
C	The efficacy of intermittent therapy is not validated by enough data, therefore should be used only in clinical trials.	

The metabolic syndrome

	Cardiovascular pathologies are the first non-cancer related cause of death among patients with prostate cancer.	III
	Male hypogonadism is thought to be an independent risk factor to develop the metabolic syndrome.	III
	Metabolic syndrome is the main risk factor of cardiovascular diseases.	III
	Metabolic syndrome is present in more than 50% of patients undergoing long-term androgen suppressive treatment for prostate cancer.	III
	It has been demonstrated that treatment with LH-RH analogues is related to a risk of coronary disease (16%), myocardial infarction (11%), sudden cardiac death (16%) and diabetes (44%)	V
B	Patients in androgen deprivation treatment should be monitored for cardiovascular function, lipidic status and medullary function.	
B	Because of the vascular risk, patients should be advised to follow an appropriate diet and to maintain a good level of fitness.	
B	When non-steroidal antiandrogens are appropriate, they are better for the treatment of patients with diabetes or cardiovascular pathologies.	

Second line hormonal therapies

	Due to the fact that a definition of 'second line hormonal therapy' doesn't exist, the Commission suggests considering as a second line hormonal therapy whatever change has been made on the existing treatment.	VI
	Antiandrogen withdrawal can decrease the PSA values in about 50 % of cases, however the clinical benefit is felt in a variable range of patients with a median response of about 4 months.	V
	Flutamide has 15 % of objective responses when used as second line therapy.	V
	Flutamide used as a second line therapy doesn't affect survival.	II
	Flutamide used alternatively with other antiandrogens can reduce PSA values.	V
	Bicalutamide used as a second line therapy reduces by 50 % the PSA values in 20-24 % of cases.	V
	Low dose steroidal therapy reduces pain and improves subjective conditions, and reduces by 50 % the PSA values in between 30 and 60 % of patients.	V
	Low dose ketokonazole associated with steroids decreases PSA serum levels in about 30 % of cases without improving survival.	II
	Diethylstilbestrol treatment produces short PSA responses in between 26-66% of patients with cardiovascular effects in between 10-30% of the cases.	V
B	Antiandrogen withdrawal can be proposed to asymptomatic patients with PSA increase before chemotherapy treatment.	
B	Total androgen blockade is an appropriate treatment of the progression during hormonal monotherapy	
B	Low dose corticosteroid treatment is a palliative therapy.	
C	Ketokonazole treatment can be proposed to delay chemotherapy.	
E	Diethylstilbestrol is not advisable due to its side effects and due to its similar activity to non-steroidal antiandrogens.	

Chemotherapy

	Docetaxel increases the survival of patients with hormone-refractory prostate cancer.	I
	The three-week schedule is more active than the weekly schedule for docetaxel therapy.	I
	The association of docetaxel and estramustine demonstrated an increase of cardiovascular and gastrointestinal toxicity without any survival benefit with respect to docetaxel monotherapy.	I

	Novantrone improves pain control and reduces the PSA levels in metastatic patients without giving any benefit on survival.	I
	The association of estramustine and either taxole or epoethylones might improve the survival of patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer.	III
	Pro-apoptotic factors and vaccines are experimental therapies of prostate neoplasia.	VI
	Various biological molecules among “target therapy” have shown interference with some fundamental steps of prostate cancer genesis.	III
A	Three-week schedule docetaxel treatment is recommended for the treatment of hormone-refractory prostate cancer.	
D	Association of docetaxel and estramustine is not indicated.	
A	Novantrone is indicated exclusively as a first line palliative treatment in patients for whom docetaxel is not suitable.	

Bone problems

	Bone mineral loss is reduced by the use of Bicalutamide with respect to the use of LH-RH analogues in prostate cancer patients treated with long-term hormonal therapy.	II
	Bisfosfonates prevent bone mass loss in patients treated with androgen depriving drugs.	II
	Zoledronic acid is the sole bisfosfonate which is able to prevent skeletal complications in patients with skeletal metastases from prostate cancer.	II
A	When indicated, bicalutamide is preferred to LH-RH analogues in patients with either osteopenia or osteoporosis.	
B	Among patients undergoing antiandrogen treatment, bisfosfonates can be appropriately administered to those with evidence of osteoporosis, either existing pre or developed during antiandrogen treatment.	
A	Treatment with zoledronic acid is recommended for patients with hormone refractory prostate cancer and bone metastases until either the performance status worsens or some complication appears.	
B	Treatment with zoledronic acid in the hormone responsive disease should be considered when either the metastatic disease is symptomatic or a skeletal complication still exists.	
A	A preventive dental evaluation is recommended for patients who undergo to bisfosfonate treatment.	

Pain control treatments.

	The morphine ratio between oral/subcutaneous/intravenous administration are 2:1 and 3:1 respectively.	I-II
	Acute pain in patients controlled by either oral morphine or other opioids is successfully treated with transmucosal phentanyl.	I-II
	Oxycodone and oral morphine have the same efficacy	I-II
	Methadone has the same efficacy as oral morphine, however it can have individual pharmacological variables.	VI
	Transdermal phentanyl, when titrate, has the same efficacy as oral morphine.	III
	An inadequate pain control during systemic opioids treatment can be achieved with either an intraspinal or a peridural opioids administration.	III
	Zoledronic acid is up to now the sole efficacious bisfosfonate to alleviate the pain from bone metastases.	II
	Radio-metabolic therapy with Samarium ¹⁵³ and Strontium ⁸⁹ is efficacious to alleviate the pain from prostate cancer bone metastases.	I
	Radio-metabolic therapy can provoke myelotoxicity regardless of the radionuclide used.	III
	External beam radiotherapy is efficacious to alleviate the pain from prostate cancer bone metastases.	I
	A single shot of 8Gy dose is as efficacious as a fractioned 30Gy dose.	I
	The association of radio-metabolic and external beam radiotherapy is more efficacious than sole external beam radiotherapy in terms of response, length of pain alleviation without any significant toxicity increase.	I
	The association of chemotherapy and the external beam radiotherapy is more efficacious than the sole external beam radiotherapy in terms of response, length of pain alleviation without any significant toxicity increase.	III
B	Morphine is the first choice opioid to treat moderate to severe oncological pain.	
B	The best administration route for morphine is oral.	
B	The second choice administration route for morphine is subcutaneous.	
B	Morphine is better infused intravenously in patients with venous catheters, generalized oedema, coagulation disorders, impaired peripheral circulation, and eritema due to subcutaneous administration.	
B	Oxicon and Methadone are appropriate alternatives to Morphine.	

B	Transdermal Phentanyl is an appropriate alternative treatment for patients treated with steady-dose opioids.
B	Transmucosal Phentanyl can be used to treat incidental pain in patients regularly treated with other opioids.
B	Spinal or peridural opioids administration should be considered when patients have inadequate pain control with an adequate systemic opioid treatment.
A	Palliative treatment with Zoledronic acid is an appropriate therapy for patients suffering from pain due to bone metastases.
A	Radio-metabolic therapy is an adequate treatment for patients suffering from pain due to bone metastases when not undergoing an antineoplastic treatment.
A	External radiotherapy is an appropriate treatment for patients suffering from pain due to bone metastases.

Radical prostatectomy

Radical prostatectomy is the sole curative treatment of localized prostate cancer which has been demonstrated, by a study matching radical prostatectomy versus observation, to reduce the overall and cancer-specific mortality, the metastases risk and local progression of the disease with respect to conservative treatment.	II
The best results in terms of disease-free survival with radical prostatectomy are obtained in patients younger than 70 years	IV
Early surgery after diagnosis does not change the prognosis. Surgery can be delayed for up to 180 days, even to 1 year without negative consequences.	IV
In cases of nerve-sparing surgery, the patients with the highest risk of biochemical relapse are those with a diagnosis of intermediate/high risk, disease present in a single core >20% or in the total of the specimens >1/3 and apical extension of the disease.	IV
The energy (monopolar, bipolar, ultrasound) delivered to coagulate in proximity to the neural bundles can cause its damage.	IV
Neither the bladder neck sparing technique nor the mucosal eversion after radical prostatectomy can improve the continence recovery and decrease the stenosis rate.	IV
One-year continence after surgery is directly related to the length of the urethral stump.	IV
The seminal vesicle apex sparing improves with respect to the standard technique the 6 months continence rate after radical prostatectomy without any total PSA variation at 30 months.	II
60% of patients staged cT3 with PSA <10 ng/ml treated with radical prostatectomy only, have 20% disease free survival at 5 years.	IV

	About 15% of cT3 staged patients are pT2.	IV
	The extended lymphadenectomy improves disease free survival with respect to limited lymphadenectomy.	IV
	It is impossible to select the patients for whom lymphadenectomy can be avoided.	IV
	The robotics and laparoscopic techniques provide the same advantages as retropubic radical prostatectomy in terms of oncological short-term results.	II
	In high-risk patients adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy offers a better biochemical control than observational policy.	I
	No advantage of adjuvant radiotherapy in terms of overall and metastases free survival has been demonstrated due to the few events in the control arm.	I
A	Radical prostatectomy is indicated for patients with low risk tumours and life expectancy >10 years.	
A	In patients with high/intermediate risk tumours and in cT3, a multimodal treatment should be considered.	
C	Surgery as monotherapy can be considered in intermediate risk patients with cT3 downstaged pT2, iPSA < 10, post operative Gleason ≤ 3+4 and negative surgical margins.	
D	Nerve sparing surgery is not indicated for patients either with medium and high-risk disease or with particular diagnostic features: tumour apical extension, more than 20% of tumour in a single core and >1/3 tumour in the whole sampled biopsy.	
D	The use of any energy for emostatic purposes (monopolar, bipolar, ultrasound) is not recommended for nerve sparing surgery.	
C	There are no data to support the recommendation to evert the bladder mucosa or to preserve the bladder neck in order to improve the continence rate and to decrease the stenosis risk.	
A	It is advisable, during a radical prostatectomy, to preserve the longest urethral stump length to maintain continence.	
B	In low risk patients preserving the seminal vesicle apex can be considered in order to improve the continence recovery.	
C	It cannot be stated which patients can be spared the lymphadenectomy.	
B	When lymphadenectomy is carried out, external and internal iliac and obturator nodes should be removed.	
A	The oncological outcome should be evaluated by the PSA kinetics.	
A	Patients with positive surgical margins should undergo adjuvant RT.	
B	Adjuvant RT can be considered for patients staged pT3.	

External beam radiotherapy

Multifactorial evaluation is used in ERT to define the classes or the groups at risk, in order to better evaluate the therapeutic results and to optimize the choice and the timing of the therapeutic plan.	III
Radical ERT is indicated for patients with non-metastatic disease, clinically staged T1-4 NX-1 M0, who haven't had previous pelvic radiotherapy and with a life expectancy, defined according to concomitant pathologies, of more than 5 years.	III
There is clinical evidence that ERT with HT (hormonal therapy) improves the clinical outcome in a significant number of patients better than ERT alone.	III
The association of ERT with HT doesn't offer any advantage to low risk patients in terms of biochemical NED, clinical NED, cancer-specific survival and absolute survival.	III
Patients in classes of intermediate and high risk can have a significant therapeutic advantage in terms of biochemical NED, clinical NED and cancer-specific survival when treated with neoadjuvant hormonal therapy.	I
Adjuvant hormonal therapy given to intermediate and high risk patients can give a significant therapeutic advantage in terms of biochemical NED, clinical NED, cancer-specific survival and absolute survival.	I
Patients in classes of high and very high risk who are treated with both neoadjuvant and adjuvant hormonal therapy, can have a significant therapeutic advantage in terms of biochemical NED, clinical NED, cancer-specific survival and absolute survival treated with respect to those treated with either ERT alone or ERT and neoadjuvant HT.	II
There is no scientific evidence concerning which is the best hormonal therapy to be associated to ERT.	III
There are no data concerning which is the minimal length of the neoadjuvant hormonal treatment, however it is known that more than 3 months of treatment doesn't give any advantage.	II
There are no concordant data concerning which is the optimal length of the adjuvant hormonal treatment which can be administered between 4 months and 5 years after ERT.	III
There are no data available to support that the Chemotherapy with RTE +/- TO can improve the clinical data in the patients treated with radical intention.	IV
There is strong evidence that the high dose (>72 Gy) treatments increase both the biochemical and clinical NED rate.	I
The therapeutic advantage is more evident in patients with unfavourable risk factors.	II

Given the same doses, conformational radiotherapy can reduce the gastro enteric toxicity but not the genitourinary toxicity with respect to conventional radiotherapy.	I
Given the same doses, conformational radiotherapy has been demonstrated to have better erectile function preservation with respect to conventional radiotherapy.	IV
A conclusive evaluation of the irradiation techniques performed with non-conventional energies is not possible due to the limited number of studies.	IV
Some different dose fraction regimens demonstrated the same results in terms of clinical outcome and toxicity as the conventional dose fraction.	IV
The dose distribution of the high and intermediate doses in the ano-rectal region as from dose volume histogram (DVH) is directly related to the acute toxicity and the sequels.	III
Predictive algorithms based on the risk factors identified at diagnosis indicate radiation volumes.	III
Pelvic nodes prophylactic radiation seems to improve the biochemical and clinical NED survival in patients at risk of nodal involvement.	II
Acute genito urinary toxicity is positively treated with a-lytic drugs.	III
Acute genito urinary toxicity is not cured by hybuprophene.	II
There is no evidence to suggest that the drug profilaxis administered either locally or systemically is efficacious in preventing radio induced rectal toxicity.	II
Periodical PSA evaluation is the main instrument to evaluate ERT efficacy.	IV
The follow up quality depends on its length, which should be of at least 5 years.	VI
Prostate biopsy after ERT is not an evaluation criterion of the result, apart from controlled studies, because it is not related to the main survival indices.	VI
The impact of ERT on the functional sections of the QoL is different from that of either brachitherapy (BR) or RRP: it has a lower impact on urinary obstruction and irritative symptoms, on sexual behaviour and function, but has greater impact on intestinal and rectal function.	III
There is statistically significant scientific evidence that the erectile dysfunction consequent to ERT can be successfully treated by either tadalafil or sildenafil.	II
ERT might be associated with the risk of a 2 nd tumour; however the interval between onset and the incidence rate are not quantifiable.	III
A	A stratification of the patients with groups at risk and predictive algorithms is strongly recommended in order to choose the therapeutic strategy and to interpret the results

B	ERT is indicated for low risk patients with a life expectancy > 10 years.
E	In low risk patients a treatment complementary to ERT is not indicated.
A	Intermediate, high and very high-risk patients benefit from the hormonal therapy associated with ERT.
A	Intermediate and high-risk patients benefit from ERT treatments with doses > 70 Gy.
A	The conformational radiotherapy technique (with or without beam modulation) is preferred because it can decrease radio toxicity.
A	The use of the threshold criteria for the dose distribution to the critical organs is recommended in order to predict the radio toxicity risk.
B	Pelvic node radiation in patients with >15 % of nodal involvement risk, according to the McRoach algorithm, is recommended.
B	The use of α -lytic drugs in patients with genito-urinary toxicity is advisable.
E	The pharmacological prophylaxis of the rectal toxicity, either acute or late is not recommended.
A	The duration of neoadjuvant hormonal therapy should be of at least 2 months.
A	Adjuvant hormonal therapy should not be less than 2 years.
D	Up to now the association of ERT and chemotherapy for the high and very high risk patients cannot be considered.
A	The oncological outcome should be evaluated by the PSA kinetics.
E	A routine biopsy after ERT is not recommended.
A	The erectile dysfunction secondary to ERT can be adequately treated with PDE-5 inhibitors.

Brachithery

Brachithery permanent implants have the same results as other loco regional treatments in low risk tumours. In medium and high risk patients the best results are obtained by combining external beam radiotherapy and/ or a hormonal therapy.	IV
Brachithery is not indicated in obstructed patients, (IPSS > 15, Q max < 15 ml/s), with large prostate volume (> 55 cc) or in previously operated patients with TURP. A previous hormonal therapy can be considered in order to reduce the prostate volume.	IV
The isotopes now being used for permanent implants are I ¹²⁵ and the Pd ¹⁰³ . The recommended doses are 145 e 125 Gy respectively. There are no suggestions either about which isotope is preferable or about choosing a strand or free seed assemblage.	II

	The implant is planned and performed by sonography guidance; a TC or MR post planning study evaluates the dosimetric distribution.	III
	The oncological outcome is evaluated by the PSA kinetic according to ERT criteria. Patients treated with low dose rate brachithery need some months (24-36) to achieve low and stable values.	IV
	Post implant irritative and obstructive symptoms are improved with an a-lytic drug. When a TUR-P is needed, it should be delayed because the symptoms are slowly relieved.	III
	The exposure is low for the relatives and it doesn't contraindicate any permanent implant of brachithery. However the exposure should be maintained as low as possible for the treatment and the relatives should be informed and instructed after the implant.	III
B	Permanent implant brachithery is indicated for low risk tumours in patients with life expectancy > 10 years.	
B	In medium risk patients brachithery should be used with ERT and/or hormonal therapy.	
B	In patients with prostate volume > 50 mL or with IPSS > 15 and Qmax < 15 mL/min an adjuvant hormonal therapy for 2-4 months should be associated with Brachithery.	
A	The type of radioactive seeds is not important.	
A	The implant should be planned and evaluated within 30 days by a sonography.	
B	The prophylaxis with an a-lytic drug for 4-6 months is appropriate.	
B	The treatment of radio induced erectile dysfunction with PDE-5 inhibitors is appropriate.	
D	In the patients obstructed after the implant, a TUR of prostate should not be performed before 1 year from the treatment.	

Other therapies

Kryotherapy

	Kryotherapy has been proposed as a minimally invasive method of treating either untreated selected patients with organ confined and locally advanced prostate cancer, as an alternative to radical prostatectomy, external beam and interstitial radiotherapy, or radiotherapy failures as salvage therapy.	V
	It can be performed as a day surgery procedure, under peripheral anaesthesia with negligible ematic losses.	V
	The low morbidity of the 3 rd generation tools is related to the improvement of transrectal sonography, the urethral heating devices, the checking devices of the urethral and rectal sphincter temperature and the small diameter kryoprobes (17 gauge), which can generate adjustable ice balls more precisely in volume and structure.	V
	In case of failure the treatment can be repeated.	V

	The treatment's major limitation is erectile dysfunction (60-80%) despite the rather limited complication rate and the acceptable QoL.	V
	The complication rate is significantly increased in the salvage treatments (incontinence 17.5 % and impotence 100%).	V
	The recurrence free rate as primary treatment is 89% with a 68-month median follow up and 75% of negative biopsies with a 24-month median follow up.	V
	The recurrence free rate as salvage treatment is 73% with a 37-month median follow up and 58% of negative biopsies with 24-month median follow up.	V
B	As primary treatment Kryotherapy can be proposed to treat elder patients (>70 years) with either organ confined or locally advanced disease, with life expectancy lower than 10 years, with high risk tumours (Gleason score \geq 7, PSA > 10 ng/mL, T2-T3) who either are not suitable for radical prostatectomy or refuse it and are not suitable for radiotherapy.	
B	Brachithery can be proposed to treat patients who either are not fit for surgery or who refuse it as a salvage treatment after radiotherapy failure.	
A	The proposed therapeutic treatment should be supported by detailed information about the standard therapies actually used and validated for prostate cancer treatment according to the various stages of the disease.	

High Intensity Focused Ultrasound

	The HIFU is proposed as a minimally invasive method to treat either primitively selected patients with organ confined and locally advanced prostate cancer, as alternative to radical prostatectomy, external beam and interstitial radiotherapy, or radiotherapy failures as salvage therapy.	V
	It can be performed as a day surgery procedure, in peripheral anaesthesia with negligible ematic losses.	V
	In case of failure the treatment can be repeated.	V
	The complication rate is rather low: incontinence 0.5-5%, impotence 40-60% and satisfying QoL.	V
	The recurrence free rate as primary treatment is 77% with a 5-year median follow up and 86% of negative biopsies with a 27-month median follow up.	V
	The recurrence free rate as salvage treatment is 60% and 58% of negative biopsies with a 16-month median follow up.	V
	The complication rate is significantly increased in the salvage treatments (incontinence 23-35 % and impotence 80-100%).	V

B	As a primary treatment HIFU can be proposed to treat elder patients (>70 years) with organ confined low risk disease (Gleason score < 7, PSA < 10 ng/mL, ≤ 50 % core positive biopsies), with a life expectancy lower than 10 years, who either are not appropriate for radical prostatectomy or refuse it and are not suitable for radiotherapy.
B	HIFU can be proposed to treat the patients who either are not fit for the surgery as a salvage treatment after radiotherapy failure.
A	The therapeutic proposal should be supported by detailed information about the standard therapies actually used and validated for the prostate cancer treatment according to the various stages of the disease.

Radiofrequency Interstitial Tumour Ablation and interstitial microwaves

	Experimental methods of both primary and salvage treatments, preliminary results of which are from very limited studies.	V
D	The procedures are not recommended except in controlled studies	

Relapse of the disease

A	An increasing PSA value of > 0.2 ng/mL is recommended to define the biochemical relapse of the disease after RRP.
D	The local relapse after RRP can be diagnosed by an anasthosis biopsy; however it is of no clinical use.
A	A long follow up (5years) is recommended after ERT to evaluate the PSA kinetic, which is the sole parameter to define the ERT failure.
A	The updated ASTRO criteria (2 ng/mL over the nadir) are recommended to define the failure of the treatment.
B	A prostate biopsy after radiotherapy is recommended only as a criterion to evaluate the results excluded from controlled clinical studies.

Salvage radiotherapy

	Salvage radiotherapy (SRT) in the presence of a biochemical relapse after RRP has the best long term biochemical control probabilities when it is started at PSA level <1 ng/mL.	IV
--	--	----

The clinical results are directly related to both the risk factors predictive of the systemic disease (GS, pT3b, PSA-DT), and pre SRT PSA levels.	IV
---	----

B	It is recommended to offer SRT to patients with a biochemical relapse after RRP with PSA level < 1ng/mL.
----------	--

Urological and andrological rehabilitation

The erectile dysfunction relative risk after Retropubic Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting is 1.8 with 35 % risk increase.	II
---	----

The relevant conditions needed for a quick valid recovery of the erectile function after RRP, with or without PDE-5 Inhibitors are: patient's age, a pre-surgery valid erectile function, the surgical technique and at least a 24 month follow up.	III
---	-----

Venous occlusive dysfunction is the main cause of erectile dysfunction failed recovery.	III
---	-----

Any form of energy used for emostatic control during prostate surgery represents an unfavourable element for erectile function recovery.	III
--	-----

Cavernous nerve stimulation during surgery obtains controversial results.	III
---	-----

The sural nerve transplant obtains controversial results.	IV
---	----

The acetyl-L-carnitine and propionyl-L-carnitine association improves the on demand sildenafil efficacy in the erectile dysfunction treatment after RRP.	II
--	----

Erectile dysfunction intracavernous therapy after nerve-sparing RRP has both a high efficacy and a good compliance, therefore many patients can recover a full erectile activity.	IV
---	----

Non-responder to either sildenafil or intraurethral PGE therapy may respond to the two-drug association.	III
--	-----

The vacuum device erectile dysfunction therapy after RRP has high efficacy but low compliance.	III
--	-----

A valid, long lasting result in a good number of patients suffering from erectile dysfunction after RRP can be obtained through a multiphase therapeutic program.	III
---	-----

The early rehabilitative treatment with intracavernous PGE1 twice a week can recover earlier and more frequently the erectile function.	II
---	----

Either combined or sequential early rehabilitative treatment with PDE5-I and/or intracavernous drug infusion obtains better results in recovering erectile function.	III
--	-----

A	The sexual function should be investigated before any radical treatment.
----------	---

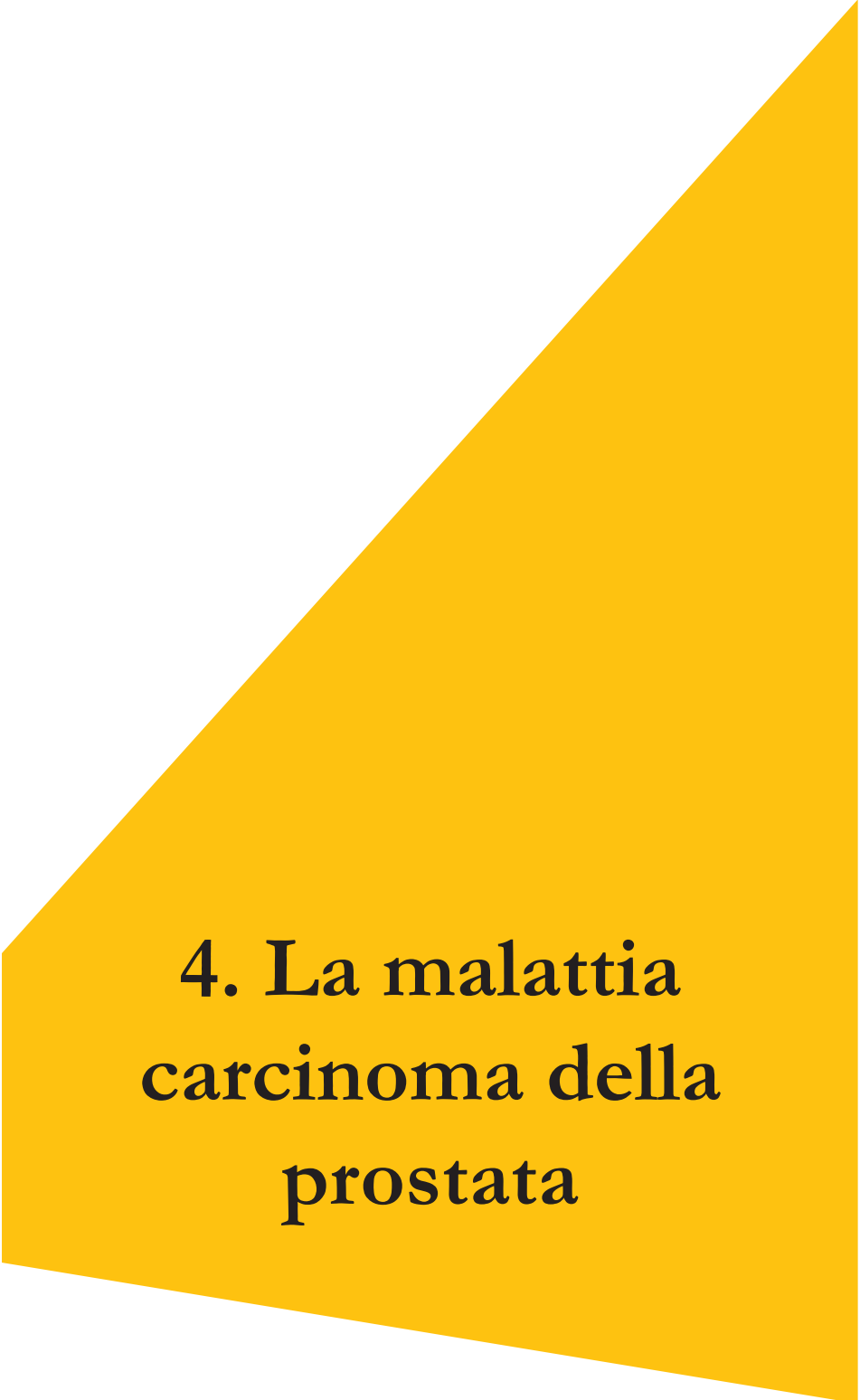
D	In order to preserve the erectile function avoidance of any form of energy to control the emostasis is recommended.
----------	--

D	Stimulation to individuate and preserve the cavernous nerves during surgery is not recommended.
D	Sural nerve transplant after the mono or bilateral removal of cavernous nerves during RRP to promote erectile function recovery is not recommended.
A	PGE1 therapy should be started no later than 3 months after RRP.
B	After a nerve sparing RRP the early administration of sexual rehabilitating drugs with scheduled cavernous injection of vascular active drugs is recommended.
B	After a nerve sparing RRP the early administration of sexual rehabilitating drugs with scheduled PDE5 inhibitors dispense is recommended.

The psychological aspects of prostate disease.

The standard radical treatments (RRP, ERT, BT) have similar oncological results, however with different levels of toxicity.	III
In low risk patients watchful waiting can be adopted as an alternative to standard treatments.	III
In patients with an advanced form of the disease the various hormonal treatments have similar oncological results, however with different types of side effects and QoL.	II
Differing choices of treatment are generally more related to different medical advice than to different patient preferences regarding the side effects and QoL of each treatment.	IV
The most important source of information and consequently of the therapeutical choice for the patient is the specialist.	IV
Adequate information should precede a decisional process (decision making counselling), which is given by a multidisciplinary validated approach with evidence and consensus-based instruments.	VI
The therapeutical side effects negatively influence many QoL aspects of the patient, resulting in tiredness, loss of energy, emotional distress, anxiety and impairment of the sexual area and the relational wellbeing.	III
Prostate disease cause some imbalance of self-identity, causing changes of the corporeal self, of the social self and of the sexual identity of the patient.	III
The sexual areas mostly affected are: the quality of sexual intimacy, the daily interaction with women, the sexual imagination and the feeling of the self-maleness.	V
Prostate pathology and its related therapies can imbalance the couple equilibrium.	V

Inadequate information can increase the shock consequent to diagnosis, causing difficulty in the therapeutical decision-making and impairing post treatment adjustment, thus often provoking frustration and distrust.	IV
The psychosocial treatments designed for prostate cancer patients are aimed at increasing the patient's coping strategies, improving their quality of life and preventing the relational and psycho-emotional problems that may occur. The most used methods are support groups and informative interventions.	III
Sexual rehabilitation is a specific independent therapeutical step for the patient with prostate cancer.	IV
Sexual topics can be embarrassing for the patient and his partner. The referent specialist can overcome this problem by encouraging a discussion.	V
The most efficacious sexual rehabilitation is an integrated approach of psychological support and medical treatment, thus facilitating the pharmacological compliance, increasing the patient's self esteem and the couple's satisfaction.	II
In the case of a stable union, the partner should be involved in the sexual rehabilitation to obtain the best result from it.	III
Screening can cause anxiety and bad moods regardless of the prostate cancer diagnosis.	III
The patient feels the news of having a prostate cancer as a traumatic, very painful event, which impairs his psychological vigour, causing fatigue and worsening his QoL.	III
The psychological co-morbidities are independent of the level of the disease.	III
The consciousness of prostate neoplastic disease impairs the erectile function and sexual desire.	III
The awareness of the possible side effects worsens even more the mood and anxious thoughts arise. The most feared is the urinary incontinence risk.	III
The psychological co-morbidities consequent to the news of having prostate cancer can last some months after the diagnosis.	III
Specific diagnostic instruments for measuring the quality of life of the patient with prostate neoplasia exist.	II
A	A specific formal time, preferably multidisciplinary or at least organized according to the contest, to inform the patient about all the therapeutical options should be scheduled.
A	The specialist should consider the patient's preferences and needs when offering the therapeutical options.

A large yellow geometric shape, resembling a trapezoid with a diagonal cut, occupies the right and bottom portions of the page. It is filled with a solid yellow color.

4. La malattia carcinoma della prostata

4.1. Definizione di CaP e caratteristiche anatomo-patologiche

L'adenocarcinoma della prostata è definito come una neoplasia maligna infiltrante composta da cellule secretorie [1].

Circa il 99% dei carcinomi prostatici è rappresentato dalla forma classica, acinare. Nel corso degli anni sono state tuttavia descritte altre forme di carcinomi primitivi della prostata, riportate in **tabella**.

- Adenocarcinoma dei dotti prostatici
- Adenocarcinoma mucinoso (colloide)
- Carcinoma a cellule ad anello con castone
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma a cellule squamose
- Carcinoma basaloide e adenoido-cistico
- Carcinoma a cellule transizionali
- Carcinoma a piccole cellule
- Carcinoma sarcomatoide
- Carcinoma Lymphoepithelioma-like
- Carcinoma indifferenziato, non altrimenti specificato

Il comportamento biologico di alcune di queste forme neoplastiche differisce da quelle usuali, come ad esempio il carcinoma a piccole cellule, in cui il trattamento di elezione, analogamente a quanto previsto per questa neoplasia in altre sedi anatomiche, non è la prostatectomia [2].

In altri casi, come nel carcinoma dei dotti e nel mucinoso, è descritto un comportamento aggressivo, con resistenza alla terapia ormonale e alla radioterapia [3].

Per tali motivi è raccomandato che nel referto anatomo-patologico venga specificata la presenza di questi istotipi particolari, e che vengano riportate anche eventuali forme miste di neoplasia [4].

4.1.1. Bibliografia

1. WHO 2002
2. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. Arch Pathol Lab Med. 2006 Mar;130(3):303-17
3. Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. Urol Clin North Am. 2003 May;30(2):181-207
4. Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, Renshaw AA, Wheeler TM; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. Arch Pathol Lab Med. 2006 Jul;130(7):936-46

4.2. Epidemiologia analitica

4.2.1. Possibili fattori di modificazione del rischio

L'etiologia del cancro della prostata rimane, rispetto a quella di altri tumori, piuttosto oscura. Fattori di rischio ormai riconosciuti: l'età, la razza, la predisposizione genetica; nuovi sviluppi: protezione da verdure (pomodoro) e ruolo dell'asse biologico dell'Insulin-like Growth factor (IGF-I) [1].

4.2.2. Fattori genetici

La storia familiare appare come uno dei più importanti determinanti del rischio; i casi familiari/ereditari oscillerebbero tra il 5 ed il 10% [2]. I parenti di primo grado di pazienti con tumore hanno un rischio di sviluppare la malattia aumentato di circa 2-4 volte rispetto alla popolazione generale [3]. Il rischio è inversamente proporzionale all'età di diagnosi del caso e con l'aumento del numero di familiari affetti; se il tumore colpisce un fratello il rischio è sensibilmente maggiore rispetto a quanto sia per un padre [4].

Per queste ragioni si apre il dibattito sulla necessità di "counseling" genetico e di screening precoce per gli uomini appartenenti a famiglie ad alto rischio [5]. L'alta incidenza in questo gruppo selezionato, insieme all'età precoce di esordio del cancro ereditario, influenza in modo positivo il bilancio costo-beneficio rispetto allo screening nella popolazione generale [6]. Prima che test genetici appropriati diventino disponibili, lo screening in uomini con aggregazione familiare di cancro della prostata potrebbe risultare un utile strumento di diagnosi precoce [2, 5, 7].

4.2.3. Fattori dietetici

Alimenti di derivazione animale

Gli studi ecologici hanno stabilito alta correlazione tra incidenza e mortalità per cancro prostatico e una dieta ricca in alimenti di derivazione animale (carne, grassi, prodotti caseari in genere) ed una protezione per diete ricche in cereali e riso [8, 9].

La carne

La carne rossa può essere considerata un fattore di rischio ma i risultati sono di difficile interpretazione perché implicati i costituenti della carne quali acidi grassi saturi, il tipo di lavorazione e quello di cottura (sviluppo ad alte temperature di cancerogeni) [10, 11, 12].

I grassi

Forte relazione tra consumo di grassi e rischio aumentato evidenziata dai primi studi, poi minori sicurezze. In ogni caso, la stragrande maggioranza degli studi presi in esame hanno riscontrato un aumento di rischio statisticamente significativo per una più alta assunzione di grassi (grassi totali o grassi saturi, comunemente di origine animale). A fronte di questo effetto negativo esistono dati per un forte effetto protettivo degli acidi grassi polinsaturi e omega-3 [13].

Il latte

Dagli studi ecologici emerge un'associazione tra alto consumo di latte o prodotti caseari ed eccesso di rischio per cancro della prostata [8, 9]. Occorre rifarsi ai costituenti essenziali, grassi e calcio per interpretare tale correlazione. Dalla letteratura recente l'assunzione di latticini e calcio sembra correlata con un rischio aumentato rispettivamente di circa il 10 ed il 40% [14, 15]. È in atto un dibattito con una recente obiezione [16].

Alimenti di origine vegetale

Per quanto riguarda il consumo di vegetali, sembrano emergere evidenze abbastanza chiare circa un ruolo decisamente protettivo. Esiste omogeneità degli studi esaminati nel riportare rischi più ridotti in soggetti con diete ricche in vegetali. Il rischio per gli uomini con più alto rispetto a quelli con più basso consumo di verdura si riduceva di circa il 30-50% [17, 18, 19, 20, 21].

Tra gli specifici prodotti va assolutamente sottolineato il ruolo protettivo di pomodori e di tutti i loro derivati, dovuto all'altissimo contenuto in questi vegetali di licopene, un carotenoide con potenti capacità antiossidanti. Due ampi studi di coorte hanno dimostrato che gli uomini che consumavano quantità di pomodoro e quindi di licopene abbondanti avevano circa un 20% di probabilità in meno di sviluppare il tumore prostatico; inoltre, se l'analisi era ristretta ai soli canceri in stadio avanzato, la protezione aumentava fino al 40% [22, 23].

La forte riduzione di incidenza nei paesi dell'estremo oriente potrebbe essere dovuta alla ricchezza in fitoestrogeni derivanti dall'assunzione di soia. Si riscontra un effetto protettivo del 30-50% [24, 25].

4.2.4. Ormoni

“Insulin-like growth factor” (IGF-I)

IGF-I è un potente mitogeno ed anti-apoptotico, coinvolto nella regolazione della proliferazione, differenziazione e apoptosi. Nei modelli animali studiati, IGF-I modula la crescita di linee cellulari di carcinoma prostatico; l'insulina determina la disponibilità biologica di IGF-I. L'intero asse è influenzato dalle caratteristiche dietetiche ed è in stretto rapporto con il Body Mass Index (BMI) e la massa adiposa corporea.

Esiste ora una certa sicurezza che un aumento di IGF-I rappresenta un fattore di rischio [26]. I soggetti con un consumo più alto di prodotti definibili “a rischio” (latte e latticini, calcio, carboidrati e acidi grassi) avevano concentrazioni più alte di IGF-I mentre, valori più bassi per soggetti con diete ricche in verdura, in particolare pomodori [27, 28].

Ormoni sessuali

Non esiste nessun rapporto tra il livello di ormoni sessuali e modificazione del rischio del cancro prostatico.

4.2.5. Obesità e attività fisica

Non sembra esistere un'associazione diretta tra obesità e cancro della prostata [29]. Esistono però grosse discordanze a livello di letteratura e importanti studi prospettici hanno dimostrato un rischio aumentato specie per tumori più aggressivi, metastatici o fatali [30].

Una esaustiva pubblicazione della Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha stimato che con 30-60 minuti di attività fisica giornaliera si può ridurre del 20-40% il rischio di sviluppare un cancro del colon, della mammella, del corpo dell'utero e della prostata [31].

4.2.6. Attività sessuale, malattie sessualmente trasmissibili e prostatite

Le malattie sessualmente trasmesse aumentano il rischio di sviluppare cancro della prostata (dal 40 al 100%), per agenti infettivi o azione dell'infiammazione in sé [32]. La prostatite, con un aumento dello stimolo proliferativo è correlata ad un aumento del rischio [33].

4.2.7. Fattori di rischio occupazionali

Esistono prove che i lavoratori agricoli, specie se a contatto con pesticidi, hanno un'incidenza o una mortalità per cancro della prostata significativamente più elevata della popolazione generale [34]. In letteratura esistono numerosi altri studi con indagini su altri rischi occupazionali ma nessun settore lavorativo in generale presenta evidenze significative.

4.2.8. Altri determinanti del rischio

Nessuna relazione tra assunzione di alcol e rischio aumentato. Per il fumo i risultati non possono né escludere né confermare alcuna associazione. In generale si può confermare che a tutt'oggi non esistono evidenze che fumo o alcol aumentino il rischio di cancro della prostata [1]. L'aspirina e altri FANS dimostrano un ruolo protettivo [35].

4.2.9. Bibliografia

1. Gronberg H: Prostate Cancer Epidemiology. *Lancet*. 2003;361:859-64
2. Damber L, Gronberg H, Damber JE: Familial prostate cancer and possible associated malignancies: nation-wide register cohort study in Sweden. *Int J Cancer*. 1998 Oct 29;78(3):293-7.
3. Verhage BA, Aben KK, Witjes JA, Straatman H, Schalken JA, Kiemeny LA: Site-specific familial aggregation of prostate cancer. *Int J Cancer*. 2004 Apr 20;109(4):611-7.
4. Schuurman AG, Zeegers MP, Goldbohm RA, van den Brandt PA: A case-cohort study on prostate cancer risk in relation to family history of prostate cancer. *Epidemiology*. 1999 Mar;10(2):192-5
5. The Breast Cancer Linkage Consortium: Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Aug 4;91(15):1310-6.
6. Gronberg H, Wiklund F, Damber JE: Age specific risks of familial prostate carcinoma: a basis for screening recommendations in high risk populations. *Cancer*. 1999 Aug 1;86(3):477-83.
7. Siddiqui SA, Sengupta S, Slezak JM, Bergstralh EJ, Zinke H, Blute ML: Impact of familial and hereditary prostate cancer on cancer specific survival after radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2006;176:1118-21
8. Ganmaa D, Li XM, Wang J, Qin LQ, Wang PY, Sato A: Incidence and mortality of testicular and prostatic cancers in relation to world dietary practices. *Int J Cancer*. 2002 Mar 10;98(2):262-7.
9. Colli JL, Colli A: International comparisons of prostate cancer mortality rates with dietary practices and sunlight levels. *Urol Oncol*. 2006; 24:184-94.
10. Michaud DS, Augustsson K, Rimm EB, Stampfer MJ, Willet WC, Giovannucci E: A prospective study on intake of animal products and risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control*. 2001 Aug;12(6):557-67.
11. Cross AJ, Peters U, Kirsh VA, Andriole GL, Reding D, Hayes RB, Sinha R: A prospective study of meat and meat mutagens and prostate cancer risk. *Cancer Res*. 2005 Dec 15;65(24):11779-84.
12. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV: Dietary Fat and Prostate Cancer: Current Status. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:414-28.
13. Laaksonen DE, Laukkanen JA, Niskanen L, Nyyssonen K, Rissanen TH, Voutilainen S, Pukkala E, Hakkarainen A, Salonen JT: Serum linoleic and total polyunsaturated fatty acids in relation to prostate and other cancers: a population-based cohort study. *Int J Cancer*. 2004 Sep 1;111(3):444-50.
14. Gao X, LaValley MP, Tucker KL: Prospective study of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97: 1768-77.
15. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Kaneko T, Hoshi K, Sato A: Milk consumption is a risk factor for prostate cancer: meta-analysis of case-control studies. *Nutr Cancer*. 2004;48(1):22-7.
16. Severi G, English DR, Hopper JL, Giles GG: Study of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006; 98: 794-795.

17. Deneo-Pellegrini H, De Stefani E, Ronco A, Mendilaharsu M: Foods, nutrients and prostate cancer: a case-control study in Uruguay. *Br J Cancer*. 1999 May;80(3-4):591-7.
18. Hodge AM, English DR, McCredie MR, Severi G, Boyle P, Hopper JL, Giles GG: Foods, nutrients and prostate cancer. *Cancer Causes Control*. 2004 Feb;15(1):11-20.
19. Chen YC, Chiang CI, Lin RS, Pu YS, Lai MK, Sung FC: Diet, vegetarian food and prostate carcinoma among men in Taiwan. *Br J Cancer*. 2005 Oct 31;93(9):1057-61.
20. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC: A prospective study of cruciferous vegetables and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003 Dec;12(12):1403-9.
21. Tseng M, Breslow RA, DeVellis RF, Ziegler RG: Dietary patterns and prostate cancer risk in the National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiological Follow-up Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Jan;13(1):71-7.
22. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC: A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Mar 6;94(5):391-8.
23. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ: Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res*. 1999 Mar 15;59(6):1225-30.
24. Hedelin M, Balter KA, Chang ET, Bellocco R, Klint A, Johansson JE, Wiklund F, Thellenberg-Karlsson C, Adami HO, Gronberg H: Dietary intake of phytoestrogens, estrogen receptor-beta polymorphisms and the risk of prostate cancer. *Prostate*. 2006 Oct 1;66(14):1512-20.
25. Hedelin M, Klint A, Chang ET, Bellocco R, Johansson JE, Andersson SO, Heinonen SM, Adlercreutz H, Adami HO, Gronberg H, Balter KA: Dietary phytoestrogen, serum enterolactone and risk of prostate cancer: the cancer prostate Sweden study (Sweden). *Cancer Causes Control*. 2006 Mar;17(2):169-80.
26. Holmes MD, Pollak MN, Willet WC, Hankinson SE: Dietary correlates of plasma insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentration. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:852-861
27. Gunnell D, Oliver SE, Peters TJ, Donovan JL, Persad R, Maynard M, Gillatt D, Pearce A, Hamdy FC, Neal DE, Holly JM: Are diet-prostate cancer associations mediated by the IGF axis? A cross-sectional analysis of diet, IGF-I and IGFBP-3 in healthy middle-aged men. *Br J Cancer*. 2003 Jun 2;88(11):1682-6.
28. Severi G, Morris HA, MacInnis RJ, English DR, Tilley W, Hopper JL, Boyle P, Giles GG: Circulating steroid hormones and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jan;15(1):86-91.
29. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H: Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002; 3:565-74.
30. Platz EA, Leitzmann MF, Michaud DS, Willett WC, Giovannucci E: Interrelation of energy intake, body size, and physical activity with prostate cancer in a large prospective cohort study. *Cancer Res*. 2003 Dec 1;63(23):8542-8.
31. Vainio H, Bianchini F, (Eds): *Weight control and physical activity*. Lyon, IARC Press, 2002
32. Dennis LK, Dawson DV: Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology*. 2002 Jan;13(1):72-9

33. Dennis LK, Lynch CF, Torner JC: Epidemiological association between prostatitis and prostate cancer. *Urology*. 2002 Jul;60(1):78-83.
34. Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schumann S, Holden L: Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol*. 1998;8:64-74
35. Norrish AE, Jackson RT, McRae CU: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer progression. *Int J Cancer*. 1998 Aug 12;77(4):511-5.

4.3. Il problema dello screening

4.3.1. Analisi della letteratura

Poiché al momento non appare prevedibile una riduzione di incidenza del carcinoma della prostata attraverso una prevenzione primaria efficace la prevenzione secondaria potrebbe rappresentare, assieme alla terapia, il mezzo fondamentale per influire sulla storia naturale della malattia, riducendone la mortalità.

Fra le caratteristiche richieste per la verifica di efficacia di un programma di screening, la rilevanza della patologia in esame, l'efficienza del test diagnostico prescelto e l'efficacia del trattamento della malattia eventualmente diagnosticata sono quelle considerate come basilari. [1-2].

Il cancro della prostata è senza dubbio una patologia rilevante in termini di incidenza e mortalità [3], quantunque in termini di anni di vita persi (years of life lost – YLL) esso venga a seguire dopo ca. polmonare, ca. colo-rettale e ca. mammario [4].

L'efficienza diagnostica del PSA è inoltre da molti messa in discussione [5], anche per il fatto che non sembra esistere un livello di cut-off cui corrispondano simultaneamente un'elevata sensibilità e un'elevata specificità, ma piuttosto un continuum di rischio di malattia per ogni valore di PSA [6]. L'unica evidenza di efficacia di un trattamento attivo (prostatectomia radicale) nei confronti di un non-trattamento (watchful waiting) [7] è infine riferita a una popolazione non rappresentativa di quella riscontrabile in un programma di screening; il watchful waiting non è inoltre considerato un approccio attualmente proponibile ai pazienti [8]. Nonostante vi sia disponibilità di più di un approccio terapeutico per la malattia diagnosticata in fase precoce (sorveglianza attiva, trattamento chirurgico e trattamento radiante) non vi è poi chiara evidenza di efficacia a favore di uno di questi [9].

Perché una procedura di screening sia accettabile, sia a livello individuale che di popolazione, vi è necessità che l'efficacia (riduzione della mortalità) e il rapporto costi/benefici dello screening siano confermati oltre ogni dubbio.

La sola dimostrazione di una anticipazione diagnostica, che di per sé stessa comporta un aumento, in parte o del tutto solo apparente (LdPad time bias) della sopravvivenza dalla diagnosi, non può essere sufficiente a garantire l'efficacia dello screening (riduzione effettiva della mortalità) [1, 10-11]. Un'elevata anticipazione diagnostica suggerisce la possibilità che parte dei carcinomi identificati in tal modo sia di fatto "sovradiagnosticata" o "latente", dotata cioè di scarsa aggressività e, in assenza di screening, destinata a non manifestarsi clinicamente nella vita [10, 12-13]. D'altra parte l'esistenza nell'uomo di una elevata prevalenza di carcinomi "latenti" (oltre il 30% in maschi oltre i 50 anni di età) è ben documentata da studi autoptici di popolazione [14-15]. Una simile sovradiagnosi, stimata a seconda della aggressività dello screening dal 50% (1 ca. "latente" ogni due ca. potenzialmente letali) al 300% (3 ca. "latenti" per ogni ca. potenzialmente letale) [16-17], ha come conseguenza un "sovratrattamento", con possibile deficit erettile, incontinenza, ad alto impatto sulla qualità di vita [10,13,18]. La sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono degli effetti negativi rilevanti dello screening, sia per la loro frequenza che per la loro importanza, anche per le implicazioni e i costi psicologici (ansia, tensione, isolamento) e la morbilità psicosociale (possibili disturbi della sessualità, disturbi depressivi) [18-21].

In genere, la metodologia più accreditata per la dimostrazione di efficacia di uno screening oncologico è lo studio prospettico randomizzato [22-23].

Attualmente sono disponibili i primi dati riguardanti due studi randomizzati (Quebec e Norrköping) orientati alla dimostrazione di efficacia dello screening con PSA e DRE.

Lo studio del Quebec [24] ha come sua maggiore limitazione la scarsa adesione (23%) al programma da parte dei 31.133 soggetti randomizzati all'intervento diagnostico di screening; inoltre il 7% dei soggetti randomizzati al gruppo di controllo sono stati invece sottoposti a screening. Gli Autori hanno messo a confronto in termini di sopravvivenza cancro-specifica i soggetti effettivamente sottoposti a screening con i soggetti effettivamente mai sottoposti a screening, non tenendo conto cioè dell'intervento (screening o follow-up) cui essi erano stati originariamente randomizzati. Così facendo essi hanno osservato una riduzione del rischio di morte da ca. prostatico del 61% a 11 anni dall'attivazione del programma (rischio relativo: 0.39; 95% CI: 0.19-0.65). Il non aver analizzato la casistica in base all'intention-to screen principle espone lo studio a tutti i biases correlati alla scelta o meno da parte dei soggetti di essere sottoposti o meno allo screening. L'analisi in base all'intention-to-screen principle, non ha invece evidenziato una differenza significativa della mortalità cancro-specifica fra i gruppi di randomizzazione (rischio relativo: 1.01; 95% CI: 0.76-1.33) [25].

Anche lo studio Norrköping [26] non è esente da problemi metodologici. L'assegnazione del programma di prevenzione non era completamente randomizzata (assegnazione allo screening di un soggetto ogni 6 a partire da una lista di date di nascita ricavata da un registro di popolazione); inoltre non era esplicitamente previsto un mascheramento (blinding) degli esiti dello studio in corso d'opera, con anzi una diffusione attraverso i media delle informazioni via via disponibili, esponendo lo studio a una contaminazione (scelta di essere sottoposti a screening) da parte dei soggetti assegnati al gruppo di controllo. In ogni modo il rischio relativo di morte per ca. prostatico a 15 anni dall'attivazione del programma è 1.04 (95% CI: 0.64-1.68).

Un'analisi combinata di questi due programmi ha evidenziato l'assenza di efficacia dell'intervento di screening, con un rischio relativo di decesso per ca. prostatico di 1.01

(95% CI: 0.80-1.29) [25].

Due importanti studi randomizzati sono invece ancora in corso. Lo studio ERSPC [27] è stato attivato nel 1991 in 8 stati Europei (Belgio, Finlandia, Francia, Italia, Olanda, Spagna, Svezia and Svizzera). A tutt'oggi 183.000 uomini di età compresa tra 50 e 75 anni sono stati sottoposti a screening con DRE, PSA. L'endpoint primario è la sopravvivenza cancro-specifica; endpoints secondari sono l'incidenza e le caratteristiche delle neoplasie evidenziate e la qualità di vita dei soggetti arruolati. Dati preliminari hanno evidenziato come i soggetti sottoposti a screening tendano ad avere neoplasie con caratteristiche isto-patologiche e cliniche più favorevoli rispetto ai soggetti non sottoposti a screening [28-30].

Lo studio PLCO [31] è stato attivato nel 1993 in 10 centri negli USA. 37.000 soggetti di età compresa tra 55 e 74 anni sono stati sottoposti a screening per ca. prostatico, polmonare e colo-rettale, con altrettanti soggetti assegnati al braccio di controllo. Analogamente all'ERSPC l'endpoint primario era la sopravvivenza cancro-specifica, con l'incidenza e le caratteristiche delle neoplasie evidenziate come endpoints secondari.

Ragionevolmente tali studi dovrebbero produrre i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità cancro-specifica e sulla qualità della vita non prima del 2010, più verosimilmente verso il 2012 [32-33]. Non esiste quindi al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione all'esecuzione dello screening mediante PSA di soggetti asintomatici, sia quale provvedimento sanitario di "popolazione" (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), sia "spontaneo" (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA).

In assenza di una tale evidenza gli Operatori Sanitari dovrebbero evidenziare ai soggetti eventualmente interessati a sottoporsi a dosaggio del PSA i potenziali benefici e rischi associati a tale intervento diagnostico.

4.3.2. Sintesi e raccomandazioni

Non vi è evidenza di un'efficacia (in termini di riduzione della mortalità cancro-specifica) dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA	<i>I</i>
Dati preliminari dello studio ERSPC hanno evidenziato come i soggetti sottoposti a screening tendano ad avere neoplasie con caratteristiche isto-patologiche e cliniche più favorevoli rispetto ai soggetti non sottoposti a screening	<i>II</i>
La sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono degli effetti negativi rilevanti dello screening, sia per la loro frequenza sia per la loro importanza, anche per le implicazioni e i costi psicologici e la morbilità psicosociale	<i>III</i>
E “Non vi è indicazione all'esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, sia quale provvedimento sanitario di “popolazione” sia come raccomandazione alla popolazione stessa di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA”	

C

“Il dosaggio del PSA in soggetti asintomatici che richiedano tale intervento dovrà essere condizionato all’informazione sui pro e contro della determinazione del marcatore in assenza di un sospetto diagnostico o di fattori di rischio

4.3.3. Bibliografia

1. Gates TJ. Screening for cancer: evaluating the evidence. *Am Fam Physician*. 2001 Feb 1;63(3):513-22.
2. Brawley OW, Kramer BS. Cancer screening in theory and in practice. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 10;23(2):293-300.
3. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481–8.
4. Burnet NG, Jefferies SJ, Benson RJ, Hunt DP, Treasure FP. Years of life lost (YLL) from cancer is an important measure of population burden—and should be considered when allocating research funds. *Br J Cancer*. 2005 Jan 31;92(2):241-5.
5. de Koning HJ, Essink-Bot ML, Schroder FH. Screening for prostate cancer. In: Abel E-NLPD, editor. *Prostate cancer. Clinical and scientific aspects—bridging the gap*. London, United Kingdom: Imperial College Press; 2003. p. 683–708
6. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA Jr. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA*. 2005 Jul 6;294(1):66-70.
7. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlén BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-84.
8. Roemeling S, Roobol MJ, Postma R, Gosselaar C, van der Kwast TH, Bangma CH, Schröder FH. Management and survival of screen-detected prostate cancer patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur Urol*. 2006 Sep;50(3):475-82.
9. Miller DC, Gruber SB, Hollenbeck BK, Montie JE, Wei JT. Incidence of initial local therapy among men with lower risk prostate cancer in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1134–41.
10. Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdetection due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:868–78.
11. Etzioni R, Penson DF, Legler JM, et al. Overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: lessons from U. S. prostate cancer incidence trends. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:981–90.
12. Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G. Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2000;36:1347-1350.
13. Bangma CH, Roemeling S, Schröder FH. Overdiagnosis and overtreatment of early detected prostate cancer. *World J Urol*. 2007 Mar;25(1):3-9.

14. Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol* 1980;14:29-43.
15. Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol*. 2008 Mar;179(3):892-5; discussion 895.
16. Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998; 9:1297-1300.
17. Ciatto S, Gervasi G, Bonardi R, Frullini P, Zendron P, Lombardi C, Crocetti E, Zappa M. Determining overdiagnosis by screening with DRE/TRUS or PSA (Florence pilot studies, 1991-1994). *Eur J Cancer*. 2005 Feb;41(3):411-5.
18. Talcott JA. How could getting screened for prostate cancer hurt you? *Urol Oncol*. 2005 Sep-Oct;23(5):374-5.
19. Frankel S, Smith GD, Donovan J, Neal D. Screening for prostate cancer. *Lancet*. 2003 Mar 29;361(9363):1122-8.
20. Katz G, Rodriguez R. Changes in continence and health-related quality of life after curative treatment and watchful waiting of prostate cancer. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1157-60.
21. Fang F, Fall K, Mucci U, Valdimarsdóttir. Cardiovascular events among newly diagnosed prostate cancer patients. 2008 Genitourinary Cancers Symposium, abs 12.
22. The International Prostate Screening Trial Evaluation Group. Rationale for randomised trials of prostate cancer screening. *Eur J Cancer* 1999;35:262-71.
23. Miller AB. Design of cancer screening trials/randomized trials for evaluation of cancer screening. *World J Surg*. 2006 Jul;30(7):1152-62.
24. Labrie F, Candas B, Cusan L, Gomez JL, Belanger A, Brousseau G, Chevrette E, Levesque J. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004;59(3):311-318.
25. Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004720.
26. Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer: 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *European Urology* 2004;46: 717-724.
27. Schroder FH, Bangma CH. The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC). *British Journal of Urology* 1997;1:68-71.
28. Aus G, Bergdahl S, Lodding P, Lilja H, Hugosson J. Prostate cancer screening decreases the absolute risk of being diagnosed with advanced prostate cancer--results from a prospective, population-based randomized controlled trial. *Eur Urol* 2007;51:659-64.
29. Schroder FH, Habbema DF, Roobol MJ, Bangma CH. Prostate cancer in the Swedish section of ERSPC--evidence for less metastases at diagnosis but not for mortality reduction. *Eur Urol* 2007;51:588-90.
30. van der Crujisen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, et al. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam. *J Urol* 2005;174:121-5.

31. Prorok PC, Andriole GL, Bresalier RS, Buys SS, Chia D, Crawford ED et al: Design of the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial. *Control Clin Trials* 2000; 21: 273S.
32. de Vries SH, Postma R, Raaijmakers R, Roemeling S, Otto S, de Koning HJ, Schröder FH. Overall and disease-specific survival of patients with screen-detected prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section Rotterdam. *Eur Urol.* 2007 Feb;51(2):366-74;
33. Andriole G, Levin D, Crawford D, Gelmann E, Pinsky P, Chia D, Kramer B, Reding D, Church T, Grubb R, Izmirlian G, Ragard L, Clapp J, Prorok P, Gohagan J. Prostate cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer screening trial: Findings from the initial screening round of a randomized controlled trial. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;97:433-438.

A large yellow geometric shape, resembling a right-angled triangle with a small rectangular notch at the bottom right corner, occupies the left and bottom portions of the page. The text is centered within this shape.

5. Diagnosi e stadiazione

5.1. Anamnesi

5.1.1. Familiarità

Nonostante la considerevole morbilità e mortalità del CaP, le sue cause restano ancora largamente sconosciute; gli unici fattori di rischio riconosciuti, e da valutare con la raccolta anamnestica, sono l'età, la razza e la familiarità. [1] (LdP IV)

Numerosi studi forniscono forti evidenze che il rischio familiare di cancro alla prostata è strettamente correlato al diminuire dell'età del paziente al momento della diagnosi, alla maggiore parentela (genetica) e all'aumentare del numero di persone affette nella stessa famiglia. {**tab. 5.1.-1**}

Tutto ciò riflette, almeno in parte, una probabilità più elevata che ci sia una componente genetica importante nella malattia a comparsa precoce, ma con l'interazione di fattori di rischio ambientali. [2, 3] (LdP = III)

Contrastanti risultano invece le evidenze scientifiche riguardanti l'associazione tra familiarità e prognosi del CaP. [1, 4] (LdP=IV); [5] (LdP=II)

Per ulteriori approfondimenti *VEDI 4.2.2.2*

Tab.5.1. -1
[2, 3] (LdP = III) [6] (LdP = VI)

Grado di parentela	Rischio Relativo
parenti di I grado	2,5
fratelli	3,4
più familiari affetti	3,5
età minore di 60 anni del caso	4,3
caso e familiari con età minore di 65 anni	3,4
parenti di II grado	1,68

5.1.2. Stile di vita

Numerosi studi evidenziano che molteplici fattori ambientali sono correlati ad un aumento del rischio di sviluppo e mortalità di CaP e tra questi, il regime alimentare, si sospetta abbia un importante ruolo; tuttavia non è stato ancora individuato un fattore di rischio principale nè ancora è emerso alcun gruppo alimentare o singolo elemento che possa essere considerato determinante.

D'altra parte che i fattori ambientali e lo stile di vita abbiano una forte influenza

sullo sviluppo di questa neoplasia è dimostrato dal fatto che nelle popolazioni che migrano da paesi con bassa incidenza del CaP, come il Giappone, verso il Nord America, l'incidenza aumenta fino ad eguagliare quella dei bianchi americani, nel tempo di una generazione. Pertanto le notevoli differenze geografiche che si osservano nella morbilità e mortalità di questa malattia non sono dovute solo a variazioni genetiche: infatti uomini provenienti dallo stesso gruppo etnico, ma cresciuti in ambienti diversi, acquisiscono un rischio di CaP comparabile all'incidenza del paese in cui vivono e non a quello di origine. [7] (LdP = IV)

Per ulteriori approfondimenti *VEDI 4.2.2.1.*

5.1.3. Sintesi e raccomandazioni

La familiarità del cancro prostatico è documentata.	III
I casi familiari tendono a insorgere in età più giovane	III
Il grado di parentela più stretto e la numerosità dei casi nella stessa famiglia sono associati ad un rischio maggiore	III
I fattori ambientali e lo stile di vita possono avere una forte influenza sullo sviluppo di questa neoplasia.	IV
A L'anamnesi deve sempre ricercare la familiarità	

5.1.4. Valutazione dei Sintomi

Uno degli aspetti più problematici nella valutazione dei LUTS nasce dalla correlazione di questi disturbi con la presenza di un CaP ad uno stadio iniziale, e un quesito cui gli studi cercano di dare una risposta è se il paziente con LUTS ha un rischio maggiore di sviluppare un carcinoma rispetto al soggetto asintomatico.

Gli studi finora effettuati, anche per errori metodologici e conseguenti bias nei risultati, non sono riusciti però a dimostrare una significativa associazione tra LUTS e insorgenza di CaP. [8] (LdP= III).

Sono d'altra parte anche molto scarsi i lavori che valutino la presenza di LUTS specifici del CaP nelle sue fasi iniziali e distinti da altre patologie prostatiche, in particolare dalla IPB.

Quando si comparano gli stessi disturbi urinari tra pazienti con CaP non trattato e controlli senza cancro, le evidenze, pur sottolineando che sintomi quali esitazione, urgenza, incontinenza, frequenza sarebbero prevalenti nei pazienti con CaP, a differenza del flusso debole, concludono che l'alta prevalenza di LUTS nella popolazione generale, associata alla relativa rarità del CaP, conferisce a ciascun sintomo uno scarso valore predittivo.

Nessun sintomo urinario quindi risulta sufficientemente sensibile e specifico per fare diagnosi di CaP ed è probabile che mentre lo stadio iniziale del carcinoma (T1/T2) causi scarsi disturbi urinari, un tumore localmente avanzato (T3/T4) possa essere causa di LUTS, ma allo stesso modo di una IPB [9] (LdP=IV).

Il dolore da metastasi ossee nel CaP, è dovuto a vari meccanismi fisiopatologici, si localizza nell'area sovrastante la lesione ossea ed è esacerbato dai movimenti e dalle differenti posizioni. La sua valutazione viene effettuata con strumenti validati, in italiano e di facile somministrazione.

5.1.5. Sintesi

Gli studi finora effettuati non hanno dimostrato una associazione significativa tra LUTS e insorgenza/presenza di CaP	III
Nessun sintomo urinario risulta sufficientemente sensibile e specifico per fare diagnosi di CaP	IV

5.2. Esame Obiettivo

5.2.1. Esame obiettivo generale

L'esame obiettivo, in un paziente con LUTS riferibili a patologia prostatica, deve tendere ad evidenziare lo stato generale del paziente, eventuali patologie neurologiche evidenti (stato mentale del paziente, alterazioni neuromuscolari degli arti inferiori ecc.), la presenza di un eventuale globo vescicale, lo stato dei genitali esterni (eventuali patologie associate).

Esso dovrebbe includere: [10, 11] (LdP= VI)

- L'esame addominale: la vescica può essere apprezzata mediante palpazione addominale o percussione sovrapubica.
- La ispezione perineale/genitale: consente la descrizione della pelle, per esempio la presenza di atrofia o escoriazione (o presenza di fimosi, n.d.r), qualunque caratteristica anatomica anormale e l'osservazione della incontinenza.

5.2.2. Esplorazione rettale

L' esplorazione rettale (ER) va eseguita per una prima, approssimativa valutazione del volume e della consistenza ghiandolare e per identificare eventuali anomalie sul suo contorno periferico; è un test però operatore dipendente, manifestando vari livelli di sensibilità e specificità fra gli esaminatori e spesso nello stesso operatore in tempi diversi. [12] (LdP=III)

Gli studi con lo scopo specifico di determinare il valore della ER nella diagnosi del CaP, in uomini sintomatici, cioè in popolazioni selezionate, evidenziano che essa, se usata da sola, non ha un' alta efficacia diagnostica a causa del basso indice di sensibilità (attorno al 60%) e Valore Predittivo Positivo (circa 30%). [13, 14] (LdP =

IV).

La combinazione invece con gli altri due tests diagnostici, PSA ed Ecografia Transrettale, aumenterebbe sensibilmente la percentuale del sospetto diagnostico di CaP negli uomini affetti da LUTS, con un tasso di diagnosi, quando i risultati della triade diagnostica risultano tutti positivi, che arriva al 68,3% con cut-off del PSA ≥ 4 e al 76,8% con cut off di PSA ≥ 10 . {tab. 5.2. -1} [13] (LdP=IV)

PSA ≥ 4	+	-	-	+	+	-	+
ER	-	+	-	+	-	+	+
Eco TR	-	-	+	-	+	+	+
Totale %	3.5	4.3	0.0	34.3	16.8	23.1	68.3
PSA ≥ 10	+	-	-	+	+	-	+
ER	-	+	-	+	-	+	+
Eco TR	-	-	+	-	+	+	+
Totale %	5.3	4.2	4.0	50.0	25.5	18.8	76.8

Vari i trials inoltre che hanno cercato di verificare l'esatto ruolo della ER nella diagnosi precoce del CaP, ma anche questi risultati, nella maggioranza dei casi, concludono che la ER non è accurata manifestando bassi livelli di sensibilità (variabili, nei vari studi, dal 31.5% a circa il 10%, a seconda della positività > 3 ng/ml, o meno, del PSA) e di Valore Predittivo Positivo (18% circa) e con tassi di diagnosi del CaP fortemente dipendenti dai livelli di PSA; nel follow up la sensibilità della ER scende ulteriormente attestandosi, sempre a seconda della positività o meno del PSA, attorno a valori compresi tra il 20 e il 5%.

Nello screening di massa canadese (LUPCDP trial), praticato su uomini dai 48 agli 80 anni, durato 11 anni, la ER ha mostrato una sensibilità totale del 44%; in particolare, mentre col solo PSA positivo, (> 3 ng/ml), 27 CaP (9,6%) alla prima visita e 5 (6,6%) al follow up sono stati persi, all'inverso, con la sola ER positiva, 158 CaP (56%) alla prima visita e 53 (71,6%) al follow up non sono stati diagnosticati.

Ciò significa inoltre che, nel follow up, è necessario eseguire circa 2000 ER per diagnosticare un solo CaP (rispetto alle 344 necessarie della prima visita), ma con un aumento sproporzionato dei costi. [15] (LdP= II)

D'altra parte per quanto la ER, associata al PSA, possa leggermente incrementare il numero di CaP rilevati col solo PSA, solo il 60% dei nuovi tumori diagnosticati risulta clinicamente localizzato, e ciò a dimostrazione che l'aggiunta della ER al PSA non migliora lo stadio dei tumori diagnosticati. [15] (LdP= II); [16] (LdP= III); [17] (LdP= V).

Nel CaP localizzato inoltre la ER risulta essere uno strumento clinico non accurato anche per definire la esatta localizzazione ed estensione del tumore dentro la ghiandola; ciò a causa della presenza di vari piccoli foci tumorali all'interno della ghiandola, della normale consistenza del tessuto prostatico che circonda una lesione della faccia anteriore o centrale, della identica consistenza tra tessuto tumorale e parenchima ghiandolare, della eventuale obesità del paziente che può ostacolare la ER stessa. [18] (LdP=IV)

5.2.3. Sintesi e raccomandazioni

La Esplorazione Rettale, da sola, ha una bassa accuratezza diagnostica per il Carcinoma Prostatico	II
Non è in grado di anticipare la diagnosi	II
Non è accurata per definire l'estensione locale	IV
La combinazione con il dosaggio del PSA aumenta sensibilmente la percentuale del sospetto diagnostico di CaP	IV
E	La ER non va mai impiegata da sola per porre sospetto di CaP e dare indicazione alla biopsia prostatica

5.3. Bibliografia

- 1 Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O. Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology*. 2003 Jun;61(6):1193-7.
- 2 Johns LdP, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int*. 2003 Jun;91(9):789-94. Review.
- 3 Zeegers MP, Jellema A, Ostrer H. Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1894-903.
- 4 Spangler E, Zeigler-Johnson CM, Malkowicz SB, Wein AJ, Rebeck TR. Association of prostate cancer family history with histopathological and clinical characteristics of prostate tumors. *Int J Cancer*. 2005 Jan 20;113(3):471-4.
- 5 Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, Gosselaar C, van der Kwast TH, Schroder FH. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol*. 2006 Apr;175(4):1332-6.
- 6 Gallagher RP, Fleshner N. Prostate cancer: 3. Individual risk factors. *CMAJ*. 1998 Oct 6;159(7):807-13. Review. No abstract available.
- 7 Wolk A. Diet, lifestyle and risk of prostate cancer. *Acta Oncol*. 2005;44(3):277-81. Review.
- 8 Young JM, Muscatello DJ, Ward JE. Are men with lower urinary tract symptoms at increased risk of prostate cancer? A systematic review and critique of the available evidence. *BJU Int*. 2000 Jun;85(9):1037-48.
- 9 Hamilton W, Sharp D. Symptomatic diagnosis of prostate cancer in primary care: a structured review. *Br J Gen Pract*. 2004 Aug;54(505):617-21.
- 10 American Urological Association. Guideline on the management of benign prostatic hyperplasia (BPH), 2003. www.auanet.org/timssnet/products/guidelines/bph_management
- 11 Abrams P, Cardozo L, Fall M et al. The standardisation of terminology of lower tract function: report from the Standardisation Sub-committee of the International Continence Society. *Neurourology and Urodynamics*, 2002: 21, 167-

- 12 Crawford ED, Leewansangtong S, Goktas S, Holthaus K, Baier M. Efficiency of prostate-specific antigen and digital rectal examination in screening, using 4.0 ng/ml and age-specific reference range as a cutoff for abnormal values. *Prostate*. 1999 Mar 1;38(4):296-302.
- 13 Song JM, Kim CB, Chung HC, Kane RL. Prostate-specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography: a meta-analysis for this diagnostic triad of prostate cancer in symptomatic korean men. *Yonsei Med J*. 2005 Jun 30;46(3):414-24.
- 14 Hoogendam A, Buntinx F, de Vet HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract*. 1999 Dec;16(6):621-6.
- 15 Candas B, Cusan L, Gomez JL, Diamond P, Suburu RE, Levesque J, Brousseau G, Belanger A, Labrie F. Evaluation of prostatic specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate cancer. *Prostate*. 2000 Sep 15;45(1):19-35.
- 16 Luboldt HJ, Bex A, Swoboda A, Husing J, Rubben H; Early Detection Project Group of the German Urological Association. Early detection of prostate cancer in Germany: a study using digital rectal examination and 4.0 ng/ml prostate-specific antigen as cutoff. *Eur Urol*. 2001 Feb;39(2):131-7.
- 17 Mistry K, Cable G. Meta-analysis of prostate-specific antigen and digital rectal examination as screening tests for prostate carcinoma. *J Am Board Fam Pract*. 2003 Mar-Apr;16(2):95-101.
- 18 Obek C, Louis P, Civantos F, Soloway MS. Comparison of digital rectal examination and biopsy results with the radical prostatectomy specimen. *J Urol*. 1999 Feb;161(2):494-8; discussion 498-9.

5.4. Il PSA e i suoi derivati

5.4.1. Forme molecolari del PSA

5.4.1.1. Introduzione

Il PSA libero ed il PSA complessato (PSA-ACT e cPSA) sono le uniche forme molecolari del marker per le quali esistono kit commerciali di determinazione. Per le rimanenti forme molecolari, la diffusione dei metodi di determinazione risulta assai limitata e ristretta all'ambito di ricerca. Per tali ragioni, e considerati gli obiettivi delle Linee Guida, ci limiteremo alla trattazione del PSA libero e del PSA complessato (PSA-ACT e cPSA). {Tabella 5.4 – 1}

Tab. 5.4. -1

Forme molecolari del PSA

PSA libero

- ProPSA: precursore del PSA.
- BPSA: associato alla iperplasia prostatica benigna: è una forma tronca del PSA.
- I-PSA: (PSA Intatto): rappresenta circa il 40 - 60% del PSA libero ma è una forma non attiva

PSA complessato

- PSA-ACT: coniugato con alfa1-antichimotripsina
- cPSA: coniugato sia ad alfa1-antichimotripsina che alfa1-inibitore delle proteasi
- PSA-A2M: coniugato ad alfa1-macroglobulina
- PSA-API: coniugato ad alfa1-inibitore delle proteasi

Altre Callicreine

hK2, hK3, hK4, hK10, hK11, hK12, hK13, hK 15

5.4.1.2. Metodi e analisi della ricerca

Dalla ricerca della letteratura, effettuata con i limiti e le parole chiave specificati nell'appendice, sono stati rilevati 586 lavori e ne sono stati valutati 40.

Tutti gli studi presi in considerazione sono risultati di tipo osservazionale, sia di coorte che caso controllo. E' stata inoltre valutata una sola metanalisi [5], nella quale si è constatato che quasi tutti gli articoli in essa compresi, erano stati rilevati anche dalla nostra ricerca bibliografica.

5.4.1.3. PSA libero e rapporto libero/totale (F/T)

Il possibile utilizzo del PSA libero e del rapporto F/T nella diagnosi del carcinoma prostatico (CaP), già dimostrato nelle prime esperienze di Stenman [1] e Christensson [2], viene confermato anche da più recenti studi [3,4], nei quali la probabilità di avere un neoplasia prostatica risulta inversamente proporzionale ai valori del rapporto F/T: più è basso il rapporto F/T e maggiore è la probabilità di tumore (LdP III). Infatti il PSA complessato risulta più elevato nei pazienti con carcinoma della prostata; la diretta conseguenza è che il PSA libero è più basso, dato che la somma delle isoforme è uguale al PSA totale.

Riportiamo i risultati della più consistente revisione sistematica e metanalisi rilevata in letteratura [5]), che considera i lavori nel periodo Gennaio 1986-Dicembre 2004, per valori di PSA tra 2 e 10 ng/ml {Tabella 5.4. -2}.

Le evidenze scientifiche su sensibilità e specificità emergono da 10 studi con PSA tra 2 e 4 ng/ml (popolazione complessiva 3191 pz – CaP 744 pz) e da 47 studi con PSA tra 4 e 10 ng/ml (popolazione complessiva 12582 pz – CaP 4115 pz).

L'efficienza diagnostica del rapporto F/T è stata valutata con le curve Receiver

Tab 5.4. -2 Sensibilità, Specificità, Valore Predittivo Positivo, Tumori persi e Biopsie non necessarie risparmiate, ai diversi cut off del F/T

Soglia calcolata (cut off)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore Predittivo Positivo - PPV (%)	Tumori persi	Biopsie non necessarie risparmiate
PSA totale 4-10 ng/ml					
10 %	50	80	55	2058	6751
11 %	55	76	53	1852	6468
12 %	60	73	52	1646	6148
13 %	65	68	50	1440	5781
15 %	70	63	48	1235	5358
16 %	75	57	46	1029	4863
18 %	80	50	44	823	4274
20 %	85	42	42	617	3561
22 %	90	32	39	412	2678
23 %	92.5	25	38	309	2150
25 %	95	18	36	206	1546
26 %	97.5	10	34	103	845
PSA totale 2-4 ng/ml					
18 %	50	78	41	372	1910
20 %	55	73	38	335	1786
21 %	60	67	36	298	1643
22 %	65	60	33	260	1478
24 %	70	53	31	223	1290
25 %	75	44	29	186	1080
26 %	80	35	27	149	850
27 %	85	25	26	112	608
27 %	90	15	24	74	365
28 %	92.5	10	24	56	250
28 %	95	6	23	37	145
28 %	97.5	2	23	19	56

Operating Characteristic (ROC) in 10 studi con PSA totale nel range 2-4 ng/ml, 7 studi nel range 2-10 ng/ml e 47 studi nel range 4-10 ng/ml.

A parità di sensibilità, il rapporto F/T ha dimostrato una più alta specificità nell'intervallo 4-10 ng/ml, rispetto a quello 2-4 ng/ml. Al cut off di F/T di 25% e sensibilità del 95%, la specificità nei due intervalli è rispettivamente di 18% e 6% ed il valore predittivo positivo di 36% e 23% (LdP III).

Dal confronto delle curve ROC del F/T rispetto al PSA totale, si rileva una maggiore efficienza diagnostica del primo in tutti i range di PSA; inoltre è confermata una migliore performance del F/T nei range 2-10 ng/ml e 4-10 ng/ml (LdP III).

Dalla tabella {**Tabella 5.4 – 3**} si evince che la probabilità di rilevare una neoplasia alla biopsia prostatica è tanto più alta quanto più basso il valore soglia del F/T. D'altro canto, minore è il cut off, minore è la capacità discriminatoria tra patologia benigna e maligna. In particolare, nel range 4-10 ng/ml, a cut off di 15% si hanno valori di sensibilità bassi (70%) con accettabili valori di specificità (63%) e di valore predittivo positivo (48%). Viceversa, per ottenere un buon valore di sensibilità (95%), il cut off

Tab. 5.4.-3 Tabella Sensibilità Specificità ed AUC/RUC del F/T per i lavori non compresi nella metanalisi

Autore	n° pz/CaP	Range PSA	Cut Off %	Sensibilità %	Specificità %	AUC/ROC	Le
Raaijmakers [6]	736/126	2-3.9	n.a.	95	9	0.620	III
Egawa [3]	157/37	4-10	20-26	87-100	57-31	0.765	III
Ozdal [21]	535/204	n.a.	27	95	30	0.760	III
Partin [7]	139/31	4-10	25	95	20	0.612	III
Yang [8]	533/63	4-10	34	95	21	0.760	III
Moon [9]	105/28	4-10	12	75	83	0.817	III
Tanguay [10]	276/n.a. 119/n.a.	4-10 4-6	27 30	94 95	26 13	n.a. n.a.	III
Catalona [12]	773/379	4-10	25	95	20	0.720	III
Horninger [13]	106/37	2.5-10	22	98	n.a.	n.a.	III
Morote J [14]	921/234 228/86	4.1-10 10-20	25 25	95.3 95.4	71.7 51.8	0.710 0.720	III
Cem Ozden [15]	130/16 64/10	4-10 10-20	18 18	87.5 90	50 61.1	n.a.	III
Lein [32]	145/n.a.	4-10	23.2	95	18	0.650	IV
Wymenga [11]	716/293 185/n.a.	All 4-10	17 18	74 71	74 70	0.790 0.750	IV

deve essere del 25% a cui però si associa bassa specificità (18%) e basso valore predittivo positivo (36%).

Dall'analisi della letteratura abbiamo rilevato altri 13 lavori non compresi nella metanalisi, i cui dati sono sintetizzati nella **{Tabella 5.4 – 4}**

Complessivamente, considerando solo i lavori con Le III, si conferma che a valori di sensibilità del 95%, la specificità varia da 9% a 30%, a parte uno studio outlier [14].

5.4.1.4. Fattori confondenti nell'interpretazione del rapporto F/T:

Volume prostatico

Il volume prostatico può costituire una variabile in grado di influenzare la performance diagnostica del rapporto F/T. Moon et Al. [9] hanno rilevato, all'analisi delle curve ROC, un'efficienza diagnostica significativamente superiore quando il volume prostatico era inferiore a 40 ml (LdP III). Si può pertanto ipotizzare che nell'intervallo di PSA totale tra 4 e 10 ng/ml, il rapporto F/T abbia una performance migliore nei pazienti con prostate piccole.

Tab. 5.4. -4. Sensibilità, Specificità, Valore Predittivo Positivo, Tumori persi e Biopsie non necessarie risparmiate, ai diversi cut off del PSA complessato (cPSA)

Soglia calcolata (cut off) (ng/ml)	Sensibilità (%)	Specificità (%)	Valore Predittivo Positivo -PPV (%)	Tumori persi	Biopsie non necessarie risparmiate
PSA totale 4-10 ng/ml					
11.0	50	71	48	856	2330
9.4	55	67	47	770	2199
7.9	60	63	46	685	2055
6.7	65	58	45	599	1898
5.6	70	53	44	514	1725
4.7	75	47	42	428	1532
3.8	80	40	41	342	1314
3.1	85	33	40	257	1067
2.6	90	24	38	171	780
2.3	92.5	19	37	128	618
2.0	95	13	36	86	439
1.8	97.5	7	35	43	239
PSA totale 2-4 ng/ml					
5.7	50	79	55	102	310
4.6	55	74	52	91	291
3.8	60	69	50	81	269
3.2	65	62	47	71	244
2.7	70	55	45	61	215
2.4	75	46	42	51	182
2.1	80	37	40	41	146
1.9	85	27	38	30	106
1.8	90	17	36	20	66
1.8	92.5	12	35	15	46
1.7	95	7	35	10	27
1.7	97.5	3	34	5	11

Flogosi prostatica

La flogosi acuta oltre ad influenzare il PSA totale, altera il rapporto F/T il quale, dopo un significativo incremento nella fase acuta, diminuisce rapidamente nel primo mese, per tornare ad incrementare lentamente negli undici mesi successivi [16] (LdP III). Dopo flogosi acuta, il rapporto F/T può essere pertanto interpretato come indicativo della presenza di neoplasia prostatica [16,17], soprattutto tra il 1° ed il 6° mese post infezione [16] (LdP III).

Metodi di laboratorio

L'esistenza in commercio di vari kit per la determinazione del tPSA e del fPSA, può rappresentare una possibile fonte di errore nell'interpretazione di tali dati.

Due lavori retrospettivi hanno messo a confronto diversi kit per la determinazione del rapporto libero/totale. Gli studi hanno rilevato che il rapporto F/T dipende dal test utilizzato, riscontrando valori mediani considerevolmente differenti in funzione del kit impiegato [18, 19] (LdP IV); pertanto misurazioni con metodi differenti non sono confrontabili.

I metodi equimolari hanno un'accuratezza diagnostica superiore alla determinazione con anticorpi monoclonali, sia per il PSA totale, sia per il rapporto libero/totale [20] (LdP IV).

Tab. 5.4. -5. Sensibilità Specificità ed AUC/ROC del PSA complessato (cPSA e PSA-ACT) per i lavori non compresi nella Metanalisi di Roddam

Autore	N° pz/CaP	Range tPSA	Cut Off (ng/ml)	Sensibilità %	Specificità %	AUC/ROC	Le
Ozdal [21]	535/204	n.a.	CPSA 2.5	95	17	0.66	III
Fisher [30]	108/49	4-10	CPSA 2.85	95	6.7	0.51	IV
Okihara [22]	760/268	1-100	CPSA 2.76	95	22.8	0.741	III
Martin [24]	156/51	>2.5	CPSA 2.5	90	39	0.679	III
Babaian [26]	467/147 224/49	2.5-6 2.5-4	CPSA 2.2 CPSA 2.2	98 93.8	11.8 20.3	0.682 0.651	III
Lein [32]	252	2-20	PSA-ACT 2.6	95	6	0.52	IV
Mitchell [27]	160/51	2.6-20	CPSA 3.54	95	24.8	0.706	III
Tanguay [10]	276/n.a. 119/n.a.	4-10 4-6	CPSA 3.75 CPSA 3.25	94 95	5 4	n.a.	III
Lein [33]	118	2-20	PSA-ACT 2.1 CPSA 2.04	90 90	20 22	0.64 0.59	IV
Horninger [29]	215/57	2-4	CPSA 2.1	86	34.2	0.64	III

5.4.1.5. PSA complessato (cPSA - PSA-ACT)

Le evidenze scientifiche su sensibilità e specificità emergono dai dati estratti dalla metanalisi di Roddam [5], che considera 14 studi con PSA nel range 4-10 ng/ml

Tab. 5.4. -6. Confronto tra PSA complessato e PSA totale con le curve ROC

Range PSA	Autore	CPSA PSA-ACT	N° pz/CaP	AUC/ROC del cPSA	Significatività del confronto cPSA vs tPSA	Le
4-10	[23]	CPSA	391/181	0.531	CPSA SS meglio di tPSA (p<0.001)	III
4-10	[35]	CPSA	340/103	0.608	CPSA SS meglio di tPSA (p=0.032)	III
4-10	[36]	CPSA	137/23	0.710	CPSA meglio di tPSA ma non SS	III
4-10	[37]	CPSA	140/14	0.638	CPSA meglio di tPSA ma non SS	III
4-10	[38]	PSA-ACT	132/29	0.722	PSA-ACT meglio di tPSA ma non SS	III
4-10	[39]	PSA-ACT	221/58	0.653	PSA-ACT meglio di tPSA ma non SS	III
4-10	[21]	CPSA	274/100	0.56	CPSA superiore a tPSA ma non verificata la SS	III
4-10	[30]	CPSA	108/49	0.51	CPSA meglio di tPSA ma non SS	IV
4-10	[34]	CPSA	439/202	0.671	CPSA SS meglio di tPSA (p=0.001)	IV
4-10	[28]	CPSA	153/36	0.728	CPSA meglio di tPSA (significatività non riportata)	IV
4-10	[32]	PSA-ACT	145 (matched pairs)	0.540	PSA-ACT non SS meglio di tPSA	IV
2-10	[40]	PSA-ACT	195/70	0.671	PSA-ACT SS meglio di tPSA (p=0.017)	III
2.5-4	[31]	CPSA	230/112	0.61	CPSA SS meglio di tPSA (p=0.015)	IV
2.5-4	[26]	CPSA	224/49	0.651	CPSA SS meglio di tPSA (p=0.032)	III
2-4	[23]	CPSA	214/54	0.627	CPSA SS meglio di tPSA (p<0.001)	III
2-4	[29]	CPSA	215/57	0.640	CPSA SS meglio di tPSA (p<0.001)	III
2.6-4	[25]	CPSA	316/82	0.630	CPSA SS meglio di tPSA (p=0.008)	III

(popolazione complessiva 4984 pz – CaP 1712 pz) e 3 studi con PSA nel range 2-4 ng/ml (popolazione complessiva 595 pz – CaP 203 pz) (Tabella A.4).

A questi si aggiungono ulteriori 10 lavori, non compresi nella metanalisi e riportati per completezza nella **{tabella 5.4. -5}**.

L'efficienza diagnostica del PSA complessato nei confronti del PSA, è stata valutata con le curve Receiver Operating Characteristic (ROC), rispettivamente in 11 e 5 studi che consideravano il range 4-10 e 2-4 ng/ml **{Tabella 5.4.-6.}**

L'efficienza diagnostica del PSA complessato verso il rapporto F/T è stata valutata con le curve Receiver Operating Characteristic (ROC), rispettivamente in 14 e 3 studi compresi nella metanalisi di Roddam [5], che consideravano contemporaneamente entrambe le forme molecolari nel range 4-10 ng/ml e 2-4 ng/ml.

Per ottenere valori di sensibilità accettabili (95%), è necessario applicare, nel range di PSA 4-10 ng/ml, il cut off di cPSA di 2 ng/ml, a cui tuttavia corrisponde una bassa specificità (13%) ed un basso valore predittivo positivo (36%) (LdP III) (5). Analoghi risultati si ottengono anche nel range di PSA compreso tra 2 e 4 ng/ml (cut off 1.7 ng/ml, sensibilità 95%, specificità 7% e valore predittivo positivo 35%) (LdP III) [5].

Dal confronto delle curve ROC del PSA complessato rispetto al tPSA, nell'intervallo 4-10 ng/ml, pur riscontrandosi aree generalmente migliori a favore del primo, non si rileva una differenza statisticamente significativa nella maggior parte degli studi (LdP III).

Anche il confronto tra cPSA e rapporto F/T non ha evidenziato particolari vantaggi dell'uno rispetto all'altro. Sia nel range 4-10 ng/ml che 2-4 ng/ml, le curve ROC sono sovrapponibili, in assenza di differenze statisticamente significative [5] (LdP III)

5.4.1.6. Sintesi

Il PSA F/T ha una maggiore efficienza diagnostica del PSA totale, nel range 2-10ng/ml	III
Il PSA F/T ha un buon valore di sensibilità (95%) al cut off del 25%, a cui però si associa una bassa specificità (18%) e un basso valore predittivo positivo (36%). Viceversa al cut off del 15% il rapporto ha una accettabile specificità (63%) ma una bassa sensibilità (70%)	III
A parità di sensibilità, il rapporto F/T ha dimostrato una più alta specificità nell'intervallo 4-10 ng/ml, rispetto a quello 2-4 ng/ml.	III
I valori del rapporto F/T possono essere influenzati dal volume prostatico, dal flogosi della ghiandola e dai metodi di misurazione	III
Nell'intervallo 4-10 ng/ml, il PSA complessato, pur avendo AUC-ROC generalmente migliori rispetto PSA totale, non ha una efficienza diagnostica significativamente migliore sia al PSA totale sia al rapporto F/T	III
Il PSA complessato ha una sensibilità accettabile (95%) al cut off di 2 ng/ml, a cui però si associa una bassa specificità (13%) ed un basso valore predittivo positivo (36%)	III

5.4.1.7. Bibliografia

1. Stenman Uh, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O. A complex between prostate-specific antigen and alpha 1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res.* 1991 Jan 1;51(1):222-6
2. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen MT, Cockett AT, Abrahamsson PA, Lilja H. Serum prostate specific antigen complexed to alpha 1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol.* 1993 Jul; 150(1):100-5
3. Egawa S, Suyama K, Takashima R, Kuwao S & Baba S. Probability of prostate cancer at various levels of per cent free prostate specific antigen in Japanese men with total PSA of 4.1-10.0 ng/ml - *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* (2002) 5, 115–118
4. Martýnez Pineiro L, Garcýa Mediero J. M. - Gonzalez Gancedo P, Taberner A, Lozano D, Lopez-Tello J. J, Alonso-Dorrego J. M, Nunez C, Picazo M. L, Madero R, De La Pena J. J. Probability of prostate cancer as a function of the percentage of free prostate-specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4–10 ng/ml L. - *World J Urol* (2004) 22: 124–131
5. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis - *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):1059-60; author reply 1060-1
6. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, Schroder FH. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2245-9
7. Partin AW, Brawer MK, Subong EN, Kelley CA, Cox JL, Bruzek DJ, Pannek J, Meyer GE, Chan DW. Prospective evaluation of percent free-PSA and complexed-PSA for early detection of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1998 Jun;1(4):197-203.
8. Yang CR, Su CK, Chiu KY, Ho HC, Ou YC, Cheng CL, Lee H. Free / total prostate specific antigen ratio for prostate cancer detection: a prospective blind study. *Anticancer Res.* 2005 May-Jun;25(3c):2439-43.
9. Moon DG, Yu JW, Lee JG, Kim JJ, Koh SK, Cheon J. The influence of prostate volume on the prostate-specific antigen (PSA) level adjusted for the transition zone volume and free-to-total PSA ratio: a prospective study. *BJU Int.* 2000 Oct;86(6):670-4.
10. Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM, Behloul H, Karakiewicz PI, Aprikian AG. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology.* 2002 Feb;59(2):261-5.
11. Wymenga LF, Duisterwinkel FJ, Groenier K, Visser-van Brummen P, Marrink J, Mensink HJ. Clinical implications of free-to-total immunoreactive prostate-

- specific antigen ratios. *Scand J Urol Nephrol*. 2000 Jun;34(3):181-7.
12. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):255-60.
 13. Horninger W, Reissigl A, Rogatsch H, Volgger H, Studen M, Klocker H, Bartsch G. Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results. *Eur J Cancer*. 2000 Jun;36(10):1322-35.
 14. Morote J, Trilla E, Esquena S, Serrallach F, Abascal JM, Munoz A, Id M'Hammed Y, de Torres IM. The percentage of free prostatic-specific antigen is also useful in men with normal digital rectal examination and serum prostatic-specific antigen between 10.1 and 20 ng/ml. *Eur Urol*. 2002 Oct;42(4):333-7.
 15. Ozden C, Bozkaya G, Cavusoglu A, Arslan M, Karaka B, Ayder A. Tehe relation of prostate biopsy results and ratio of free to total PSA in patients with a total PSA between 4-20 ng/mL. *Int. Urol Nephrol*. 2001;(33):503-506
 16. Zackrisson B, Ulleryd P, Aus G, Lilja H, Sandberg T, and Hugosson J. Evolution of free, complexed, and total serum prostate-specific antigen and their ratios during 1 year of follow up of men with febrile urinary tract infection. *Urology* 62: 278-281, 2003
 17. Rowe EW, Laniado ME, Walker MM, Anup P. Incidental acute prostatic inflammation is associated with a lower percentage of free prostate-specific antigen than other benign conditions of the prostate: a prospective screening study. *BJU Int*. 2006 May;97(5):1039-42.
 18. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr D, Loening SA, Jung K. *Clin Chem*. Interchangeability of measurements of total and free prostate-specific antigen in serum with 5 frequently used assay combinations: an update. 2006 Jan;52(1):65-72.
 19. Patel D, White P.A. and Milford Ward A. A comparison of six commercial assay for total and free prostate specific antigen (PSA): the value of the ratio of free to total PSA . *BJU International* (2000), 85, 686-689)
 20. Onur R, Ilhan N, Orhan I, Ilhan N. Increased discrimination between benign prostatic hyperplasia and prostate cancer with equimolar total prostate specific antigen measurement. *World J Urol* (2003), 21: 43-47
 21. Ozdal OL, Aprikian AG, Begin LR, Behloul H, Tanguay S. Comparative evaluation of various prostate specific antigen ratios for the early detection of prostate cancer. *BJU Int*. 2004 May;93(7):970-4; discussion 974.
 22. Okihara K, Ukimura O, Nakamura T, Ushijima S, Mizutani Y, Kawauchi A, Naya Y, Kojima M, Miki T. Complexed PSA improves prostate cancer detection: results from a multicenter Japanese clinical trial. *Urology*. 2006 Feb;67(2):328-32.
 23. Partin AW, Brawer MK, Bartsch G, Horninger W, Taneja SS, Lepor H, Babaian R, Childs SJ, Stamey T, Fritsche HA, Sokoll L, Chan DW, Thiel RP, Cheli CD. Complexed prostate specific antigen improves specificity for prostate cancer detection: results of a prospective multicenter clinical trial. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1787-91.
 24. Martin B, Cheli CD, Lifsey D, Ward M, Pollard S, Jefferson L, Thiel RP, Complexed PSA performance for prostate cancer detection in an African-American population.

- Rayford Urology. 2003 Nov;62(5):835-9.
25. Parsons JK, Brawer MK, Cheli CD, Partin AW, Djavan R. Complexed prostate specific antigen (PSA) reduces unnecessary prostate biopsies in the 2.6-4.0 ng/mL range of total PSA. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):47-50.
 26. Babaian RJ, Naya Y, Cheli C, Fritsche HA. The detection and potential economic value of complexed prostate specific antigen as a first line test. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):897-901.
 27. Mitchell ID, Croal BL, Dickie A, Cohen NP, Ross I. A prospective study to evaluate the role of complexed prostate specific antigen and free/total prostate specific antigen ratio for the diagnosis of prostate cancer. *J Urol.* 2001 May;165(5):1549-53.
 28. Brawer M.K., Meyer G.E., Letran J.L., Bankson D.D., Morris D.L., Yeung K.K., and Allard W.J. Measurement of complexed PSA improves specificity for early detection of prostate cancer. *Urology* 1998, 52: 372-378.
 29. Horninger W, Cheli CD, Babaian RJ, Fritsche HA, Lepor H, Taneja SS, Childs S, Stamey TA, Sokoll LJ, Chan DW, Brawer MK, Partin AW, Bartsch G. Complexed prostate-specific antigen for early detection of prostate cancer in men with serum prostate-specific antigen levels of 2 to 4 nanograms per milliliter. *Urology.* 2002 Oct;60(4 Suppl 1):31-5.
 30. Fischer K, Loertzer H, Fornara P. The use of complexed PSA for the early detection of prostate cancer. *Anticancer Res.* 2005 May-Jun;25(3A):1591-6.
 31. Lein M, Kwiatkowski M, Semjonow A, Luboldt HJ, Hammerer P, Stephan C, Klevecka V, Taymoorian K, Schnorr D, Recker F, Loening SA, Jung K. A multicenter clinical trial on the use of complexed prostate specific antigen in low prostate specific antigen concentrations. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1175-9.
 32. Lein M, Jung K, Hammerer P, Graefen M, Semjonow A, Stieber P, Ossendorf M, Luboldt HJ, Brux B, Stephan C, Schnorr D, Loening SA. A multicenter clinical trial on the use of alpha1-antichymotrypsin-prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Prostate.* 2001 May 1;47(2):77-84.
 33. Lein M, Jung K, Elgeti U, Petras T, Stephan C, Brux B, Sinha P, Winkelmann B, Schnorr D, Loening S. Comparison of the clinical validity of free prostate-specific antigen, alpha-1 antichymotrypsin-bound prostate-specific antigen and complexed prostate-specific antigen in prostate cancer diagnosis. *Eur Urol.* 2001 Jan;39(1):57-64.
 34. Brawer MK, Cheli CD, Neaman IE, Goldblatt J, Smith C, Schwartz MK, Bruzek DJ, Morris DL, Sokoll LJ, Chan DW, Yeung KK, Partin AW, Allard WJ. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol.* 2000 May;163(5):1476-80.
 35. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, Dobronski P, Kaisary A, Marberger M. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology.* 2002 Oct;60(4 Suppl 1):4-9.
 36. Maeda H, Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Okada T, Maekawa S. Complexed prostate-specific antigen and its volume indexes in the detection of prostate cancer.

- Urology. 1999 Aug;54(2):225-8.
37. Okegawa T, Kinjo M, Watanabe K, Noda H, Kato M, Miyata A, Murata A, Yoshii M, Nutahara K, Higashihara E. The significance of the free-to-complexed prostate-specific antigen (PSA) ratio in prostate cancer detection in patients with a PSA level of 4.1-10.0 ng/mL. *BJU Int.* 2000 Apr;85(6):708-14.
 38. Miyake H, Hara S, Nomi M, Arakawa S, Kamidono S, Hara I. Value of prostate specific antigen alpha1-antichymotrypsin complex for the detection of prostate cancer in patients with a PSA level of 4.1-10.0 ng/mL: comparison with PSA-related parameters. *Int J Urol.* 2001 Nov;8(11):589-93.
 39. Saika T, Tsushima T, Nasu Y, Kusaka N, Miyaji Y, Takamoto H, Takeda K, Uno S, Kumon H; Okayama Urological Cancer Collaborating Group. Prostate specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin in patients with intermediate prostate specific antigen levels. *Cancer.* 2002 Mar 15;94(6):1685-91.
 40. Kobayashi T, Kamoto T, Isogawa Y, Kinoshita H, Terai A, Habuchi T, Ogawa O. Ratio of prostate specific antigen minor molecular forms-to-total prostate specific antigen is constant regardless of the pathological condition of the prostate. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):121-4.

5.4.2. PSA correlato al volume prostatico

Dall'analisi dei lavori rilevati nella revisione della letteratura [1,2,3,4,5,6,7,8, 9,10,11], risulta evidente che ad un dato valore di PSA il volume della prostata è statisticamente maggiore nell' IPB rispetto al carcinoma prostatico {Tabella 5.4-7}.

Tab. 5.4. -7. Metanalisi del volume della prostata nell'IPB e nel carcinoma prostatico nei differenti range di PSA

Range PSA	N° Lavori		Le	N° pazienti	N° pazienti valutabili	Volume CaP (ml)	Volume IPB (ml)	p
2,5-10	PSA 4-10	7	III-IV	2181	2299	35,4±3,0	45,9±5,7	
	PSA 2,5-10	2	IV	756				
	PSA 2,5-4	2	III-IV	342				
4-10	7		III-IV	2181	1201	35,0±3,0	45,6±1,1	
2,5-4	2		III-IV	342	342	32,0±2,3	34,7±0,5	

5.4.2.1. PSA density (PSAD)

Si definisce PSA density (PSAD) il rapporto tra il valore del PSA sierico totale ed il volume dell'intera prostata calcolato ecograficamente. Bazinet et al. [12] hanno indicato il valore 0.15 ng/ml per cc quale cut off ideale, in seguito considerato quello di riferimento [13].

Dalla revisione della letteratura emerge che vi è concordanza nei lavori più recenti, a parte uno studio “outlier” [3], nel rilevare che il cut off di 0.15 ha una sensibilità molto bassa [6,7,14,15,16,17,18,19]. La metanalisi dei dati di 9 lavori che prendevano in considerazione il range 4-10 ng/ml, comprendenti 1934 pazienti dei quali 583 (30%) con biopsia positiva per carcinoma prostatico, rileva che a questo valore di cut off la sensibilità della PSAD è del 63% {Tabella 5.4-8}.

A cut off di 0.10-0.11 la sensibilità è del 92% con specificità del 22% [7,14,20], mentre è solo con limiti di 0.06-0.09 che si raggiunge una sensibilità del 95% [1,5,6,15,16]. A questi valori ottimali di sensibilità tuttavia si ottiene una specificità del 14%, con valore predittivo positivo (PPV) del 38% ed un rapporto Spared Benign Biopsy/Missed

Tab. 5.4. -8. Metanalisi dei valori di sensibilità e specificità del PSAD nel range intermedio di PSA (4-10 ng/ml)

Cut off	Autore		N° Pazienti	N° CaP*	% CaP*	Sensibilità	Specificità	Le §
0,15	Dincel C	1999	95	20	21	50%	93%	III
	Catalona WJ	2000	773	379	49	56%	ND	III
	Kikuchi E	2000	147	30	20,4	90%	47%	III
	Ozen H	2001	134	10	7,5	67%	61%	III
	Sung DJ	2004	131	34	26	79%	57%	III
	Anastasi G	2000	104	16	15,4	75%	68%	IV
	Lujan M	2001	235	36	15	69%	49%	IV
	Mosquera Madera J	2001	113	31	27,4	81%	50%	IV
	Aksoy Y	2003	202	27	13,4	81%	56%	IV
TOTALdP			1934	583	30	63%	58%	III-IV
0,10-0,11	Ozen H	2001	134	10	7,5	89%	17%	III
	Martinez Jabaloyas JM	2003	314	70	22,3	90%	24%	III
	Mosquera Madera J	2001	113	31	37,4	96%	25%	IV
	TOTALdP			561	111	19,7	92%	22%
0,06-0,09^	Maeda H	1999	137	23	16,8	96%	9%	III
	Dincel C	1999	95	20	21	95%	8%	III
	Catalona WJ	2000	773	379	49	95%	19%	III
	Djavan B	2002	340	103	30,3	95%	16%	III
	Lujan M	2001	235	36	15	100%	9%	IV
	TOTALdP			1580	561	30,5	95%	14%

^Valore Predittivo Positivo 38%, Valore Predittivo Negativo 85%, Rapporto Spared Benign Biopsy/ Missed Cancer su 100 pazienti: 9,3/1,6

* Carcinoma Prostatico

§ Gerarchia della forza di evidenza del lavoro sec. la gradazione del sistema CeVEAS

ND: non disponibile

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

Tab 5.4. -9. Efficienza diagnostica del PSAD valutata con l'area sotto la curva ROC^ nel range intermedio di PSA (4-10 ng/ml)

Autore		N° pazienti	N° CaP*	% CaP*	Area sotto la curva ROC^	Le §
Djavan B	Urology. 1999	974	345	35.4%	55%	III
Maeda H	Urology 1999	137	23	16.8%	74%	III
Dincel C	Int Urol Nephrol 1999	95	20	21%	68%	III
Catalona WJ	Urology. 2000	773	379	49%	68%	III
Kikuchi E	Cancer 2000	147	30	20.4%	77%	III
Ozen H	Am J Clin Oncol 2001	134	10	7.5%	63%	III
Djavan B	Urology 2002	340	103	30.3%	63%	III
Martinez Jabaloyas JM	Actas Urol Esp 2003	314	70	22.3%	67%	III
Sung DJ	J Ultrasound Med 2004	131	34	26%	71%	III
Sozen S	Eur Urol 2005	259	40	15.4%	67%	III
Lujan M	Prostate Cancer Prostatic Dis. 2001	235	36	15%	46%	IV
Mosquera Madera J	Actas Urol Esp 2001	113	31	27.4%	72%	IV
Stephan C	Cancer. 2005	975	627	64.3%	74%	IV
Kobayashi T	BJU Int. 2005	138	37	26.8%	77%	III
TOTALdP		4765	1785	37.5%	46-77%	III-IV
* Carcinoma Prostatico						
§ Gerarchia della forza di evidenza del lavoro sec. la gradazione del sistema CeVEAS						
^ Receiver operating characteristic						
Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60						

Cancer di 9.3/1.6 {Tabella 5.4-8}.

Risultati simili sono stati rilevati anche da studi che hanno valutato pazienti con range di PSA differente (4-20 ng/ml) [21,22].

L'analisi delle curve ROC, conferma la scarsa efficacia diagnostica del PSAD.

Quattordici lavori hanno valutato le aree sotto la curva ROC (AUC/ROC) del PSAD in 4765 pazienti (37.5% con carcinoma prostatico) con PSA tra 4 e 10 ng/ml {Tabella 5.4-9} [1-3,5-7,9,14-17,20,23,24]. E' stata riscontrata una certa variabilità delle curve, da 46 a 77%, con una mediana dei lavori pubblicati (68%) lontana da quella ottimale.

Nei pazienti con valori intermedi di PSA (2.5-4 e 4-10 ng/ml), dal confronto delle AUC/ROC del PSAD con quelle del PSA e delle sue forme molecolari, emerge che, nella maggior parte dei casi, le curve sono sovrapponibili o non significativamente differenti {Tabella 5.4-10}.

Tab. 5.4. -10. Confronto dell'efficacia diagnostica dei derivati del PSA con l'utilizzo delle aree sotto la curva ROC[^]

Range PSA	Autore	N° Pz/N° CaP*	Derivati Confrontati	Confronto tra AUC/ROC [^]	Le
4-10	Catalona WJ [15]	773/379	PSAD vs F/T	Nessuna differenza: curve sovrapponibili	III
	Ozen H [14]	134/10	PSAD vs F/T vs PSA	AUC [^] di F/T e PSAD uguali, AUC [^] del PSA più piccola ma non differenze SS#	III
	Dincel C [16]	95/20	PSAD vs F/T vs PSA	AUC [^] di F/T e PSAD uguali, non differenza SS# (p>0.05) vs PSA	III
	Mosquera Madera J [7]	113/31	PSAD vs F/T	PSAD più efficiente di F/T (p=0.009)	IV
	Djavan B [2]	974/345	PSAD vs PSATZ vs F/T	PSATZ ha le AUC [^] maggiori ma senza SS#	III
	Sung DJ [17]	131/34	PSAD vs PSATZ	PSATZ più efficiente (p<0.05)	III
	Maeda H [1]	137/23	PSAD vs PSATZ vs cPSAD vs cPSATZ	Lievissime differenze tra le AUC [^] (cPSATZ più ampia) non SS#	III
	Kikuchi E [3]	147/30	PSAD vs PSATZ vs cPSAD vs cPSATZ vs F/T	Lievissime differenze tra le AUC [^] (PSATZ più ampia) non SS# tra i derivati. Differenza SS# del confronto PSATZ vs F/T	III
	Djavan B [5]	340/103	PSAD vs PSATZ vs cPSAD vs cPSATZ vs F/T	Aree dei derivati uguali. AUC [^] del F/T minore ma non SS#	III
	Sozen S [9]	259/40	PSAD vs PSATZ vs cPSAD vs cPSATZ	Lievissime differenze tra le AUC [^] (cPSAD più ampia) non SS#	III
	Egawa S [25]	265/n.a.	PSAD vs PSA vs PSATZ	PSAD e PSATZ meglio di PSA (p<0.001) ma PSAD e PSATZ sovrapponibili (p>0.05)	III
	Stephan C [23]	975/627	PSAD vs F/T	Non differenze SS#	IV
	Djavan B [10]	273/66	PSAD vs PSATZ vs F/T	Non differene tra F/T e PSATZ. AUC [^] del PSAD SS# inferiore	III
2.5-4	Sozen S [9]	55/8	PSAD vs PSATZ vs cPSAD vs cPSATZ	AUC [^] di PSAD e cPSAD maggiori rispetto a PSATZ e cPSATZ. Non differenze SS#	III
	Ohi M [11]	69/15	PSAD vs PSATZ	PSATZ più efficiente (p<0.05)	NA
	Stephan C [23]	307/111	PSAD vs F/T	PSAD SS# meglio di F/T (p<0.01)	IV
	Kobayashi T [26]	139/31	PSAD vs PSA vs F/T	PSAD SS# meglio di PSA ma non SS# diverso da F/T	III
2.5-20	Akduman B [27]	105 (TZ 65)	PSAD vs PSATZ	non differenze SS#	IV

[^] Area under the curve receiver operating characteristic

* Carcinoma Prostatico

§ Gerarchia della forza di evidenza del lavoro sec. la gradazione del sistema CeVEAS

SS: Significatività Statistica

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

Tab, 5.4. -11. Sensibilità e specificità del PSATZ nel range intermedio di PSA (4-10 ng/ml)

Autore		N° Pazienti/N° CaP*	Cut off	Sensibilità	Specificità	Le§
Djavan B	Urology 2002	340/103	0,15	95%	22%	III
Maeda H	Urology 1999	137/23	0,17	96%	21%	III
Djavan B	Urology 2002	340/103	0,18	90%	26%	III
Maeda H	Urology 1999	137/23		91%	28%	III
Taneja SS	Urology 2001	235/59	0,2	95%	37%	III
Kikuchi E	Cancer 2000	147/30	0,21	100%	22%	III
Taneja SS	Urology 2001	235/59	0,25	87%	ND	III
Martinez Jabaloyas JM	Actas Urol Esp 2003	314/70	0,27	90%	32%	III
Sung DJ	J Ultrasound Med 2004	131/34	0,3	88%	58%	III
Anastasi G	Arch Ital Urol Androl 2000	104/16	0,34	100%	68%	IV
Aksoy Y	Ann Clin Lab Sci 2003	202/27	0,35	63%	69%	IV
Sung DJ	J Ultrasound Med 2004	131/34		82%	84%	III
Kikuchi E	Cancer. 2000	147/30	0,36	90%	58%	III
Martinez Jabaloyas JM	Actas Urol Esp 2003	314/70	0,41	70%	61.%	III

* Carcinoma Prostatico

§ Gerarchia della forza di evidenza del lavoro sec. la gradazione del sistema CeVEAS

ND: non disponibile

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

5.4.2.2. PSA density della zona di transizione (PSATZ)

Viene definito “PSA density della zona di transizione (PSATZ)” il rapporto tra i valori di PSA sierico ed il volume della zona di transizione determinato ecograficamente.

In base a lavori pionieristici, il valore limite considerato di riferimento fino ad oggi è 0.35 ng/ml per cc [13].

L'analisi della recente letteratura [1,3-5,17-20] però evidenzia dati molto eterogenei e contrastanti, con valori di sensibilità e specificità sovrapponibili a cut off differenti e percentuali variabili a valori soglia simili **{Tabella 5.4-11}**.

L'analisi delle curve ROC, conferma la scarsa efficacia diagnostica del PSATZ **{Tabella 5.4-12}**.

Nel range 4-10 ng/ml, anche il confronto tra le AUC/ROC della PSATZ e della PSAD, evidenzia dati assai eterogenei: uno studio ha rilevato l'esistenza di una differenza statisticamente significativa a favore della PSATZ [17]; un altro, differenze non significative a favore della PSATZ [2]; quattro, curve sovrapponibili [1,3,5,25] ed

uno differenze a favore della PSAD [9].

Situazione analoga si rileva nel range 2.5-4 ng/ml [9,10] e l'unico lavoro che valuta il PSATZ nel range 2.5-20 ng/ml non rileva differenze statisticamente significative [27].

Tab. 5.4. -12. Efficienza diagnostica del PSATZ valutata con l'area sotto la curva ROC[^] nel range di PSA 4-10 ng/ml

Autore		N° pazienti	N° CaP*	% CaP*	Area sotto la curva ROC [^]	Le§
Djavan B	Urology 1999	974	345	35.4%	83%	III
Maeda H	Urology 1999	137	23	16.8%	76%	III
Kikuchi E	Cancer 2000	147	30	20.4%	80%	III
Djavan B	Urology 2002	340	103	30.3%	63%	III
Martinez Jabaloyas JM	Actas Urol Esp 2003	314	70	22.3%	68%	III
Sung DJ	J Ultrasound Med 2004	131	34	26.0%	83%	III
Sozen S	Eur Urol 2005	259	40	15.4%	61%	III
Egawa S	Int J Urol 1999	265	n.a.	n.a.	78%	III
					61-83%	III

* Carcinoma Prostatico

§ Gerarchia della forza di evidenza del lavoro sec. la gradazione del sistema CeVEAS

[^] Receiver operating characteristic

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

5.4.2.3. Sintesi

A valori ottimali di sensibilità (95%) il PSAD ha specificità (14%), valore predittivo positivo (38%) e rapporto Spared Benign Biopsy/Missed Cancer (9.3/1.6) di scarso ausilio diagnostico	III
L'efficacia diagnostica del PSAD, valutata con le curve AUC/ROC, ha valori lontani da quelli ottimali	III
L'efficacia diagnostica, valutata con le curve AUC/ROC, del PSAD, del PSA e delle sue forme molecolari, non differisce in modo significativo	III
I dati sulla specificità, sensibilità ed efficacia diagnostica del PSATZ sono contrastanti e molto eterogenei, tali da limitarne l'utilizzo clinico	III

5.4.2.4 Bibliografia

1. Maeda H, Arai Y, Aoki Y, Okubo K, Okada T, Maekawa S. Complexed prostate-specific antigen and its volume indexes in the detection of prostate cancer. Urology. 1999 Aug;54(2):225-8.

2. Djavan B, Zlotta AR, Remzi M, Ghawidel K, Bursa B, Hrubby S, Wolfram R, Schulman CC, Marberger M. Total and transition zone prostate volume and age: how do they affect the utility of PSA-based diagnostic parameters for early prostate cancer detection? *Urology*. 1999 Nov;54(5):846-52.
3. Kikuchi E, Nakashima J, Ishibashi M, Ohigashi T, Asakura H, Tachibana M, Murai M. Prostate specific antigen adjusted for transition zone volume: the most powerful method for detecting prostate carcinoma. *Cancer*. 2000 Aug 15;89(4):842-9.
4. Taneja SS, Tran K, Lepor H. Volume-specific cutoffs are necessary for reproducible application of prostate-specific antigen density of the transition zone in prostate cancer detection. *Urology*. 2001 Aug;58(2):222-7.
5. Djavan B, Remzi M, Zlotta AR, Ravery V, Hammerer P, Reissigl A, Dobronski P, Kaisary A, Marberger M. Complexed prostate-specific antigen, complexed prostate-specific antigen density of total and transition zone, complexed/total prostate-specific antigen ratio, free-to-total prostate-specific antigen ratio, density of total and transition zone prostate-specific antigen: results of the prospective multicenter European trial. *Urology*. 2002 Oct;60(4 Suppl 1):4-9.
6. Lujan M, Paez A, Llanes L, Miravalles E, Berenguer A. Prostate specific antigen density. Is there a role for this parameter when screening for prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2001;4(3):146-149.
7. Mosquera Madera J, Pinto Sierra I, Enguix Armada A, Sahagun Arguello JL. [Usefulness of free/total PSA ratio and PSA density in distinguishing benign prostatic hypertrophy from prostatic cancer][Article in Spanish] *Actas Urol Esp*. 2001 Oct;25(9):651-5.
8. Lam JS, Cheung YK, Benson MC, Goluboff ET. Comparison of the predictive accuracy of serum prostate specific antigen levels and prostate specific antigen density in the detection of prostate cancer in Hispanic-American and white men. *J Urol*. 2003 Aug;170(2 Pt 1):451-6.
9. Sozen S, Eskicorapci S, Kupeli B, Irkilata L, Altinel M, Ozer G, Uygur C, Alkibay T, Ozen H. Complexed prostate specific antigen density is better than the other PSA derivatives for detection of prostate cancer in men with total PSA between 2.5 and 20 ng/ml: results of a prospective multicenter study. *Eur Urol*. 2005 Mar;47(3):302-7. Epub 2004 Dec 1.
10. Djavan B, Zlotta A, Kratzik C, Remzi M, Seitz C, Schulman CC, Marberger M. PSA, PSA density, PSA density of transition zone, free/total PSA ratio, and PSA velocity for early detection of prostate cancer in men with serum PSA 2.5 to 4.0 ng/mL. *Urology*. 1999 Sep;54(3):517-22.
11. Ohi M, Ito K, Suzuki K, Yamamoto T, Yamanaka H. Diagnostic significance of PSA density adjusted by transition zone volume in males with PSA levels between 2 and 4ng/ml. *Eur Urol*. 2004 Jan;45(1):92-6; discussion 96-7.
12. Bazinet M, Meshref AW, Trudel C, Aronson S, Peloquin F, Nachabe M, Begin LR, Elhilali MM. Prospective evaluation of prostate-specific antigen density and systematic biopsies for early detection of prostate carcinoma. *Urology*. 1994;43:44-51.
13. Resnick MI, Gospodarowicz M, Boccon Gibod L, Bono A, Brawer M et al. Markers and prognostic factors. In *Prostate cancer. 3rd International Consultation on Prostate Cancer*. Bartsch G, Khoury S, Murai M, Partin A, Ed Health Publications. Parigi 2003.

14. Ozen H, Aygun C, Ergen A, Sozen S, Aki FT, Uygur MC. Combined use of prostate-specific antigen derivatives decreases the number of unnecessary biopsies to detect prostate cancer. *Am J Clin Oncol*. 2001 Dec;24(6):610-3.
15. Catalona WJ, Southwick PC, Slawin KM, Partin AW, Brawer MK, Flanigan RC, Patel A, Richie JP, Walsh PC, Scardino PT, Lange PH, Gasior GH, Loveland KG, Bray KR. Comparison of percent free PSA, PSA density, and age-specific PSA cutoffs for prostate cancer detection and staging. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):255-60.
16. Dincel C, Caskurlu T, Tasci AI, Cek M, Sevin G, Fazlioglu A. Prospective evaluation of prostate specific antigen (PSA), PSA density, free-to-total PSA ratio and a new formula (prostate malignancy index) for detecting prostate cancer and preventing negative biopsies in patients with normal rectal examinations and intermediate PSA levels. *Int Urol Nephrol*. 1999;31(4):497-509.
17. Sung DJ, Cho SB, Kim YH, Oh YW, Lee NJ, Kim JH, Chung KB, Moon DG. Comparison of prostate-specific antigen adjusted for transition zone volume versus prostate-specific antigen density in predicting prostate cancer by transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med*. 2004 May;23(5):615-22.
18. Anastasi G, Magno C, Carmignani A, Inferrera A, Petrelli A, Broccio G. Validity of PSA density of the transition zone in the diagnosis of prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2000 Dec;72(4):190-3.
19. Aksoy Y, Oral A, Aksoy H, Demirel A, Akcay F. PSA density and PSA transition zone density in the diagnosis of prostate cancer in PSA gray zone cases. *Ann Clin Lab Sci*. 2003 Summer;33(3):320-3.
20. Martinez Jabaloyas JM, Garcia Morata F, Villamon Fort R, Pastor Hernandez F, Gil Salom M, Garcia Sisamon F. Value of prostate-specific antigen density and transitional-zone prostate-specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer. *Actas Urol Esp*. 2003 Jun;27(6):442-9.
21. Boulos MT, Rifkin MD, Ross J. Should prostate-specific antigen or prostate-specific antigen density be used as the determining factor when deciding which prostates should undergo biopsy during prostate ultrasound. *Ultrasound Q*. 2001 Sep;17(3):177-80.
22. Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Cappelli G, Castagnoli A, D'Agata A, Zappa M, Gervasi G. Predicting prostate biopsy outcome by findings at digital rectal examination, transrectal ultrasonography, PSA, PSA density and free-to-total PSA ratio in a population-based screening setting. *Int J Biol Markers*. 2001 Jul-Sep;16(3):179-82.
23. Stephan C, Stroebel G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA, Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*. 2005 Sep 1;104(5):993-1003.
24. Kobayashi T, Kamoto T, Nishizawa K, Mitsumori K, Ogura K, Ide Y. Prostate-specific antigen (PSA) complexed to alpha1-antichymotrypsin improves prostate cancer detection using total PSA in Japanese patients with total PSA levels of 2.0-4.0 ng/mL. *BJU Int*. 2005 Apr;95(6):761-5.
25. Egawa S, Suyama K, Takashima R, Mizoguchi H, Kuwao S, Baba S. Prospective evaluation of prostate cancer detection by prostate-specific antigen-related parameters. *Int J Urol*. 1999 Oct;6(10):493-501.
26. Kobayashi T, Kawahara T, Nishizawa K, Ogura K, Mitsumori K, Ide Y. Volume-

adjusted prostate-specific antigen (PSA) variables in detecting impalpable prostate cancer in men with PSA levels of 2-4 ng/mL: transabdominal measurement makes a significant contribution. BJU Int. 2005 Jun;95(9):1245-8.

27. Akduman B, Alkibay T, Tuncel A, Bozkirli I. The value of percent free prostate specific antigen, prostate specific antigen density of the whole prostate and of the transition zone in Turkish men. Can J Urol. 2000 Oct;7(5):1104-9.

5.4.3. PSA correlato all'evoluzione nel tempo (PSA velocity)

5.4.3.1. PSA velocity (PSAV)

Il PSA può essere correlato in maniera dinamica con il tempo, osservando come il PSA si modifica in un determinato intervallo di tempo nello stesso soggetto. La PSA velocity (PSAV) viene definita come la deviazione o il cambiamento dei valori di PSA fra misurazioni successive nell'intervallo di tempo, generalmente di un anno. Il calcolo del PSAV si effettua dividendo la differenza fra due misurazioni successive di PSA per il tempo trascorso in anni (o frazioni), sommando la differenza fra la seconda e la terza misurazione per il tempo trascorso, il tutto diviso per due.

$$i/2 \left([PSA2 - PSA1 / \text{tempo 1 in anni}] + [PSA3 - PSA2 / \text{tempo 2 in anni}] \right)$$

PSA1 = Prima misurazione di PSA

PSA2 = Seconda misurazione di PSA

PSA3 = Terza misurazione di PSA

Anche il concetto di velocity si basa sul fatto che il PSA viene prodotto dall'epitelio ghiandolare della prostata e che le sue concentrazioni si correlano direttamente con il volume del tessuto neoplastico; è anche noto che, in generale, il tessuto neoplastico cresce più rapidamente del tessuto ghiandolare sede di ipertrofia prostatica benigna e ci si aspetta quindi che anche il PSA cresca più rapidamente nei soggetti in cui sia presente un carcinoma della prostata [1]; (LdP VI). tuttavia i tumori meno differenziati, proprio perché tali, pur avendo un tasso di crescita ancora maggiore, producono relativamente meno PSA e tanto più sono anaplastici tanto minore diventa la relazione con la produzione del marcatore; non soltanto la presenza di tumore quindi determina un'accelerazione nella immissione di PSA in circolo ma anche la sua differenziazione e questo rappresenta un fattore di disturbo che rende poco attendibile la valutazione di un singolo valore nell'identificazione di un carcinoma prostatico.

La crescita dell'IPB (e conseguentemente del PSA) non è costante nel tempo ma tende a diminuire con l'età: è stato calcolato che il tempo di raddoppiamento nei pazienti affetti da IPB è di 12 ± 5 anni per i soggetti di 60 anni mentre sale a 17 ± 5 anni per i soggetti di 85 anni. Le neoplasie organo confinate (T1-2) richiedono, invece, 4 o 5 anni per raddoppiare i valori di PSA [1,2]. (LdP III).

Da numerosi studi pubblicati negli anni 90 [3-7] (LdP III-IV). è emerso il dato che la variazione annuale misurata attraverso prelievi seriati in uno stesso paziente è più significativa del valore assoluto del PSA nella diagnosi differenziale fra cancro e ipertrofia.

Già nel 1992 Carter [1] (LdP III). pubblica i dati ottenuti da uno studio caso-controllo condotto su uomini con o senza patologie prostatiche all'interno del Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA): gli autori hanno eseguito determinazioni seriate multiple per androgeni e PSA su campioni congelati fra 7 e 25 anni prima della diagnosi istologica o l'esclusione di malattie prostatiche. Ne emerse una differenza significativa ($p < 0.001$) nella variazione aggiustata per l'età del PSA nel tempo fra i tre gruppi (carcinoma > IPB > controlli). A partire da 5 anni prima della diagnosi quando il valore totale di PSA non differiva fra pazienti con cancro e IPB, il tasso di variazione del PSA, utilizzando un cut-off di 0,75 ng/ml/anno, risultò significativamente maggiore per i soggetti neoplastici permettendo di distinguere tali pazienti da quelli affetti da IPB e dai controlli con una specificità rispettivamente del 90% e del 100%. Gli autori concludevano che il più significativo fattore capace di influenzare i livelli del PSA con l'avanzare dell'età è lo sviluppo di malattie prostatiche e che i cambiamenti di tale livello possono essere usati come marker precoce per lo sviluppo del carcinoma della prostata.

Nel 1993 Schmid [2] (LdP IV). ha ipotizzato che il cambiamento del PSA nel tempo in pazienti non trattati possa riflettere la crescita tumorale e ha definito la forma della curva di crescita, sapendo che un grammo di cellule tumorali eleva in media il marcatore di 3,5 ng/ml. Gli autori hanno analizzato 43 pazienti affetti da cancro prostatico senza trattamento in un periodo di almeno 12 mesi (media 30 mesi, range 12-63). Il PSA è stato misurato cinque o più volte e plottato verso il tempo, è stato testato per la linearità e comparato con differenti stadi clinici e gradi della malattia. Il marcatore è aumentato in maniera esponenziale con il tempo nell'86% dei pazienti. Il tempo di raddoppiamento è risultato maggiore nei pazienti con malattie di più alto stadio e grado. Il 79% dei pazienti presentava un tempo di raddoppiamento superiore a 24 mesi ma quelli con carcinoma organo confinato presentavano un tempo superiore ai 48 mesi. L'IPB è risultata, invece, un moderato fattore di disturbo solo per volumi elevati (0,3 ng/ml di aumento del PSA). La conclusione più importante del lavoro è l'affermazione che il carcinoma prostatico ha una crescita costante di tipo logaritmico notevolmente lenta.

Un lavoro molto interessante, in quanto prospettico, è quello pubblicato nel 1994 da Smith e Catalona [3] (LdP III). che si proponeva di valutare l'utilità della valutazione delle variazioni di PSA nel tempo in un programma di screening basato sul PSA. Sono stati esaminati 982 soggetti senza evidenza di cancro all'entrata nello screening. Tutti quelli che avevano almeno un valore di PSA > 4 ng/ml sono stati sottoposti a biopsia. Utilizzando un cut-off di 0,75 ng/ml/anno o più si massimizzava la sensibilità e la specificità nel predire il cancro (odds ratio 7,20, 95% intervallo di confidenza 4.52 – 11.47). Inoltre questo cut-off risultò più predittivo per uomini fino a 70 anni. Per i soggetti entrati in studio con livelli di PSA elevati (4.0 ng/ml o più) un cut-off più basso (0,4 ng/ml/anno) massimizzava la sensibilità e la specificità nel predire il cancro (odds ratio 2,73, 95% intervallo di confidenza fra 1.82 e 4.07). Globalmente il 47% dei pazienti con un PSA > 0,75 ng/ml/anno presentava un carcinoma prostatico mentre solo l'11% di quelli con valori inferiori aveva una biopsia positiva. In questo studio i pazienti sono stati sottoposti a 2 o 3 determinazioni all'anno. Il cut-off di 0,75

ng/ml/anno, calcolato su tre misurazioni successive, ha offerto una sensibilità del 60% e una specificità del 79% anche se il suo valore predittivo varia con l'età e il livello iniziale del PSA.

Nello stesso anno, però, Mettlin [4] (LdP III). analizzava i dati dei partecipanti al National Prostate Cancer Detection Project (NPCDP) dell'American Cancer Society valutando i livelli di sensibilità e specificità dei differenti derivati del PSA, in particolare PSAD, PSAV e PSA età correlato. La specificità è stata studiata su 2011 uomini senza cancro e la sensibilità su 171 soggetti con cancro. Il PSAV ha dimostrato la specificità più alta (96,4%) e il PSAD la più bassa (85,3%). L'indice più sensibile è risultato il PSAD, positivo nel 74,7% dei casi mentre il PSAV (con cut-off di 0,75 ng/ml/anno) è risultato il meno sensibile (54,8%). Gli autori hanno concluso che nessuno degli indici alternativi possibili per la diagnosi del cancro precoce ha dimostrato reali vantaggi rispetto alla concentrazione del PSA totale (cut-off utilizzato 4.0 ng/ml).

La velocità di crescita del PSA non è, però, un dato assoluto ma dipende da differenti fattori, fra cui l'intervallo di tempo che intercorre fra due misurazioni successive e l'arco di tempo in cui le misurazioni vengono effettuate. Carter ha pubblicato nel 1995 uno studio retrospettivo [5] (LdP IV). che mirava a determinare l'intervallo più adeguato e il cut-off di PSAV. Gli autori hanno preso, in considerazione tre gruppi di uomini senza diagnosi di cancro e con PSA < 10 ng/ml, 56 con diagnosi istologica di IPB, 527 uomini senza storia di cancro che facevano parte del Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA) cui il PSA era stato dosato ogni due anni e 233 con diagnosi clinica di IPB con PSA dosato ogni 3 mesi e hanno calcolato la variazione del PSA e il PSAV (sia fra due misurazioni che come media fra tre misurazioni) per ogni gruppo. Il fattore maggiormente influenzante il PSAV è risultato essere l'intervallo fra le determinazioni: il 99° percentile per il PSAV è risultato 0,70 (IPB istologicamente accertata) e 0,75 ng/ml/anno nel gruppo senza cancro con misurazioni intervallate di 24 mesi ma 5,8 e 2,4 ng/ml/anno quando venivano utilizzati tre dosaggi a 3 e 6 mesi di intervallo. Inoltre, usando tre misurazioni, la percentuale di soggetti con PSAV > 0,75 ng/ml/anno è risultato essere solo dell'1% nei soggetti con determinazioni ogni 24 mesi ma del 28% e del 17% rispettivamente per i controlli ogni 6 e 3 mesi. Infine il 99° percentile per il PSAV e la percentuale di soggetti con PSAV > 0,75 ng/ml/anno sono maggiori usando tre misurazioni invece di due.

La conclusione degli autori è di fondamentale importanza per l'applicazione clinica: "il PSAV è inversamente proporzionale all'intervallo fra le misurazioni. Un PSAV > 0,75 ng/ml/anno è utile per distinguere fra soggetti affetti o no da cancro a condizione che: 1) si basi su tre misurazioni consecutive 2) i prelievi siano sufficientemente distanziati nel tempo (24 mesi)".

A conferma di quanto affermato da Carter, nel 1996 Kadmon pubblica uno studio retrospettivo [6] (LdP IV). pensato per definire i parametri che possono alterare la comprensione del PSAV, in particolare la variabilità analitica o intrastrumentale e quella intraindividuale. Studiando retrospettivamente i dati di 265 uomini clinicamente liberi da cancro con un follow-up di due anni hanno riscontrato una variabilità intrastrumentale del 7,5% considerando quindi solo i cambiamenti di PSA superiori a +/- 15%. Inoltre il 78% dei soggetti presentavano fluttuazioni del PSA durante il periodo di osservazione e il 12,5% aveva almeno un singolo aumento superiore a 0,75 ng/ml/anno. Queste fluttuazioni aumentavano con l'aumentare del volume della prostata e con il valore medio del PSA. Le conclusioni sono che, oltre a tener conto della variabilità analitica, bisognerebbe valutare il PSAV su un periodo non inferiore ai due anni prima

Tab. 5.4. -13 Risultati del PSAV in funzione dell'intervallo di tempo fra i dosaggi

Tempo (anni)	Sensibilità (%)		Specificità (%)	
	Simulata	Osservata	Simulata	Osservata
0,5	63	--	71	71
1	67	--	83	83
1,5	67	--	90	--
2	66	61	93	92
3	63	--	97	--
4	58	61	98	99

Carter HB, Pearson JD.: "Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen." - Urol Clin North Am. 1997 May;24(2):333-8.

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. Il edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

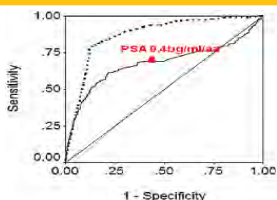
di considerarlo anormale.

Nello stesso anno Keetch e coll. [7] (LdP III). hanno pubblicato i risultati di uno studio condotto su 327 pazienti di età ≥ 50 anni con PSA persistentemente elevato dopo una prima biopsia negativa, per determinare il valore predittivo di PSAD e PSAV da soli o in combinazione sull'esito delle successive biopsie. Su 70 soggetti con PSA $> 0,15$ e PSAV $> 0,75$ ng/ml/anno il 46 % ha presentato un cancro a una successiva biopsia, mentre su 83 con PSA $< 0,5$ e PSAV $< 0,15$ ng/ml/anno solo il 13% era risultato positivo ($p < 0,0001$). Tuttavia, usando solo il PSAD o solo il PSAV si sarebbero persi rispettivamente il 35% e il 40% dei tumori.

Klein [8] (LdP IV). nello stesso numero del Journal of Urology ha ribadito che il valore predittivo del PSAV è maggiore sui tempi lunghi, e sono necessari almeno tre prelievi in un arco di 18 mesi. Il PSAV sembra essere più utile in pazienti con PSA nella norma all'inizio dello screening e meno utile nel decidere se ripetere meno la biopsia in soggetti con PSA fra 4 e 10 ng/ml. Probabilmente nello studio di Ketch il tempo durante il quale il PSAV è stato calcolato era relativamente corto e questo può spiegare il suo valore predittivo relativamente basso.

Molti dei concetti fin qui espressi sono stati rivisti nel 1997 da Carter [9] (LdP III). che ha sottolineato tre aspetti:

- il primo è quello relativo alla variabilità analitica e ancor più biologica sia nei pazienti con che in quelli senza carcinoma prostatico, variabilità che nei pazienti non neoplastici può arrivare a sfiorare il 25 %; questo significa che in un paziente con PSA di 2,8 ng/ml, dopo tre o sei mesi il valore potrebbe aumentare o diminuire di 1,3 – 1,4 ng/ml ed essere ancora in un range che comprende il 95% dei pazienti senza cancro; questa ampia variabilità si conferma sia nei controlli a breve termine (3



2% dei pz con PSAV $< 0,4$ ng/ml/aa \rightarrow PCa
 13% dei pz con PSAV $> 0,4$ ng/ml/aa \rightarrow PCa
 Miglior PSAV cut-off: 0,4ng/ml/aa

mesi) che in quelli a lungo termine (24 mesi) sia nei pazienti sani che in quelli affetti da carcinoma della prostata e deve sempre essere tenuta in considerazione prima di decidere se effettuare o meno un approfondimento diagnostico di tipo biotipico. Gli autori hanno confermato che un PSAV > 0,75 ng/ml/anno, valutato su un arco di due anni, è comunque un marker molto specifico (ma poco sensibile) **{tabella 5.4 - 13}** dato che i pazienti cancer-free raramente superano questo valore.

- Il secondo punto, riportato da Carter [9], (LdP III) ribadisce la necessità, per mantenere una buona sensibilità e specificità **{tabella 5.4 - 13}**, di mantenere un tempo di osservazione non inferiore ai 18-24 mesi se si utilizza un cut-off di 0,75 ng/ml/anno per differenziare cancro e IPB. Probabilmente la minore sensibilità dello studio NPCDP [3] (LdP III) rispetto al BLSA [4] (LdP III) è dovuta al fatto che nel primo solo il 60% dei pazienti era stato valutato correttamente su un arco di tempo di 24 mesi.
- Infine il 12,5 % della popolazione normale presenta un aumento di 0,75 ng/ml/anno dopo un unico singolo controllo annuale, mentre solo lo 0,4% della popolazione presenta tale aumento eseguendo diversi controlli (almeno tre all'anno) nell'arco di due anni, in quanto aumentando il numero dei prelievi si riassorbe parte della variabilità biologica. In conclusione, aggiustando le variazioni del PSA su un arco di tempo di 1,5 – 2 anni, meno del 5% degli uomini senza cancro avrà un PSAV \geq 0,75 ng/ml e circa il 70% degli uomini con cancro avrà un PSAV \geq 0,75 ng/ml/anno, rendendo il PSAV un marker molto specifico per il cancro di prostata. Lo stesso gruppo di Baltimora nel 2000 [10] (LdP III) sottolinea che il PSAV è più specifico del PSA totale e che il suo utilizzo nel numero sempre crescente di uomini con lunghe storie di valutazione del PSA per la diagnosi precoce del carcinoma della prostata, può aiutare nello scoprire la malattia e nel contempo risparmiare un certo numero di biopsie non necessarie.

In anni più recenti, tuttavia, è emersa qualche critica al PSAV. Nel 2001 un gruppo spagnolo [11] (LdP III) ha pubblicato un lavoro su 986 pazienti arruolati in un

Tab. 5.4. -14. Sensibilità e specificità del PSAV secondo diversi autori

Autore	Numerosità	Tipo di studio	Cut-off (ng/mL/anno)	Sensibilità	Specificità
Carter , 1992 [94]	56	Caso-controllo	0,75	72 %	95 %
Catalona, 1994 [96]	982	Prospettico	0,75	60%	79%
Mettlin, 1994 [97]	2182	Multicentrico	0,75	55%	96%
Carter, 1997 [102]		Metanalisi	0,75	70 %	95 %
Potter 2000 [103]		Review	0,75	70 %	95 %
Lujan Galan 2001 [104]	986	Prospettico	0,75	86 %	95 %
Junyong Fang 2002 [106]	89	Prospettico	0.1	81%	50%
Ciatto 2002 [107]	1666	Prospettico	0,75	55.5 %	97,5%

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

programma di screening e valutati in due visite successive (601 su tre visite). Un PSA > 4 ng/ml o un PSAV > 0,75 ng/ml/anno erano criteri di indicazione alla biopsia. Tutti i carcinomi scoperti alla visita 1 sono stati esclusi. La performance diagnostica del PSAV è stata comparata con quella del PSA da solo, della DRE e del PSAD. La sensibilità del PSAV è risultata essere dell'86% e la specificità del 95%, un cancro perso su 7 e 7,5 biopsie necessarie per cancro alla visita 1, mentre con tre dosaggi disponibili si sono persi 2 cancri su 5 e sono state necessarie 2 biopsie per cancro. Il PSA da solo scopre l'86% dei cancri, moltiplicando però per due il numero di biopsie necessarie; né DRE né PSAD aumentano la performance diagnostica del PSAV che viene quindi ritenuta poco accettabile da questi autori. Va però osservato che il numero elevato di pazienti che ha rifiutato la biopsia quando questa veniva consigliata ha introdotto un bias che rende poco valutabili e attendibili i dati.

Recentemente un gruppo giapponese [12] (LdP III) ha preso in considerazione i dati derivanti da un programma di screening per definire i cut-off ideali di PSAV e di PSAV medio in pazienti con PSA compreso fra 1.0 e 4.0 ng/ml e divisi in due gruppi con PSA 1.0 – 1.9 ng/ml e 2.0 – 4.0 ng/ml. Sono stati valutati 4883 uomini in un range di età fra 42 e 96 (media 68). Il cut-off del PSAV è stato testato a diversi valori compresi fra 0,1 e 1,5 ng/ml/anno e sono stati valutati sensibilità, specificità efficienza diagnostica e valore predittivo positivo rispetto al valore iniziale del PSA. Una valutazione simile è stata eseguita per valutare il PSAV medio su 2888 soggetti con tre o più visite **{tabella 5.4 - 14}**. Dall'analisi delle aree sotto le curve ROC l'efficienza diagnostica del PSAV è risultata ottimale con valori di cut-off di 0.3 e 0.75 ng/ml/anno per i due gruppi di soggetti, ma il PPV è risultato basso nel gruppo con PSA 1.0-1.9 ng/ml (1.8%) e aumentava (7.3%) aumentando il cut-off a 1.2 ng/ml /anno, con una sensibilità del 40%. L'efficienza diagnostica del PSAV medio è risultata ottimale a cut-off di 0.2 e 0.4 ng/ml/anno per i due gruppi ma il PPV è risultata del 2,2% nel primo gruppo e aumentava al 9.8% (con sensibilità del 46%) portando il cut-off a 0,75 ng/ml/anno **{vedi tabella 5.4 - 15}**. Gli autori hanno concluso che è possibile migliorare l'accuratezza diagnostica dei programmi di screening utilizzando diversi valori di cut-off per PSAV e PSAV medio in pazienti con PSA compreso fra 1.0 e 4.0 ng/ml. Questi cut-off per il PSAV dovrebbero essere 1.2 e 0.75 ng/ml/anno per i due gruppi mentre per il PSAV medio dovrebbero essere 0.75 e 0,4 ng/ml/anno.

L'interesse per i pazienti con PSA sotto la soglia tradizionale dei 4 ng/ml è cresciuto progressivamente in questi ultimi anni e il gruppo di Carter [13] (LdP III) ha rivalutato proprio questo sottogruppo di pazienti inseriti nello studio longitudinale BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) e con PSA seriali fra 2.0 e 4.0 ng/ml in un arco di tempo di almeno 18 mesi e ne hanno valutato il rischio relativo **{tabella 5.4 - 16}** (modello di regressione di Cox) e l'intervallo libero da malattia (Kaplan Meier). Con un cut-off di 0,1 ng/ml/anno la sensibilità è risultata del 81% e la specificità del 50% e il rischio relativo di carcinoma prostatico di 6.53 (range 1.90 – 22.51). L'accuratezza è risultata statisticamente superiore con un PSAV ≥ 0.1 ng/ml/anno rispetto a quella con un PSAV < 0,1 ng/ml/anno ($p = 0.0029$). A 10 anni la probabilità cumulativa di essere libero da cancro è risultata essere del 97.1% (range 91.4 – 100%) contro il 35.2% (range 14.0% - 56.4%) con PSAV rispettivamente minore o maggiore di 1 ng/ml/anno. La conclusione degli autori è che il PSAV risulta particolarmente utile nello stabilire il rischio di cancro prostatico nei pazienti con bassi livelli di PSA.

Il gruppo italiano di Ciatto nel 2002 [14] (LdP III) ha pubblicato i dati sul PSAV

Tab. 5.4. -15. Valore predittivo positivo (PPV), sensibilità e specificità del PSAV e del PSAV medio in relazione ai valori iniziali di PSA e al valore di cut-off

Cut-off (ng/ mL/anno)	Valore iniziale del PSA					
	1.0 – 1.9 ng/mL			2.0 – 4.0 ng/mL		
	Sensibilità	Specificità	PPV	Sensibilità	Specificità	PPV
PSAV						
None	100	--	0.4	100	--	2.4
0.3	80.0	80.1	1.8	78.4	70.7	6.2
0.5	60.0	89.0	2.4	73.0	78.1	7.6
0.75	53.3	94.0	3.8	70.3	84.8	10.3
1.0	40.0	96.6	5.1	59.5	91.1	14.3
1.2	40.0	97.7	7.3	48.6	93.5	15.7
1.5	33.3	98.4	8.6	29.7	95.9	15.3
PSAV medio						
0.2	81.8	79.3	2.2	90.0	60.9	4.7
0.4	54.5	93.4	4.5	85.0	78.2	7.8
0.75	45.5	97.6	9.8	65.0	93.4	17.6
1.0	36.4	98.9	15.4	55.0	96.9	27.5
1.2	27.3	99.3	17.6	45.0	98.8	4.0
1.5	27.3	99.6	27.3	25.0	99.6	55.6

Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Kubota Y, Fukabori Y, Kurokawa K, Suzuki K, Yamanaka H:
 "Usefulness of prostate-specific antigen velocity in screening for prostate cancer" - Int J Urol.
 2002 Jun;9(6):316-21

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA.
 In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni
 internazionali Srl. Roma:26-60

ottenuti da un programma di screening su 1666 maschi di età compresa fra 55 e 74 anni e sottoposti ad analisi del PSA con un intervallo di 4 anni. Il PSAV medio in 1648 soggetti sani è risultato 0.07 ng/ml/anno (range 2.18 – 5.99, 95% CI 0.05 – 0.09) e almeno 1/3 dei soggetti ha mostrato un decremento del PSA. Il PSAV medio nei 18

Tab. 5.4. -16. Rischio relativo (*) di carcinoma della prostata in base al PSAV (#)

PSAV (ng/ mL/anno)	Soggetti	Carcinomi	RR (95% CI)	Valore p (§)
≤ 0.10	37	3	1.0	
> 0.10	52	18	6.53 (1.90 – 22.51)	0.0029
≤ 0.20	64	10	1.0	
> 0.20	25	11	5.32 (2.09 – 13.51)	0.0004

* RR valutato con modello di Cox – (#) Confrontando pazienti con PSAV > e < del cut-off – (§) basato sul test chi quadrato di Wald

Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB: "PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml" - Urology. 2002 Jun;59(6):889-93; discussion 893-4

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA.
 In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni
 internazionali Srl. Roma:26-60

soggetti con carcinoma era risultato 1.16 ng/ml/anno (range 0.10 – 5.6, 95% CI 0.56 – 1.77) che è significativamente maggiore ($p < 0.01$) rispetto ai soggetti sani. Nessuno dei soggetti malati ha mostrato un decremento del PSA; qualunque cut-off venisse scelto. Tuttavia, il potere discriminante del PSAV non era risultato altissimo: per esempio usando il classico cut-off di 0,75 ng/ml/anno sarebbero stati avviati alla biopsia 42 dei 1648 soggetti sani (specificità 97,5%) ma esclusi 8 dei 18 soggetti ammalati (sensibilità 55.5%) Al meglio, con il cut-off adottato per lo screening di 0,1 ng/ml/anno, il 27,9% dei soggetti liberi da cancro con $PSA \geq 2.5$ ng/ml avrebbero risparmiato ulteriori esami e il 22,7% di quelli con $PSA \geq 4$ ng/ml avrebbero evitato la biopsia prostatica, senza perdere carcinomi. Ciatto ha concluso che nonostante l'ampia variabilità nel tempo, soprattutto a bassi valori di PSA, il PSAV può essere un utile indicatore per la diagnosi precoce e l'indicazione alla biopsia in un programma di screening.

Infine nel 2003 sono stati pubblicati i dati retrospettivi [15] (LdP IV) derivati dal programma di screening ERSPC (European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer). Nell'ambito del programma sono stati sottoposti a biopsia prostatica 774 uomini fra novembre 1997 e gennaio 2002 {tabella 5.4 -17}. Sono stati diagnosticati 149 carcinomi (valore predittivo positivo 19.2%) e l'odds ratio per il PSAV, determinato con analisi univariata, è risultato 2.2 (95% CI 0.7 – 6.9, $p = 0.19$) mentre con l'analisi multivariata è risultato 0,73 (95% CI 0.2 – 2.6, $p = 0.64$). Sono stati diagnosticati 64.4% di casi con stadio T1c, 32.2% con stadio T2 e 3.4% con stadio T3. Lo studio sembra confermare che un numero significativo di cancro curabili può essere trovato in soggetti con PSA basso ma non conferma l'assoluta utilità del PSAV in un programma di screening per diagnosticare questi cancro.

L'utilità del PSA-V in fase diagnostica è stata messa in discussione anche da Schroder nel 2006 [22] (LdP III) analizzando ancora una volta i dati di 588 pz arruolati nell'ambito del ERSPC Rotterdam. Tutti con biopsia positiva (indicazione alla biopsia $PSA > 4$ ng/ml). 2 visite: Round 1, Round 2 dopo 4aa. Il valore predittivo positivo (PPV) del PSA-V varia da 28.7 per un cut-off di 0.25 ng/ml/anno a 30.9 per un cut-off > 1.0 ng/ml/anno.

Tab. 5.4. -17. Sensibilità e specificità del PSAV per diversi valori di cut-off nel secondo round dell'ERSPC, Rotterdam

PSAV (ng/ml/anno)	Soggetti	Carcinomi	Sensibilità relativa* (%)	Sepecificità relativa (%)
≤ 0.10	134	22		
> 0.10	640	127	85.2	17.9
≤ 0.20	308	53		
> 0.20	466	96	64.4	40.8
≤ 0.30	509	58		
> 0.30	265	91	38.9	66.9

* tutti i carcinomi istologicamente confermati (149) sono il denominatore della "sensibilità relativ"
Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schroder FH: "Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM)" - Urology. 2004 Feb;63(2):309-13; discussion 313-5

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

Tab. 5.4. -18. Valori derivati dalle curve ROC per le potenziali variabili predittive del risultato istologico della biopsia prostatica

Variabile	Sensibilità %	Specificità %	Area media
PSA iniziale	100	8.4	0.686
Secondo PSA	100	11	0.687
PSAV short term (- 1,7 ng/ml/anno)	90	13	0.612

Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH: "The short-term prostate-specific antigen velocity before biopsy can be used to predict prostatic histology" - BJU Int. 2000 May;85(7):847-50

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. II edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

In definitiva l'uso del PSAV non offre alcun vantaggio significativo rispetto all'uso del solo PSA. Il valore del PSA totale resta la migliore indicazione alla biopsia

Nel 2007 però Loeb [25] pubblica un'analisi su 22109 pz con PSA < 4 ng/ml, 501 con ca della prostata (LdP III); il cut-off migliore in fase diagnostica/di screening sembra essere 0.4 ng/ml/anno, mentre valori nettamente più elevati sembrano essere più in correlazione con fatti flogistici che con il carcinoma

Sempre nel 2007 Yu [26] (LdP III) ha analizzato i dati di 1851pz tutti con biopsia positiva confrontando il PSAV in differenti range di PSA e ha concluso che il PSAV è fortemente influenzato dal PSA di partenza e che il PSA totale resta la migliore indicazione all'esecuzione della biopsia.

PSAV come parametro prognostico.

Negli ultimi anni il PSAV è stato anche valutato come fattore prognostico in grado di predire il risultato dei trattamenti intrapresi. Nel 2000 Lynn e al [16] (LdP III) hanno valutato l'utilità di eseguire una determinazione del PSAV in tempi brevi (due mesi) prima di eseguire una biopsia prostatica al fine di predire il risultato istologico della biopsia stessa **{tabella 5.4 – 18}**. Lo studio ha preso in considerazione 197 pazienti per i quali era stata posta l'indicazione alla biopsia prostatica. Il PSAV a breve termine ha dimostrato la stessa accuratezza diagnostica del PSA (area sotto la curva ROC 0,612) con una debole correlazione con il volume ghiandolare. La seconda valutazione del PSA ha mostrato una maggiore specificità senza perdere sensibilità. Gli autori hanno concluso che, per livelli di PSA compresi fra 4 e 10 ng/ml la misurazione del PSA due mesi dopo il primo dosaggio prima di una biopsia prostatica può ridurre del 17% il numero di biopsie negative. Tale riduzione non è così elevata come utilizzando il rapporto F/T ma ha un miglior rapporto costo/beneficio.

Freedland ha riportato invece dati meno confortanti per quanto riguarda la possibilità di predire lo stadio patologico e la recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale analizzando il PSAV e tempo di raddoppiamento preoperatori (PSADT) [17]. Entrambi i derivati non sono risultati predittivi riguardo la positività dei margini, la penetrazione capsulare o l'invasione delle vescicole seminali ($p > 0.30$). Non è stata riscontrata un'associazione tra PSAV o PSADT con Gleason patologico ($p > 0.36$). Il PSAV ($p = 0,581$) e PSADT ($p = 0.528$) non sono risultati predittivi neppure della

recidiva biochimica e non sono state rilevate differenze razziali significative.

Nel 2003 Riffenburgh [18] (LdP III) si è proposto di determinare la capacità del PSAV precoce (EPSAV) di predire la successiva comparsa di valori anormali di PSA a due differenti livelli, 4 ng/ml (1551 pazienti) e 10 ng/ml (1905 pazienti) e biopsie prostatiche positive. Un PSA > 4 ng/ml dopo EPSAV fu raggiunto da 367 pazienti e 10 ng/ml da 293 pazienti. Il EPSAV è risultato significativamente differente ($p < 0.001$) nei pazienti che hanno rispetto quelli che non hanno raggiunto il cut-off e prediva in maniera significativa ($p < 0.001$) la positività biotica. Il EPSAV prediceva valori anormali di PSA con un anno d'anticipo rispettivamente nel 68 e nel 52% con i due cut-off di PSA (4 e 10 ng/ml) e poteva quindi permettere una diagnosi precoce nei soggetti a rischio per carcinoma della prostata identificando i pazienti da sottoporre precocemente a biopsia prostatica o a monitoraggio meno frequente del PSA.

Nei pazienti sottoposti a brachiterapia [19] (LdP III) il PSAV pre-impianto, insieme ad altre variabili quali il PSA nadir, l'età e il primo PSA dopo l'impianto è risultato predittivo degli spikes del PSA definiti come un aumento ≥ 0.2 ng/ml insorto dopo un decremento duraturo del PSA.

Di particolare interesse clinico sono due lavori apparsi recentemente: nel 2003 il gruppo di Partin, Epstein e Walsh ha pubblicato un lavoro [20] (LdP III) sui pazienti candidabili alla vigile attesa (expectant management). Sono stati valutati 78 pazienti in vigile attesa con i dati derivanti dalle varie biopsie effettuate. Al tempo zero, per tutti i pazienti, il PSA totale, il %fPSA e volume ghiandolare differenziano in maniera significativa ($p < 0.05$) il comportamento favorevole da quello sfavorevole sia all'analisi univariata che a quella multivariata con un'area sotto la curva ROC (ROC-AUC) dell'83%. Alla prima biopsia di follow-up 17/67 (25.4%) entrano in uno stato sfavorevole: in questo caso il %fPSA, il PSAV e volume ghiandolare distinguono bene i due gruppi ($p < 0.05$) con una ROC-AUC dell'82%. Alla seconda biopsia 6/36 (16.7%) diventano sfavorevoli con 76% di ROC-AUC. Tutti i 14 soggetti che hanno ricevuto una terza biopsia hanno mostrato una condizione favorevole. Il modello di Cox ha consentito di stratificare 67/78 soggetti in un gruppo ad alto (48) e basso (19) rischio basandosi sul %fPSA con cut-off al 20% ($p < 0.01$). Usando un modello di regressione logistica le variabili selezionate dall'analisi multivariata riescono a predire un comportamento favorevole del tumore con un'accuratezza che varia fra il 75% e l'84%. Gli autori hanno concluso che il PSAV, %fPSA e il volume ghiandolare offrono informazioni attendibili per migliorare la predittività del comportamento del tumore in soggetti in vigile attesa per malattie di piccolo volume. Questo approccio sembra una ragionevole strategia, particolarmente adatta in soggetti anziani con neoplasie di volume modesto.

D'Amico et al nel 2004 [21] (LdP III) hanno pubblicato un lavoro che valuta il rischio di morte per carcinoma della prostata in soggetti sottoposti a prostatectomia radicale basandosi su dati disponibili alla diagnosi. **{tabella 5.4 – 19}**. Sono stati esaminati 1095 pazienti per verificare se il PSAV durante l'anno precedente la diagnosi, lo score di Gleason e lo stadio clinico potessero predire la sopravvivenza causa-specifica e globale dopo prostatectomia radicale. Un PSAV di 2 ng/ml/anno è risultato significativamente associato a una più breve sopravvivenza cancro-specifica a sette anni ($p < 0.001$) e globale ($p = 0.01$). Analogamente significativi sono risultati il PSA elevato alla diagnosi ($p = 0.01$), lo score di Gleason 8,9 o 10 ($p = 0.02$) e lo stadio clinico T2 ($p < 0.001$). Gli autori hanno concluso che nonostante l'intervento di prostatectomia radicale, i soggetti con PSAV > 2.0 ng/ml/anno presentano un rischio relativamente alto di morte per

Tab. 5.4. -19. Analisi uni- e multivariata del rischio relativo di recidiva, morte cancro-specifica e morte per ogni causa dopo prostatectomia radicale

	N. di soggetti	Follow-up mediano	N. di eventi	Analisi univariata		Analisi multivariata	
				Rischio relativo (95%CI)	Valore p	Rischio relativo (95% CI)	Valore p
Recidiva							
PSAV alla diagnosi							
≤ 2.0 ng/ml/anno	816	3,5	247	1.0 *	----	1.0 *	----
> 2.0 ng/ml/anno	247	3.3	119	1.6 (1.3 – 2.1)	< 0.001	1.5 (1.1 – 1.9)	0.003
Morte per cancro							
PSAV alla diagnosi							
≤ 2.0 ng/ml/anno	833	4.8	3	1.0 *	----	1.0 *	----
> 2.0 ng/ml/anno	262	5.3	24	20.4 (6.2 – 67.9)	< 0.001	9.8 (2.8 – 34.3)	0.001
Morte per ogni causa							
PSAV alla diagnosi							
≤ 2.0 ng/ml/anno	833	4.8	45	1.0 *	----	1.0 *	----
> 2.0 ng/ml/anno	262	5.3	39	2.6 (1.6 – 4.1)	< 0.001	1.9 (1.2 – 3.2)	0.01
Morte per cancro							
PSAV alla RRP	833	4.8	3	1.0 *	----	1.0	----
≤ 2.0 ng/ml/anno	262	5.3	24	20.4 (6.2 – 67.9)	< 0.001	12.8 (3.7 – 43.7)	< 0.001
> 2.0 ng/ml/anno							
Morte per ogni causa							
PSAV alla RRP							
≤ 2.0 ng/ml/anno	833	4.8	45	1.0 *	----	1.0 *	----
> 2.0 ng/ml/anno	262	5.3	39	2.2 (1.4 – 3.4)	< 0.001	1.8 (1.1 – 2.8)	0.01

* questo gruppo serve come gruppo di riferimento per l'analisi di regressione di Cox

D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ: "Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy" - N Engl J Med. 2004 Jul 8;351(2):125-35

Tabella modificata da: Conti G, Spatafora S. Stato dell'arte sul ruolo clinico dei derivati del PSA. In Rigatti P, Scattoni V, Gion M. PSA antigene prostatico specifico. Il edizione. CIC edizioni internazionali Srl. Roma:26-60

cancro.

Nell'articolo di YU già precedentemente citato, [26] mentre non si conferma l'utilità del PSA-V come strumento diagnostico ne emerge ancora una volta l'utilità come fattore prognostico: infatti nei range di PSA totale di 2,5 ng/ml o meno, 2.6 fino a 4.0 ng/ml, 4.1 fino a 10 ng/ml e superiori a 10 ng/ml, la proporzione di uomini screenati con un PSA-V > 2 ng/ml/anno è risultata rispettivamente 1%, 14%, 31% e 74% rispettivamente ($p < 0.0001$). il PSA-V varia direttamente con il valore di PSA totale; gli uomini con un livello inizialmente alto di PSA totale presentano frequentemente un PSA-V > 2 ng/ml/anno e questo, in accordo con i dati di D'Amico è direttamente correlato con una aumentata mortalità cancro specifica.

Conclusioni

La relazione fra PSA-V e carcinoma della prostata non è lineare ed è influenzata da diversi fattori quali:

- PSA di partenza
- Stati flogistici
- Volume prostatico
- Variabilità laboratoristica
- Oscillazioni fisiologiche del PSA
- Età?
- Stadio della neoplasia?
- Grado della neoplasia?

Una eventuale formula per il calcolo del psav dovrebbe tener conto di tutte queste variabili

Dalla letteratura non si evince una utilità del psav nello screening del carcinoma della prostata tuttavia è pur vero che “la mancanza di un'evidenza non è evidenza di una mancanza di utilità”¹ e che per avere una risposta univoca in proposito sono necessari appropriati studi prospettici al momento non disponibili.

Il PSA-V Può avere invece un significato prognostico: i pazienti con PSA-V ≥ 2 ng/ml/anno nell'anno precedente alla diagnosi sono ad alto rischio di progressione e di morte cancro specifica dopo l'intervento.

Le conoscenze sulla correlazione fra PSA-V e prognosi sono però ancora incomplete in assenza di studi di analisi multivariata che tengano conto di tutti i fattori prognostici attualmente noti

5.4.3.2. Sintesi

Il PSA-V è di scarsa utilità in fase diagnostica	III
Il PSA-V preoperatorio è un indice prognostico per quanto riguarda la sopravvivenza libera da progressione e quella cancro-specifica	III

5.4.3.3. Bibliografia

1. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC.: “Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and

- without prostate disease.” - JAMA. 1992 Apr 22-29;267(16):2215-20.
2. Schmid HP, McNeal JE, Stamey TA.: “Observations on the doubling time of prostate cancer. The use of serial prostate-specific antigen in patients with untreated disease as a measure of increasing cancer volume.” - Cancer. 1993 Mar 15;71(6):2031-40.
 3. Smith DS, Catalona WJ.: “Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection.” - J Urol. 1994 Oct;152(4):1163-7.
 4. Mettlin C, Littrup PJ, Kane RA, Murphy GP, Lee F, Chesley A, Badalament R, Mostofi FK.: “Relative sensitivity and specificity of serum prostate specific antigen (PSA) level compared with age-referenced PSA, PSA density, and PSA change. Data from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project.” - Cancer. 1994 Sep 1;74(5):1615-20
 5. Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, Metter EJ, Chan DW, Guess HA, Walsh PC.: “Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity.” - Urology. 1995 Apr;45(4):591-6.
 6. Kadmon D, Weinberg AD, Williams RH, Pavlik VN, Cooper P, Migliore PJ.: “Pitfalls in interpreting prostate specific antigen velocity.” - J Urol. 1996 May;155(5):1655-7.
 7. Keetch DW, McMurtry JM, Smith DS, Andriole GL, Catalona WJ.: “Prostate specific antigen density versus prostate specific antigen slope as predictors of prostate cancer in men with initially negative prostatic biopsies.” - J Urol. 1996 Aug;156(2 Pt 1):428-31
 8. Klein EA.: “Can prostate specific antigen derivatives reduce the frequency of unnecessary prostate biopsies?” - J Urol. 1996 Aug;156(2 Pt 1):443-4
 9. Carter HB, Pearson JD.: “Prostate-specific antigen velocity and repeated measures of prostate-specific antigen.” - Urol Clin North Am. 1997 May;24(2):333-8.
 10. Potter SR, Carter HB: “The role of prostate-specific antigen velocity in prostate cancer early detection” - Curr Urol Rep. 2000 May;1(1):15-9
 11. Lujan Galan M, Paez Borda A, Romero Cajigal I, Gomez de Vicente JM, Martin Oses E, Berenguer Sanchez A: “Role of PSA velocity in the detection of prostate cancer. A study of 986 males” - Actas Urol Esp. 2001 Mar;25(3):193-9
 12. Ito K, Yamamoto T, Ohi M, Kubota Y, Fukabori Y, Kurokawa K, Suzuki K, Yamanaka H: “Usefulness of prostate-specific antigen velocity in screening for prostate cancer” - Int J Urol. 2002 Jun;9(6):316-21.
 13. Fang J, Metter EJ, Landis P, Carter HB: “PSA velocity for assessing prostate cancer risk in men with PSA levels between 2.0 and 4.0 ng/ml” - Urology. 2002 Jun;59(6):889-93; discussion 893-4
 14. Ciatto S, Bonardi R, Lombardi C, Zappa M, Gervasi G, Cappelli G: “Analysis of PSA velocity in 1666 healthy subjects undergoing total PSA determination at two consecutive screening rounds” - Int J Biol Markers. 2002 Apr-Jun;17(2):79-83
 15. Roobol MJ, Kranse R, de Koning HJ, Schroder FH: “Prostate-specific antigen velocity at low prostate-specific antigen levels as screening tool for prostate cancer: results of second screening round of ERSPC (ROTTERDAM)” - Urology. 2004 Feb;63(2):309-13; discussion 313-5.
 16. Lynn NN, Collins GN, O'Reilly PH: “The short-term prostate-specific antigen velocity before biopsy can be used to predict prostatic histology” - BJU Int. 2000 May;85(7):847-50

17. Freedland SJ, Dorey F, Aronson WJ: "Preoperative PSA velocity and doubling time do not predict adverse pathologic features or biochemical recurrence after radical prostatectomy" - *Urology*. 2001 Mar;57(3):476-80
18. Riffenburgh RH, Amling CL: "Use of early PSA velocity to predict eventual abnormal PSA values in men at risk for prostate cancer" - *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6(1):39-44
19. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Lief JH, Hinerman-Mulroy A, Galbreath RW: "Prostate-specific antigen (PSA) velocity and benign prostate hypertrophy predict for PSA spikes following prostate brachytherapy" - *Brachytherapy*. 2003;2(3):181-8
20. Khan MA, Carter HB, Epstein JI, Miller MC, Landis P, Walsh PW, Partin AW, Veltri RW: "Can prostate specific antigen derivatives and pathological parameters predict significant change in expectant management criteria for prostate cancer?" - *J Urol*. 2003 Dec;170(6 Pt 1):2274-8
21. D'Amico AV, Chen MH, Roehl KA, Catalona WJ: "Preoperative PSA velocity and the risk of death from prostate cancer after radical prostatectomy" - *N Engl J Med*. 2004 Jul 8;351(2):125-35
22. Schröder FH, Raaijmakers R, Postma R, van der Kwast TH, Roobol MJ. 4-year prostate specific antigen progression and diagnosis of prostate cancer in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer, section Rotterdam] *J Urol*. 2005 Aug;174(2):489-94 discussion 493-4 Comment in: *J Urol*. 2005 Aug;174(2):413-4.
23. Van der Cruijssen-Koeter IW, Vis AN, Roobol MJ, Wildhagen MF, de Koning HJ, van der Kwast TH, Schröder FH. Comparison of screen detected and clinically diagnosed prostate cancer in the European randomized study of screening for prostate cancer, section rotterdam] *J Urol*. 2005 Jul;174(1):121-5
24. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ, Metter EJ. Detection of life-threatening prostate cancer with prostate-specific antigen velocity during a window of curability] *Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 1;98(21):1521-7 Comment in: *Eur Urol*. 2007 Sep;52(3):922. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Nov 1;98(21):1509-10. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Mar 21;99(6):489-90; author reply 490. *Nat Clin Pract Urol*. 2007 Aug;4(8):410-1.
25. Loeb S, Roehl KA, Nadler RB, Yu X, Catalona WJ. Prostate specific antigen velocity in men with total prostate specific antigen less than 4 ng/ml. *J Urol*. 2007 Dec;178(6):2348-52; discussion 2352-3. Epub 2007 Oct 22 Comment in: *Eur Urol*. 2008 Apr;53(4):852-4; discussion 854-5.
26. Yu X, Loeb S, Roehl KA, Han M, Catalona WJ. The association between total prostate specific antigen concentration and prostate specific antigen velocity] *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1298-302; discussion 1301-2 Comment in: *J Urol*. 2007 Apr;177(4):1225-6.

5.5. La biopsia prostatica

5.5.1. Premessa

La biopsia prostatica rappresenta l'unico metodo per ottenere la conferma istologica di carcinoma prostatico. Nei primi anni 90 era già stato dimostrato che la tecnica a sestanti descritta da Hodge (sei prelievi, 3 per lobo condotti nel mezzo del lobo prostatico) permetteva di diagnosticare più tumori rispetto alla tecnica mirata sulle aree ecograficamente visibili o sospette alla esplorazione rettale digitale [1]. Successivamente, numerosi studi clinici hanno dimostrato che la tecnica a sestanti non era in grado di diagnosticare tutti i tumori prostatici clinicamente significativi e che era necessario incrementare il numero di prelievi per ridurre il numero dei risultati falsamente negativi [2-6]. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi schemi biopistici, ma, attualmente, continuano a persistere dei dubbi riguardo alle corrette indicazioni e al numero e sede delle biopsie da effettuare per ottimizzare il risultato [6].

Recentemente, nel 2005 sono state pubblicate le linee guida della società europea di urologia (EAU)(7) e quelle del “Gruppo Italiano sulle biopsie prostatiche” a cui verrà fatto riferimento durante la stesura della proposta delle attuali linee guida [8-11].

Complessivamente sono stati individuati 1162 articoli e dopo il processo di revisione, sono stati reputati pertinenti 188 articoli. Di questi sono stati recuperati i testi integrali di 178 articoli. I 10 articoli mancanti non erano recuperabili nelle biblioteche e comunque non sembrano apportare informazioni di rilievo da quanto emerge dalla lettura del titolo e dell'abstract.

5.5.2. Quando eseguire la biopsia prostatica

Numerosi studi clinici hanno dimostrato che la probabilità di diagnosticare un carcinoma prostatico cresce proporzionalmente all'aumentare del valore del PSA totale: complessivamente la probabilità di essere portatore di un tumore prostatico è circa del 15%, 30% e 60% rispettivamente con un valore di PSA < 4 ng/ml, 4.0-10.0 ng/ml e >10 ng/ml [12-17]. Lo studio di Thompson ha dimostrato che non esiste un valore di PSA al di sotto del quale è possibile escludere con certezza matematica la presenza di un carcinoma prostatico [18]. Tutta la letteratura si è, negli ultimi 2-3 anni, concentrata sulla diagnosi precoce del carcinoma prostatico con PSA al di sotto dei limiti di norma [18-32]: vi sono evidenze di II e III livello che suggeriscono di non considerare più valido il cut-off di 4.0 ng/ml e di ridurlo a 2.5 ng/ml soprattutto nei soggetti con familiarità per carcinoma prostatico (almeno 1 familiare di primo grado con ca prostatico, età inferiore ai 60 anni), reperto rettale patologico, PSA ratio particolarmente bassa (< 10%)(LdP II). Le linee guida del National Cancer Comprehensive Network (NCCN) consigliano di procedere alla biopsia con un PSA > 2.5 ng/ml e di ricorrere a PSA velocity o al PSA density per meglio discriminare i candidati alla biopsia. Le linee guida della EAU raccomandano di impiegare un cutoff di 4.0 ng/ml mentre il livello della raccomandazione per un cutoff di 2.5-3 ng/ml è basso [33].

Nei casi con un PSA tra 4 e 10 ng/ml (“zona grigia”) l’applicazione del rapporto PSA libero/totale può migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia (LdP III B). Da una recente metanalisi è risultato che il rapporto PSA libero/totale è risultato il parametro che permette di risparmiare il numero maggiore di biopsie prostatiche inutili [27]. I dati sull’utilità della PSA density e sul PSA density della zona di transizione sono ancora molto controversi e contrastanti anche se un recente studio di Stephan ha rivalutato il suo ruolo non solo quando il PSA è compreso fra 4-10 ng/ml, ma anche quando il PSA è < 4.0 ng/ml [26] (LdP III A). La cinetica del PSA (PSA velocity o PSA doubling time) ha recentemente assunto un ruolo sempre più importante, ma non ci sono evidenze così forti che supportano il suo impiego di routine nella diagnosi del carcinoma prostatico [34]. L’incremento significativo dei valori del PSA nel tempo (PSA velocity) può far considerare l’indicazione alla biopsia indipendentemente dal valore del PSA totale [34-35] (LdP III A).

Riassumendo, l’indicazione all’esecuzione di una biopsia prostatica va attentamente considerata quando la diagnosi porti ad un trattamento che migliori la quantità o qualità di vita e quando sia presente una delle seguenti condizioni cliniche [8-9]:

- PSA totale >10 ng/ml: l’indicazione alla biopsia prostatica è molto forte
- PSA totale superiore a 4.0 mg/ml: l’indicazione è forte
 - per valori di tPSA tra 4 e 10 ng/ml (“zona grigia”) l’applicazione del rapporto PSA libero/totale può migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia (LdP III A). I dati sull’utilità della PSA density e sul PSA density della zona di transizione sono ancora molto controversi e quindi non si consiglia il loro impiego in maniera sistematica.
- PSA totale tra 2.5 e 4 ng/ml: l’indicazione è debole, ma consigliata nei casi con familiarità per carcinoma prostatico (almeno 1 familiare di primo grado con ca prostatico, età inferiore ai 60 anni), reperto rettale patologico, PSA ratio particolarmente bassa (< 10%)(LdP II)
- reperto rettale anormale (LdP III A).

I risultati degli studi con il PSA complessato (CPSA) sono ancora contrastanti: vi sono tuttavia diverse evidenze a favore del CPSA che si è dimostrato più attendibile del PSA totale anche se complessivamente la sua accuratezza diagnostica è sovrapponibile a quella della ratio PSA libero/totale [21, 29-30].

I dati sul proPSA, HK2 sono ancora troppo preliminari e, considerando anche la scarsa reperibilità dei metodi di dosaggio, non possono essere consigliati nella pratica clinica comune [30].

Il TrimProb, strumento ad emissione di onde quadre proposto come indagine non invasiva per l’individuazione del tumore prostatico, non rappresenta uno strumento ancora sufficientemente collaudato per poter essere impiegato nella pratica clinica e il suo risultato non può costituire una valida indicazione per eseguire una biopsia prostatica [66-68].

5.5.3. Preparazione del paziente e anestesia

La profilassi antimicrobica può essere omessa nell’accesso trans-perineale dato il basso rischio di complicanze infettive (inferiore all’1%)[36]. La profilassi antimicrobica va praticata nell’accesso trans-rettale in quanto in grado di ridurre l’incidenza delle

complicanze infettive. La profilassi antibiotica va iniziata 12 ore pria dalla procedura e va proseguita per 2 o 3 giorni. Nelle maggiori casistiche i farmaci più utilizzati sono i chinolonici ed il cotrimossazolo con risultati simili [37-39].

Il clisma rettale non sembra utile mezzo di prevenzione delle infezioni dopo BP trans-rettale (LdP IV B)[36].

L'anestesia è obbligatoria prima della esecuzione della biopsia per via transperineale.

Tab. 5.5.3. -1. Blocco nervoso periprostatico (PNB) - tratto da Autorino et al. [40]

Autori	n° infiltraz. – sede anestetico	Q.tà e tipo anestetico	n° prelievi biotici	Beneficio
Nash e coll.	1 infiltraz. monolat. – giunzione prostatico-vescicol. (base prostata)	5 ml lidocaina 1%	3,1 bilat.(media) (min.2 max.6)	Sì
Seymour e coll.	1 infiltraz bilat. – apice.	10 ml lidocaina 1%	8 (o fino a 12)	Sì
Vaidya e coll.	3 infiltraz. bilat. – giunz. prostatico-vescicol., apice e margine medio	20 ml lidocaina 1%	6-14	Sì
Leibovici e coll.	1 infiltraz. bilat. – giunz. prostatico-vescicol.	10 ml lidocaina 1%	6-14 (media 7-8)	Sì
Kaver e coll.	1 infiltraz. bilat.+ 1 monolat. – giunz. prostatico-vescicol. bilat. + apice prostat. linea mediana	15 ml lidocaina 1%	10	Sì
Taverna e coll.	1 infiltraz.sulla linea mediana apice prostatico	10 ml lidocaina 1%	7-15 (media 12)	Sì
Von Knobloch e coll.	1 infiltraz. bilat. – giunz. prostatico-vescicol. + gel intrarett. Anestetico	5-10 ml di articaina 1%	10-12	Sì
Pareek e coll.	1 infiltraz. bilat. – giunz. prostatico-vescicol.	5 ml di lidocaina 1%	Prelievi a sestantini (6-8?)	Sì
Jones e coll.	1 infiltraz. bilat. - giunz. prostatico-vescicol	20 ml lidocaina 2 %	24	Sì
*Adsan e coll.	1 infiltraz.monolat. – transperineale percutanea	10 ml prilocaina 1%	10	Sì
**Mutaguchi e coll.	2-3 infiltraz. bilat. – base e apice	10 ml lidocaina 1%	10	Sì

*blocco monolaterale del n. pundendo
 **infiltrazione. intraprostatica

Tab.5.5.3. -2 Gel anestetico intrarettale (tratto da Autorino et al [40])

Autori	Tipo di anestetico	Quantità	Beneficio
Issa e coll.	Gel intrarettale	10 ml lidocaina al 2% vs placebo	Sì (p=0.00001)
Saad e coll.	Gel intrarettale	10 ml lidocaina al 2% vs placebo	Sì (p=0.0001)
Galosi e coll.	Gel intra-perirettale	5 ml lidocaina-prilocaina (EMLA®) vs gel lidocaina 2,5% vs placebo vs no tratt.	Sì (p<0.05)
Raber e coll.	Gel intra-perirettale	5 ml lidocaina-prilocaina (EMLA®) vs placebo	Sì (p<0.001)
Basar e coll	Gel intrarettale	1 gr. lidocaina-prilocaina (EMLA®) vs prilocaina 1% PNB* vs lidocaina 1% PNB* vs placebo	No diff.statist. (p=0.12 vs 0.30 vs 0.53)
Kravchick e coll.	Gel intrarettale+DMSO	10 ml lidocaina 2%+DMSO vs 10 ml lidocaina 2% vs 10 ml lidocaina 2% perianale**s lidocaina 1% PNB*	No diff. statist. alla biopsia; Sì inserz. sonda (p<0.001)
Chang e coll.	Gel intrarettale	10 ml lidoacina 2% vs placebo	No (p=0.88)
Desgrandchamps coll.	Gel intrarettale	15 ml lidocaina 2% vs placebo	No (p=0.39)

*PNB blocco nervoso periprostatico
**iniezione perianale intersfinterica con ago 27G

Per quanto riguarda l'anestesia durante biopsia transrettale, sono stati pubblicati numerosi studi clinici che hanno dimostrato che tutte le forme di anestesia (rispetto al placebo) sono procedure efficaci nella riduzione del dolore durante ed anche successivamente la procedura bioptica, sicure e facilmente riproducibili senza importanti complicanze. L'impiego dell'anestesia conferisce al paziente un beneficio indipendente dal numero di biopsie. Tali procedure possono essere estremamente utili nell'esecuzione di protocolli bioptici allargati (extended e saturation biopsy) o nell'esecuzione di biopsie ripetute (PIN, PSA sempre elevato ecc.) soprattutto nei pazienti giovani che presentano un livello di ansia e di sensibilità al dolore maggiore rispetto ai pazienti più anziani [40-41]. L'applicazione endorettale di gel anestetico (lidocaina 2% 10 cc) è considerata meno efficace nel controllo del dolore rispetto alla infiltrazione periprostatica di lidocaina (2%; 10 cc, 5cc per lato). Sono state sperimentate diverse forme di anestesia, locale e sistemica, e sebbene non sia stato universalmente stabilito quale sia la più efficace, sembra che la infiltrazione periprostatica con lidocaina sia la modalità più vantaggiosa per un efficace controllo del dolore.

5.5.4. Vie d'accesso

Non esistono sostanziali differenze in termini di potenzialità diagnostica, complicanze e tollerabilità per il paziente tra le vie di accesso transperineale e transrettale

Tab.5.5.3. -3 Studi prospettici comparativi il blocco nervoso periprostatico (PNB) e il gel anestetico intrarettale (GEL) (tratto da Autorino et al [40])

Autori	N° campione	Q.tà e tipo di anestetico	Numero prelievi	Beneficio
Alavi e coll	75 pz. (PNB) vs 75 pz. (GEL)	10 ml lidocaina 1% infiltraz. periprost. vs 10 ml lidocaina 2% gel intrarett.	Da 6 a 14 (media 6.8 vs 6.6)	Dolore medio: 2.4 vs 3.7 (p=0.00002)
Stirling e coll.	50 pz (nulla) vs 50 pz (PNB) vs 50 pz. (GEL)	No anestesia vs 5 ml di lidocaina 1% infiltraz. periprost. vs 10 ml lidocaina gel intrarett.	Min. 8 (media 9.6 vs 9.4 vs 9.3)	Dolore medio*: 3.8 vs 2.6 vs 3.1 (p<0.05) (*valutaz. dell'intera procedura)
Rodriguez e coll.	43 pz. (GEL) vs 53 pz. (PNB)	10 ml lidocaina 2% gel intrarett. vs 10 ml lidocaina 1% infiltraz. periprostat.	Medio 8 (media 7 vs 8)	Dolore medio*: 2.76 vs 1.73 (p=0.001) e 2.26 vs 1.62 (p<0.001) (*valutaz. rispett. su 10-point VAS e 5 point VAS)
Obek e coll.	75 pz.(nulla) vs 75 pz.(PNB) vs 75 pz (GEL+PNB) vs 75 pz. Tramadolo	No anestesia vs 5 ml lidocaina 2% infiltraz. periprost. vs 10 ml lidocaina 2% gel intrarett.+ 5 ml lidocaina 2% infiltraz. periprost. vs Tramadolo 1.5 mg/ Kg e.v.	12 prelievi	Dolore medio*: 4.6 vs 2.57 vs 2.03 (p=0.001) vs 3.11 signific. statst. dolore (GEL+PNB vs Tramadolo) p=0.006 (*valutaz. rispett. su 10-point VAS)

ecoguidate anche se l'argomento è controverso in letteratura [42-43]. Vi sono infatti studi clinici che dimostrano una superiorità diagnostica dell'approccio transperineale rispetto al quello transrettale e viceversa [44-45]. Al contrario, la biopsia digitoguidata non è invece più giustificata.

L'accesso transperineale è consigliato in pazienti affetti da patologie del retto (primitive o iatrogene es rettocolite ulcerosa o proctite attinica) o a rischio di sviluppare sepsi (in entrambi i casi LdP V B) [8].

5.5.5. Numero e sede dei prelievi

In questi ultimi 10 anni diversi studi clinici hanno dimostrato che la tecnica biptica a sestanti (Schema di Hodge o Stamey) è da considerarsi obsoleta e superata dagli schemi biptici "estesi" a causa dell'alto numero di falsi negativi alla biopsia [6]. Per campionamento esteso si intende una biopsia con uno schema a sestante oltre ad almeno 4 prelievi della porzione laterale della prostata oltre ad prelievi delle zone sospette alla ecografia o alla esplorazione rettale.

Nonostante l'alto numero di studi eseguiti e pubblicati, non è ancora possibile definire il numero e la sede ottimale di prelievi da eseguire nel singolo paziente. Il

numero attualmente consigliato è variabile da 10 a 16 ed è necessario campionare le porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola [42, 46-51](LdP IIIA). Vi sono alcune recenti evidenze scientifiche che sconsigliano di effettuare biopsie di saturazione (prelievi > 20) alla prima biopsia [52] (LdP IIB). In una recente review con metanalisi, Eichler et al hanno dimostrato che il numero ottimale di biopsie è di circa 12, distribuite lateralmente e che non conviene eseguirne di più (LdP IVA)[65].

Nel caso si adotti uno schema bioptico con un numero maggiore di 10 prelievi, vi sono evidenze in letteratura che non raccomandano l'effettuazione di biopsie mirate su aree ipoecogene o su zone sospette al color-power-doppler (LdP IIIA)[50-53]. Vi sono alcune evidenze scientifiche a favore di schemi bioptici con un numero variabile di prelievi in funzione del volume prostatico [54](LdP IIIB).

Alcuni studi hanno dimostrato che le biopsie sulla linea mediana in corrispondenza dell'uretra sono ad elevato rischio di sanguinamento, hanno la più bassa probabilità di positività e quindi sono da evitare (LdP IIIA)[55]. Le biopsie della zona di transizione non sono consigliate alla prima biopsia e vanno riservate ai soggetti con precedenti biopsie negative ed elevati livelli di PSA (LdP IIIA)[51].

5.5.6. Rebiopsia dopo prima biopsia negativa

I dati in letteratura sono concordi nel ritenere necessaria la re-biopsia nei seguenti casi:

1. se la prima biopsia è stata eseguita con un numero di prelievi insufficienti (falso negativo del 10-30%) e se il materiale istologico è risultato inadeguato (assenza di ghiandole prostatiche, frammenti piccoli o non leggibili)[8];
2. in presenza lesioni atipiche e sospette ma non diagnostiche per adenocarcinoma (anche chiamate proliferazioni microacinare atipiche –ASAP), di neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HGPIN) alla prima biopsia [56-58];
3. per valori di PSA costantemente superiori a 10 ng/ml [8];
4. quando la PSA velocity sia superiore a 0.75/1 ng/ml/anno [8].

Non è ancora stato definito il timing ottimale per la rebiopsia nei singoli casi, ma dovrebbe essere ripetuta entro 6-12 mesi.

La re-biopsia deve essere eseguita con un elevato numero di prelievi, generalmente superiore rispetto alla prima, e deve comprendere anche la zona di transizione .

La ripetizione dopo la seconda biopsia è riservata a una stretta cerchia di pazienti dato che la probabilità di rebiopsia positiva si riduce progressivamente con il crescere delle volte che il paziente si sottopone a altre biopsie [59-60].

5.5.7. Rebiopsia dopo radioterapia

La rebiopsia sistematica nel follow up dei pazienti trattati con radioterapia radicale non ha un ruolo nella definizione di progressione o di fallimento dopo radioterapia anche se è consigliata prima di eseguire una prostatectomia di salvataggio [61].

5.5.8. Rebiopsia dopo chirurgia

Non esistono raccomandazioni, supportate da prove scientifiche, circa la standardizzazione delle indicazioni ad eseguire la biopsia dell'anastomosi [62-64]. Per definire il fallimento dopo trattamento chirurgico è possibile considerare un valore soglia di PSA di 0.4 ng/ml e per stabilire la sede della recidiva è utile considerare la cinetica del PSA (PSA velocity >0.75 ng/ml/anno, PSA doubling time) e i fattori prognostici istologici sfavorevoli [65].

5.5.9. Raccomandazioni

A	L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica va attentamente considerata quando la diagnosi porti ad un trattamento che migliori la quantità o qualità di vita
D	È sconsigliabile utilizzare un cut-off definito di PSA totale o di uno dei suoi derivati come indicazione alla biopsia
A	È consigliabile ripetere il dosaggio del PSA prima di porre indicazione alla biopsia
A	È opportuno interpretare raddoppiandolo il valore del PSA _t nei pazienti che abbiano fatto 6 o più mesi di terapia con 5-alfa reduttasi
A	In caso di PSA totale >10 ng/ml è consigliabile porre indicazione alla biopsia prostatica
B	In caso di PSA _t < 10 ng/ml l'applicazione del rapporto PSA libero/ totale e degli altri derivati del PSA può essere presa in considerazione per migliorare la selezione dei pazienti candidati a biopsia
B	Quando vengano utilizzati i derivati e le forme molecolari del PSA, la PSA-V dovrebbe essere presa in considerazione come il parametro più accurato
E	Per valori di PSA _t < 2 ng/ml il rapporto F/T non dovrebbe essere preso in considerazione
B	Per valori di tPSA fra 2 e 10 ng/ml in caso di rapporto F/T <10% è consigliabile eseguire la biopsia
D	PSA density e PSA density della zona di transizione non possono essere consigliati per l'uso routinario
A	Per la biopsia transrettale dovrebbe essere utilizzata la profilassi antibiotica (con chinolonici) che va iniziata 12 ore prima della procedura e proseguita per 2 o 3 giorni
A	In caso di biopsia transrettale dovrebbe essere eseguita una anestesia locale con infiltrazione
B	Il numero di biopsie raccomandato è variabile da 10 a 14 ed è necessario campionare le porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola

È consigliato ripetere la biopsia nei seguenti casi:

- B**
- se la prima biopsia è stata eseguita con un numero di prelievi insufficienti (≤ 6)
 - in presenza lesioni atipiche e sospette ma non diagnostiche per adenocarcinoma (entro 3 mesi) o di neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HGPIN) alla prima biopsia (dopo 6-12 mesi);
 - per valori di PSA costantemente superiori a 10 ng/ml

B La re-biopsia deve essere eseguita con un elevato numero di prelievi, generalmente superiore rispetto alla prima, e deve comprendere anche la zona di transizione.

D Non esistono sufficienti raccomandazioni, supportate da prove scientifiche, circa la necessità di eseguire la biopsia dell'anastomosi

5.5.10. Bibliografia

1. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. J Urol. 1989 Jul;142(1):71-4
2. O'Connell MJ, Smith CS, Fitzpatrick PE, Keane CO, Fitzpatrick JM, Behan M, Fenlon HF, Murray JG. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate gland: value of 12 versus 6 cores. Abdom Imaging. 2004 Jan-Feb;29(1):132-6.
3. Singh H, Canto EI, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Improved detection of clinically significant, curable prostate cancer with systematic 12-core biopsy. J Urol. 2004 Mar;171(3):1089-92.
4. Siu W, Dunn RL, Shah RB, Wei JT. Use of extended pattern technique for initial prostate biopsy. J Urol. 2005 Aug;174(2):505-9.
5. Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. Clin Radiol. 2006 Feb;61(2):142-53.
6. Scattoni V, Zlotta AR, Nava L, Roscigno M, Montorsi F, Rigatti P: Prostatic transrectal ultrasound (TRUS) guided biopsy schemes and TRUS prostatic lesion-guided biopsies. Eur Urol Suppl 1(6): 28-34, 2002.
7. Aus G, Abbou CC, Bolla M, et al.: EAU guidelines on prostate cancer. Eur Urol 2005;48:546-51.
8. Italian Panel on Prostate Biopsy. Consensus-based guidelines on prostate biopsy. Arch Ital Urol Androl. 2005 Sep;77(3 Suppl 1):1-2.
9. Galosi AB, Maruzzi D, Milani C, Nava L, Scattoni V, Zambolin T; Gruppo Italiano Biopsia Prostatica. Prostate biopsy: number and places of sampling. Arch Ital Urol Androl. 2005 Sep;77(3 Suppl 1):33-8.
10. Bianchi G, Bracarda S, Bruzi P, Bufo P, Celesti R, De Maria M, Gallucci M, Gelmini A, Guidi G, Manente P, Rusticali B, Tombesi M, Viafora C, Zorat P; Gruppo Italiano Biopsia Prostatica. Guidelines for prostate biopsy. Arch Ital Urol Androl. 2005 Sep;77(3 Suppl 1):63-5.

11. Prayer-Galetti T, Ficarra V, Franceschini R, Liguori G, Martino P, Schiavina R; Gruppo Italiano Biopsia Prostatica. When to carry out prostate biopsy. *Arch Ital Urol Androl.* 2005 Sep;77(3 Suppl 1):3-16.
12. Martinez-Pineiro L, Garcia Mediero JM, Gonzalez Gancedo P, Tabernero A, Lozano D, Lopez-Tello JJ, Alonso-Dorrego JM, Nunez C, Picazo ML, Madero R, De La Pena JJ. Probability of prostate cancer as a function of the percentage of free prostate-specific antigen in patients with a non-suspicious rectal examination and total prostate-specific antigen of 4-10 ng/ml. *World J Urol.* 2004 Jun;22(2):124-31.
13. Lujan M, Paez A, Miravalles E, Fernandez I, Llanes L, Berenguer A. Prostate cancer detection is also relevant in low prostate specific antigen ranges. *Eur Urol.* 2004 Feb;45(2):155-9.
14. Gretzer MB, Partin AW. PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am.* 2003 Nov;30(4):677-86.
15. Khan MA, Partin AW, Rittenhouse HG, Mikolajczyk SD, Sokoll LJ, Chan DW, Veltri RW. Evaluation of proprostate specific antigen for early detection of prostate cancer in men with a total prostate specific antigen range of 4.0 to 10.0 ng/ml. *J Urol.* 2003 Sep;170(3):723-6.
16. Uzzo RG, Pinover WH, Horwitz EM, Parlanti A, Mazzoni S, Raysor S, Mirchandani I, Greenberg RE, Pollack A, Hanks GE, Watkins-Bruner D. Free prostate-specific antigen improves prostate cancer detection in a high-risk population of men with a normal total PSA and digital rectal examination. *Urology.* 2003 Apr;61(4):754-9.
17. Luciani LG, De Giorgi G, Valotto C, Zanin M, Bierti S, Zattoni F. Role of transperineal six-core prostate biopsy in patients with prostate-specific antigen level greater than 10 ng/mL and abnormal digital rectal examination findings. *Urology.* 2006 Mar;67(3):555-8.
18. Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, Lucia MS, Goodman PJ, Crowley JJ, Parnes HL, Coltman CA Jr. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA.* 2005 Jul 6;294(1):66-70.
19. Gilbert SM, Cavallo CB, Kahane H, Lowe FC. Evidence suggesting PSA cutpoint of 2.5 ng/mL for prompting prostate biopsy: review of 36,316 biopsies. *Urology.* 2005 Mar;65(3):549-53.
20. Canto EI, Singh H, Shariat SF, Kadmon D, Miles BJ, Wheeler TM, Slawin KM. Effects of systematic 12-core biopsy on the performance of percent free prostate specific antigen for prostate cancer detection. *J Urol.* 2004 Sep;172(3):900-4.
21. Martin BJ, Cheli CD, Sterling K, Ward M, Pollard S, Lifsey D, Mercante D, Martin L, Rayford W. Prostate specific antigen isoforms and human glandular kallikrein 2-- which offers the best screening performance in a predominantly black population? *J Urol.* 2006 Jan;175(1):104-7.
22. Pelzer AE, Tewari A, Bektic J, Berger AP, Frauscher F, Bartsch G, Horninger W. Detection rates and biologic significance of prostate cancer with PSA less than 4.0 ng/mL: observation and clinical implications from Tyrol screening project. *Urology.* 2005 Nov;66(5):1029-33.
23. Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, Berger AP, Rehder P, Bartsch G, Horninger W. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int.* 2005 Nov;96(7):995-8.

24. Kravchick S, Peled R, Dorfman D, Agulansky L, Ben-Dor D, Cytron S. Predictive criteria for prostate cancer detection in men with serum PSA concentration of 2.0 to 4.0 ng/mL. *Urology*. 2005 Sep;66(3):542-6.
25. Stenman UH, Abrahamsson PA, Aus G, Lilja H, Bangma C, Hamdy FC, Boccon-Gibod L, Ekman P. Prognostic value of serum markers for prostate cancer. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005 May;(216):64-81.
26. Stephan C, Stroebe G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA, Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*. 2005 Sep 1;104(5):993-1003.
27. Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, Ward AM, Patnick J, Price CP, Rimmer J, Sturgeon C, White P, Allen NE; On behalf of the NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2005 Sep;48(3):386-99; discussion 398-9.
28. Rowe EW, Laniado ME, Walker MM, Patel A. Prostate cancer detection in men with a 'normal' total prostate-specific antigen (PSA) level using percentage free PSA: a prospective screening study. *BJU Int*. 2005 Jun;95(9):1249-52.
29. Naya Y, Fritsche HA, Bhadkamkar VA, Mikolajczyk SD, Rittenhouse HG, Babaian RJ. Evaluation of precursor prostate-specific antigen isoform ratios in the detection of prostate cancer. *Urol Oncol*. 2005 Jan-Feb;23(1):16-21.
30. Khan MA, Sokoll LJ, Chan DW, Mangold LA, Mohr P, Mikolajczyk SD, Linton HJ, Evans CL, Rittenhouse HG, Partin AW. Clinical utility of proPSA and "benign" PSA when percent free PSA is less than 15%. *Urology*. 2004 Dec;64(6):1160-4.
31. Raaijmakers R, Blijenberg BG, Finlay JA, Rittenhouse HG, Wildhagen MF, Roobol MJ, Schroder FH. Prostate cancer detection in the prostate specific antigen range of 2.0 to 3.9 ng/ml: value of percent free prostate specific antigen on tumor detection and tumor aggressiveness. *J Urol*. 2004 Jun;171(6 Pt 1):2245-9.
32. Winkler MH, Kulinskaya E, Gillatt DA. Prediction of prostate cancer in extended-field biopsies of the prostate. *BJU Int*. 2004 Mar;93(4):516-21.
33. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer Early Detection. Available at www.nccn.org. Accessed June 2004.
34. Perrin P. PSA velocity and prostate cancer detection: the absence of evidence is not the evidence of absence. *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):418-9.
35. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):460-5.
36. Prayer Galetti T, Del Moro F, Milani C, Pinto F, Pagano F: Patient's preparation in order to reduce pain, anxiety, complications of TRUS prostatic biopsies. *Eur Urol Suppl* 2002; 22:3-5.
37. Sabbagh R, McCormack M, Peloquin F, Faucher R, Perreault JP, Perrotte P, Karakiewicz PI, Saad F. A prospective randomized trial of 1-day versus 3-day antibiotic prophylaxis for transrectal ultrasound guided prostate biopsy. *Can J Urol*. 2004 Apr;11(2):2216-9.
38. Aron M, Rajeev TP, Gupta NP. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. 2000 Apr;85(6):682-5.
39. Kapoor DA, Klimberg IW, Malek GH, Wegenke JD, Cox CE, Patterson AL, Graham E, Echols RM, Whalen E, Kowalsky SF. Single-dose oral ciprofloxacin

- versus placebo for prophylaxis during transrectal prostate biopsy. *Urology*. 1998 Oct;52(4):552-8.
40. Autorino R, De Sio M, Di Lorenzo G, Damiano R, Perdona S, Cindolo L, D'Armiento M. How to decrease pain during transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a look at the literature. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2091-7.
 41. Raber M, Scattoni V, Roscigno M, Rigatti P, Montorsi F. Perianal and intrarectal anaesthesia for transrectal biopsy of the prostate: a prospective randomized study comparing lidocaine-prilocaine cream and placebo. *BJU Int* 96: 1264-1267, 2005.
 42. Kawakami S, Hyochi N, Yonese J, Yano M, Fujii Y, Kageyama Y, Fukui I, Kihara K. Three-dimensional combination of transrectal and transperineal biopsies for efficient detection of stage T1c prostate cancer. *Int J Clin Oncol*. 2006 Apr;11(2):127-32 *Vis AN*
 43. Emiliozzi P, Corsetti A, Tassi B, Federico G, Martini M, Pansadoro V. Best approach for prostate cancer detection: a prospective study on transperineal versus transrectal six-core prostate biopsy. *Urology*. 2003 May;61(5):961-6
 44. Shinghal R, Terris MK. Limitations of transperineal ultrasound-guided prostate biopsies. *Urology*. 1999 Oct;54(4):706-8.
 45. Rabbani F, Stroumbakis N, Kava BR, Cookson MS, Fair WR. Incidence and clinical significance of false-negative sextant prostate biopsies. *J Urol* 1998; 159:1247-50.
 46. Epstein JI, Walsh PC, Sauvageot J, Carter HB. Use of repeat sextant and transition zone biopsies for assessing extent of prostate cancer. *J Urol* 1997; 158:1886-90.
 47. Durkan GC, Sheikh N, Johnson P, Hildreth AJ, Greene DR. Improving prostate cancer detection with an extended-core transrectal ultrasonography-guided prostate biopsy protocol. *BJU Int* 2002; 89:33-9.
 48. Presti JC Jr, O'Dowd GJ, Miller MC, Mattu R, Veltri RW. Extended peripheral zone biopsy schemes increase cancer detection rates and minimize variance in prostate specific antigen and age related cancer rates: results of a community multi-practicestudy. *J Urol* 2003; 169:125-9.
 49. Eskicorapci SY, Baydar DE, Akbal C, Sofikerim M, Gunay M, Ekici S, Ozen H. An extended 10-core transrectal ultrasonography guided prostate biopsy protocol improves the detection of prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 45:444-8.
 50. Ficarra V, Novella G, Novara G, Galfano A, Pea M, Martignoni G, Artibani W. The potential impact of prostate volume in the planning of optimal number of cores in the systematic transperineal prostate biopsy. *Eur Urol*. 2005 Dec;48(6):932-7. Epub 2005 Sep 16.
 51. Jones JS, Patel A, Schoenfeld L, Rabets JC, Zippe CD, Magi-Galluzzi C. Saturation technique does not improve cancer detection as an initial prostate biopsy strategy. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):485-8.
 52. Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ Jr. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol*. 2004 Aug;172(2):512-4
 53. Remzi M, Fong YK, Dobrovits M, Anagnostou T, Seitz C, Waldert M, Harik M, Marihart S, Marberger M, Djavan B. The Vienna nomogram: validation of a novel biopsy strategy defining the optimal number of cores based on patient age and total prostate volume. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1256-60
 54. la Taille A, Antiphon P, Salomon L, Cherfan M, Porcher R, Hoznek A, Saint F, Vordos D, Cicco A, Yiou R, Zafrani ES, Chopin D, Abbou CC. Prospective evaluation of a 21-sample needle biopsy procedure designed to improve the prostate cancer detection rate. *Urology*. 2003 Jun;61(6):1181-6.

55. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F. Atypical Foci Suspicious but not Diagnostic of Malignancy in Prostate Needle Biopsies (Also Referred to as “Atypical Small Acinar Proliferation Suspicious for but not Diagnostic of Malignancy”). *Eur Urol.* 2006 Oct;50(4):666-74.
56. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Briganti A, Fantini GV, Bertini R, Salonia A, Montorsi F, Rigatti P. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology.* 2005 Nov;66(5):1043-7.
57. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorsi F, Rigatti P. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology.* 2004 Jun;63(6):1105-10.
58. Satoh T, Matsumoto K, Fujita T, Tabata K, Okusa H, Tsuboi T, Arakawa T, Irie A, Egawa S, Baba S. Cancer core distribution in patients diagnosed by extended transperineal prostate biopsy. *Urology.* 2005 Jul;66(1):114-8.
59. Furuno T, Demura T, Kaneta T, Gotoda H, Muraoka S, Sato T, Nagamori S, Shinohara N, Koyanagi T. Difference of cancer core distribution between first and repeat biopsy: In patients diagnosed by extensive transperineal ultrasound guided template prostate biopsy. *Prostate.* 2004 Jan 1;58(1):76-81.
60. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeldt W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract.* 2004 Apr;58(4):382-90.
61. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M, Salonia A, Rigatti P, Fazio F. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int.* 2004 Mar;93(5):680-8.
62. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Montorsi F, Da Pozzo L, Guazzoni G, Freschi M, Rigatti P. Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol.* 2003 Oct;44(4):407-14.
63. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, Consonni P, Da Pozzo L, Rigatti P: Biopsy of the vesico-urethral anastomosis after radical prostatectomy: when and how. *Eur Urol Suppl* 1(6): 89-95, 2002.
64. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3973-8.
65. Eichler K, Hempel S, Wilby J, Myers L, Bachmann LM, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol.* 2006 May;175(5):1605-12.
66. Bellorofonte C, Vedruccio C, Tombolini P, Ruoppolo M, Tubaro A. Non-invasive detection of prostate cancer by electromagnetic interaction. *Eur Urol.* 2005 Jan;47(1):29-37.
67. Tubaro A, De Nunzio C, Trucchi A, Miano L: Early diagnosis of prostate cancer: Trimprob™ versus PSA, DRE, TRUS: a toss-up control study. *Eur Urol Suppl* 2006 5, Issue: 2, April, pp. 277.
68. Da Pozzo L, Mazzoccoli B, Rigatti P, Manferrari F, Martorana G, Pietropaolo F, Belgrano E, et al.: Tissue resonance interaction method (Trimprob™) for non-invasive diagnosis of prostate cancer: a multicentre clinical evaluation. *Eur Urol Suppl* 2006, 5, Issue: 2, pp. 209.

5.6. La valutazione anatomopatologica (l'angolo del patologo)

5.6.1. Invio e processazione

La stretta collaborazione tra il clinico ed il patologo rappresenta la base per ottenere i migliori risultati possibili al fine della corretta gestione dei pazienti.

A maggior ragione questa regola deve trovare applicazione nell'ambito della diagnostica istopatologica su campioni agobiottici prostatici dove a fronte della modesta quantità e della particolare tipologia del tessuto da esaminare e alla frequente problematicità delle lesioni, ci sono le aspettative dell'urologo riguardo una serie di informazioni da utilizzare per la successiva gestione del paziente [1, 2].

L'urologo deve quindi innanzitutto fornire notizie adeguate rispetto all'identificazione del paziente, ai livelli di PSA, ai motivi clinici della esecuzione della biopsia ed alla eventuale presenza di malattie uro-genitali pregresse che possano influire sul quadro istopatologico.

Deve inoltre fornire campioni di tessuto adeguati per la valutazione istopatologica [3]. Infatti, a prescindere dal numero minimo di biopsie che devono essere effettuate per individuare il maggior numero di carcinomi, i frustoli agobiottici devono essere di lunghezza adeguata, in quanto tale parametro correla con la possibilità di individuare la neoplasia [4], soprattutto in corrispondenza dell'apice prostatico [5]; un prelievo biottico dovrebbe ritenersi adeguato se almeno di 10 millimetri di lunghezza.

E' inoltre fortemente raccomandato che il campione agobiottico ottenuto da ogni singola sede di prelievo, venga inviato all'Anatomia Patologica in un contenitore separato, in modo tale che il patologo possa riportare nel referto indicazioni riguardo la sede e lateralità della neoplasia o di lesioni sospette, importanti per la stadiazione preoperatoria e la successiva gestione del paziente [6].

Di grande importanza è anche la tecnica di invio dei campioni; altamente raccomandabile è quella cosiddetta del metodo "sandwich", che evita tutte le problematiche legate alla distorsione dei tessuti quando immersi liberi nei contenitori con formalina.

In pratica l'urologo appena effettuata la biopsia, la distende su di una spugnetta in materiale acrilico, imbevuta di soluzione fisiologica o alcool, già inserita in una cassetta da inclusione, e quindi la ricopre con un'altra spugnetta, chiudendo il coperchio della cassetta; in tal modo il cilindro biottico rimane bloccato e disteso su di un unico piano.

Secondo tale procedura diminuisce il numero delle sezioni istologiche necessarie per ottenere preparati significativi e rappresentativi dell'intero campione [7], con un aumento significativo (7,2%) delle diagnosi di carcinoma [8].

5.6.2. Le competenze del patologo

Per una diagnosi accurata e completa, è necessario l'appropriato trattamento dei campioni, come già in parte anticipato nel precedente paragrafo.

Una delle maggiori difficoltà nella processazione routinaria della agobiopsie prostatiche è rappresentata dalle modifiche subite dai frustoli di tessuto quando immersi liberi nei contenitori con formalina; in tal modo essi infatti si incurvano lungo i tre assi spaziali, rendendo praticamente impossibile la loro inclusione su un unico piano, con conseguente impossibilità ad ottenere preparati istologici rappresentativi dell'intera superficie del cilindro agobiottico; l'inclinazione del frammento di 5° o 10° rispetto all'ideale piano orizzontale, comporta una riduzione rispettivamente del 40% e del 70% [9]. Tale fenomeno è ulteriormente accentuato dal numero dei frammenti inclusi nella stessa cassetta, con conseguente aumento delle difficoltà diagnostiche [10].

Quando non vengano utilizzate tecniche come il metodo sandwich, è quindi raccomandato che vengano effettuate sezioni istologiche a diversi livelli, per ottenere sui preparati istologici una maggiore quantità di tessuto e quindi aumentare l'accuratezza diagnostica. Anche se in questo campo la variabilità è massima [11, 12], alcuni lavori hanno dimostrato come l'effettuazione di una seriazione da 1 a 3 livelli in più sia sufficiente [13, 14, 15].

Panel di esperti [16, 4] consigliano a questo proposito l'allestimento di tre vetrini corrispondenti a tre diversi livelli, utilizzando il primo e il terzo per la colorazione routinaria, e conservando quello intermedio per l'eventuale effettuazione di colorazioni immunohistochemiche di supporto.

5.6.3. Refertazione

5.6.3.1. Tipologia della lesione

Circa il 99% degli adenocarcinoma prostatici diagnosticati su agobiopsia sono rappresentati dal tipo acinare convenzionale [17, 18]. Tra le altre forme classificate, l'adenocarcinoma duttale, il mucinoso e quello a cellule ad anello con castone, non possono essere diagnosticate su agobiopsia, in quanto possono essere definite tali solo le neoplasie che contengono più del 25% di questi peculiari aspetti istologici; in questi casi il patologo dovrebbe solo riportare la presenza di aspetti morfologici che sono riferibili alle specifiche entità istologiche. La diagnosi di carcinoma a piccole cellule, di carcinoma sarcomatoide o di carcinoma adenosquamoso è invece possibile anche su campioni agobiottici.

Lo score di Gleason non è assegnabile al carcinoma a piccole cellule [19], mentre le altre varianti corrispondono di regola a pattern di grado elevato, 4 o 5 [20].

Ugualmente lo score di Gleason non dovrebbe essere assegnato nei casi in cui la neoplasia dimostri significative modificazioni morfologiche da terapia ormonale o da radioterapia [17, 21]

5.6.3.2. Gleason Score

Il sistema di gradazione di Gleason è quello più ampiamente usato e raccomandato per il carcinoma della prostata; quando confrontato con altri sistemi basati esclusivamente sul grado nucleare o sulla combinazione tra grado nucleare e architettura ghiandolare, esso evidenzia una maggiore capacità di identificare gruppi di pazienti con prognosi diversa [22, 23].

Egevad [24] conclude che su 305 pazienti diagnosticati su TURP e non sottoposti a trattamento, la sopravvivenza specifica per malattia differisce significativamente nei gruppi di pazienti con score di 4-5, 6, 7 oppure 8-10. Questi dati sono stati confermati più recentemente da Andren [25], in un'analoga casistica di 240 pazienti, pur rilevando un PPV relativamente basso, con una previsione di morte per malattia del 29% e del 48%, rispettivamente nei pazienti con score superiore o uguale a 7 e superiore o uguale a 8.

Green [26] in 563 pazienti portatori di adenocarcinoma della prostata trattati con RT, dimostra che il gruppo con un Gleason score di 7 (110 pazienti) ha un peggior controllo biochimico della malattia rispetto al gruppo con score inferiore a 6 (431 pazienti), utilizzando come parametro due valutazioni successive del PSA >1.5.

Inoltre, anche la prevalenza del pattern 4 rispetto al pattern 3 nello score di Gleason 7, su agobiopsie prostatiche, correla in maniera statisticamente significativa con la probabilità di uno stadio patologico più avanzato nella successiva prostatectomia radicale a prescindere dal numero dei frammenti interessati dalla neoplasia [27].

5.6.3.3. Refertazione e Gleason

Recenti documenti di consenso tra esperti [20, 17], hanno fornito indicazioni riguardanti la modalità di refertazione dello score di Gleason, apportando alcune modifiche rispetto alle indicazioni originali.

In particolare è stato affrontato il problema dell'eventuale presenza di un pattern terziario di grado più elevato rispetto al primario e al secondario. Infatti studi effettuati su pazienti trattati con prostatectomia radicale [28, 29, 30] o con TURP [31], hanno dimostrato come la presenza di un pattern terziario di più alto grado, si associa sia ad un peggiore stadio patologico sia ad un aumentato rischio di progressione della malattia neoplastica. Sulla base di questi risultati, si conclude che nelle agobiopsie prostatiche il pattern terziario deve essere incorporato nello score finale, a prescindere dalle dimensioni del focolaio neoplastico. Ugualmente ogni focolaio neoplastico di alto grado, seppur presente in quantità minima rispetto ad una neoplasia estesa di basso grado, deve essere inglobata nello score di Gleason [20].

Inoltre su campioni agobiopsici dovrebbe essere evitato di riportare uno score di Gleason di 2-4, considerando la scarsa riproducibilità di tale diagnosi, e soprattutto il frequente riscontro di score più elevati nelle successive prostatectomie radicali. In effetti in diverse casistiche la percentuale dei casi sovrgraduati alla successiva prostatectomia, varia tra il 72% e l'85% [32, 33, 34, 35].

Il problema della corretta assegnazione dello score di Gleason si pone anche quando il patologo riscontra un unico microfocolaio di adenocarcinoma, cioè una

neoplasia di lunghezza inferiore ad 1 millimetro o che interessa meno del 5% del frustolo agobioptico. [36,37].

Un problema aperto è rappresentato dalla modalità di refertazione quando in prelievi multipli da sedi diverse si riscontrano gradi differenti. Le linee-guida del WHO prodotte nel 1999, raccomandavano di assegnare uno score globale, senza tuttavia specificare la modalità con cui attuare questa indicazione.

Secondo uno studio recente [38], in pazienti con biopsie multiple, qualsiasi focolaio con score 8 (4+4) è significativo nel predire stadio e grado alla successiva prostatectomia, anche se presente in un unico prelievo e se la maggior parte degli altri prelievi presentano uno score minore. La letteratura ancora più recente [39], identifica il più alto score di Gleason fra tutti quelli presenti nei diversi prelievi come quello significativamente predittivo del Gleason score finale alla prostatectomia radicale, a prescindere dall'estensione del focolaio neoplastico. In questi casi panel di esperti concordano nell'assegnare per ogni campione inviato separatamente uno score di Gleason individuale, con la facoltà per il patologo di riportare anche uno score globale riassuntivo [20].

5.6.3.4. Quantità della neoplasia

Numerosi studi hanno dimostrato la relazione statisticamente significativa tra quantità di neoplasia presente nelle agobiopsie prostatiche e diverse variabili prognostiche valutabili alla prostatectomia radicale, come lo stadio patologico [40; 41; 42; 43; 44; 45; 46; 47; 48; 49; 50; 51, 52], lo stato dei margini di resezione [46, 47,44], il volume della neoplasia [41, 49, 53; 54], la presenza di metastasi linfonodali [48; 55], nonché la progressione neoplastica post-prostatectomia [45; 48; 56].

Ugualmente la quantità di neoplasia è stata messa in relazione con l'evoluzione della malattia neoplastica trattata con radioterapia [57; 58]

Diversi metodi sono utilizzati per valutare la quantità di neoplasia presente nelle agobiopsie prostatiche: numero o percentuale dei frammenti positivi, lunghezza totale dei focolai neoplastici in tutti i frammenti, percentuale di neoplasia per ogni frammento, percentuale maggiore di neoplasia nel singolo frammento; percentuale totale della neoplasia rispetto a tutti i frammenti esaminati.

Documenti di consenso tra esperti [16; 17, 18] e protocolli elaborati da associazioni di patologi [21], raccomandano come criterio minimo che nel referto anatomo-patologico sia riportata il numero e possibilmente la percentuale dei frammenti interessati dalla neoplasia, e consigliano altresì che venga indicata la quantità di tessuto neoplastico o mediante la sua misurazione lineare o mediante una sua stima percentuale rispetto al tessuto prostatico totale.

5.6.3.5. Localizzazione della neoplasia

Quando le biopsie vengono inviate dall'urologo in contenitori diversi per sede di prelievo, il patologo deve riportare nel referto la sede specifica delle agobiopsie con lesioni sospette o positive per neoplasia. Nel primo caso perché, conoscendo la sede della lesione, l'urologo può effettuare prelievi mirati in corso di ripetizione della biopsia. Nel secondo caso, perché alcuni lavori dimostrano come quantità e localizzazione della

neoplasia nei prelievi basali correlino, alla successiva prostatectomia, con il riscontro di invasione delle vescichette seminali [59] o di estensione extracapsulare [60].

5.6.3.6. Invasione perineurale

Dal punto di vista morfologico, l'invasione perineurale è definita dalla presenza di cellule carcinomatose lungo le guaine del nervo o al suo interno. Nel corso della Conferenza dei Patologi Americani sui tumori solidi e della seconda riunione del WHO sul carcinoma della prostata, entrambe svoltesi nel 1999, all'invasione perineurale è stata attribuita la categoria III, che indica l'assenza di evidenze scientifiche per dimostrare la sua utilità prognostica [61].

In effetti solo il 43% dei membri della Società di Oncologia Urologica del nord America [2] e il 49% degli urologi dell'area franco-belga [1], attribuisce importanza a tale dato morfologico nella pianificazione del trattamento successivo. Tale atteggiamento deriva evidentemente dal fatto che ancora oggi il significato prognostico di tale reperto su agobiopsia prostatica è molto dibattuto: se alcuni autori suggeriscono che esso rappresenti un fattore predittivo di estensione extraprostatica [62; 63, 64], o di progressione dopo prostatectomia [65; 48] o dopo terapia radiante [66], altri negano tale ruolo [67; 68].

Panel di esperti consigliano in ogni caso, considerando anche la relativa semplicità di identificare sul preparato istologico l'invasione neoplastica perineurale, di segnalarla quando presente nel referto istopatologico [17].

5.6.3.7. PIN e ASAP

PIN

L'acronimo PIN (Prostatic Intraepithelial Neoplasia), definisce la proliferazione di cellule epiteliali atipiche nel rivestimento di dotti, duttuli e acini prostatici; tale dizione sostituisce quelle usate in passato di displasia acino-duttale, iperplasia atipica, carcinoma intraduttale o carcinoma in situ.

Attualmente essa viene suddivisa in una forma a basso grado (LGPIN) e in una ad alto grado (HGPIN). Solo quest'ultima dovrebbe essere riportata nel referto anatomicopatologico [21]: le modificazioni cellulari sono simili a quelle presenti nel carcinoma, cioè ampliamento e atipia nucleare, e presenza di evidenti nucleoli, mentre al contrario lo strato delle cellule basali è mantenuto, seppure talora discontinuo. Sono descritte quattro varianti morfologiche principali [tufting, micropapillare, cribriforme e piatta], tuttavia non sembra ci sia correlazione tra tipo morfologico e andamento clinico [69].

La presenza di PIN isolata di alto grado in corso di agobiopsie prostatiche viene riportata con una frequenza variabile nelle diverse casistiche; analizzando esclusivamente quelle più numerose, al di fuori di programmi di screening, e con un numero di agobiopsie non inferiore a 6, essa va dal 2,5% all'8,7% [70; 71; 72; 73; 74], con punte del 20,2% in casistiche meno numerose [75].

L'importanza del riconoscimento di tale lesione nelle agobiopsie prostatiche è in relazione alla sua associazione con il carcinoma prostatico; infatti il rischio di identificare un carcinoma prostatico nella prima successiva ribiopsia varia secondo i dati riportati nelle casistiche più numerose, dal 13,2% al 24,5% [76, 77, 77bis, 78, 79, 80], fino a valori

del 57% includendo anche casistiche ridotte [81].

ASAP

Con l'acronimo ASAP [Atypical Small Acinar Proliferation], vengono definite lesioni evidenziate su agobiopsia, sospette per carcinoma.

L'ASAP, al contrario della HGPIN, non costituisce un'entità definita, piuttosto rappresenta una categoria diagnostica, che descrive l'incapacità del patologo ad effettuare una valutazione certa della lesione, non riuscendo a distinguere tra un vero carcinoma e una delle tante lesioni benigne simulanti un carcinoma. Il più delle volte il problema diagnostico nasce della limitatezza del focolaio sospetto, oppure dal fatto che non vengono soddisfatti tutti i parametri morfologici necessari per la diagnosi di carcinoma; in ogni caso il patologo non è in grado di esprimere una diagnosi di certezza, nemmeno con il supporto delle tradizionali metodiche immunoistochimiche [83, 84].

L'incidenza di ASAP varia nelle diverse casistiche, dall'1,8% al 7,1% [85, 86, 87, 79, 88]; dato ancora più importante, nei pazienti con diagnosi iniziale di ASAP sottoposti a ribiopsia, la frequenza di diagnosi di adenocarcinoma è compresa tra il 17% e il 51% [87, 89, 73, 90, 86, 91, 70, 79, 77, 92, 81].

Per sottolineare quindi ulteriormente il tipo di lesione, il patologo dovrebbe sempre riportare nel referto il commento "la lesione è sospetta ma non diagnostica per malignità" [17; 82; 93, 94], al fine di segnalare all'urologo la necessità di un adeguato follow-up e della ripetizione della biopsia.

5.6.4. Il ruolo dell'Immunoistochimica

L'uso delle tecniche immunoistochimiche ha notevolmente favorito il miglioramento dell'accuratezza diagnostica nell'ambito della patologia neoplastica prostatica, in particolare quando il patologo deve valutare campioni minimi di tessuto, come nel caso delle agobiopsie prostatiche.

Come già accennato, panel di esperti [16, 4] consigliano l'allestimento di tre vetrini corrispondenti a tre diversi livelli, utilizzando il primo e il terzo per la colorazione con Ematossilina-Eosina, e conservando quello intermedio per l'eventuale effettuazione di reazioni immunoistochimiche di supporto diagnostico. In effetti, questa metodica viene utilizzata dal 58% dei patologi in Gran Bretagna [11], e dalla stessa percentuale di uro-patologi negli Stati Uniti [12]; secondo quest'ultima indagine, gli anticorpi più frequentemente utilizzati sono risultati le Citocheratine ad alto peso molecolare, clone 34 β E12 (nel 91% dei casi), la p63 (nel 58%) e l'AMACR-p504s (nel 50%).

Uno studio Q-Probes del College of American Pathologists, che ha coinvolto 332 istituzioni per un totale di oltre 15700 biopsie prostatiche, ha dimostrato come l'utilizzo della Citocheratina ad alto peso molecolare 34 β E12, ha permesso di emettere una diagnosi di certezza nel 68% dei casi dubbi [88]. Helpap [95], utilizzando questo anticorpo, su una casistica di 114 casi di ASAP su NB, ha modificato la diagnosi in CaP in 31 casi [27,2%], basandosi sulla completa assenza di cellule basali positive alla reazione immunoistochimica. Va tuttavia sempre ricordato che il dato immunoistochimico, soprattutto nei focolai di piccole dimensioni, da solo non autorizza alla diagnosi di certezza [83].

L'anticorpo p63, introdotto più recentemente, ha dimostrato una maggiore specificità per le cellule basali delle ghiandole prostatiche, rispetto alla CK HMW, soprattutto nei campioni ottenuti da TURP [96], a cui va aggiunto il vantaggio di una intensa colorazione nucleare, inequivocabile all'osservazione al microscopio.

L'alfa-metil-coenzimaA-racemasi [AMACR], risulta iperespressa nel carcinoma della prostata o in suoi precursori come l'HGPIN [97, 98], oltre che in altri tessuti normali, come il fegato, il rene e, con intensità minore, le ghiandole salivari [Luo], o anche in altre neoplasie come carcinomi uroteliali della vescica [99]. In diverse casistiche, l'adenocarcinoma prostatico e l'HGPIN sono risultati positivi alla reazione immunoistochimica con anticorpo AMACR/p504s, con una frequenza compresa rispettivamente tra il 71% e il 94% [99,100, 101, 102], e il 77% e il 96% [100, 102]. Inoltre anche strutture ghiandolari benigne sono risultate positive con una frequenza compresa tra il 7% e il 15,9%, seppure con intensità e distribuzione diverse rispetto ai focolai neoplastici [100, 102]. Questi dati consigliano quindi l'uso dell'anticorpo AMACR/p504s, sempre in combinazione con altri anticorpi specifici per le cellule basali delle ghiandole prostatiche [16, 18, 103].

5.6.5. La prostatectomia radicale

La valutazione anatomico-patologica della prostatectomia radicale ha l'obiettivo di fornire tre principali parametri morfologici: lo stadio patologico della neoplasia [quindi se è localizzata alla prostata o se si estende oltre la prostata nei tessuti molli circostanti, se infila le vescichette seminali, se ha dato origine a metastasi linfonodali]; se essa interessa i margini chirurgici, e uno score di Gleason accurato, basato sulla valutazione di una adeguata quantità di tessuto neoplastico.

A tale scopo è necessario che il pezzo chirurgico venga inviato al patologo intatto, senza incisioni e tagli che potrebbero rendere problematica la successiva valutazione anatomico-patologica.

Processazione RP

5.6.5.1. Descrizione

La valutazione del pezzo operatorio deve comprendere il peso e le dimensioni dell'organo. Per la successiva valutazione dello stato dei margini, è indispensabile poi procedere alla inchiostrazione della superficie dell'organo, mediante inchiostro di china; per evitare la sua dispersione, deve essere eseguita anche una fissazione del colorante mediante applicazione di soluzione di Bouin o acido acetico. Considerando la generale scarsa quantità di tessuto periprostatico e la sua delicatezza, è opportuno maneggiare con estrema cura il pezzo operatorio, per evitare artefatti e false interpretazioni alla valutazione al microscopio dei preparati istologici.

Il pezzo operatorio deve essere opportunamente fissato, mediante immersione in una adeguata quantità di formalina, per almeno 24 ore [110]. Per facilitare la fissazione dei tessuti anche in profondità, viene anche consigliato di iniettare formalina mediante

una siringa all'interno dell'organo [109]

5.6.5.2. Campionamento

L'accurato esame anatomico-patologico della prostatectomia radicale è cruciale per la valutazione prognostica e per la scelta di eventuali trattamenti adiuvanti. Una delle maggiori difficoltà per il patologo deriva dal fatto che solo in una minoranza dei casi (dal 26% al 40%), l'area neoplastica è riconoscibile all'esame macroscopico del tessuto prostatico [104, 105], e ciò non permette un campionamento mirato della neoplasia. Da tale situazione derivano tutte le problematiche legate alla modalità di campionamento, prime fra tutte la contrapposizione tra il "whole-mounting" e la processazione routinaria, e, ancora più importante, tra il campionamento totale e quello parziale della prostatectomia.

E' accettato che l'utilizzo della tecnica del whole-mounting non comporti una maggiore accuratezza nella stadiazione della neoplasia, rispetto a metodiche di campionamento che tengano conto dei vincoli dimensionali legati alla processazione routinaria dei prelievi [106, 107, 108, 109, 110].

Quello che sembra influire significativamente sul pTNM, sulla valutazione dello stato dei margini e sullo score di Gleason è invece la scelta della tecnica di campionamento totale o parziale dell'organo, anche se a questo riguardo occorre ricordare che anche in caso di campionamento completo, la quantità di tessuto esaminata dal patologo al microscopio non rappresenta più dello 0,17% di tutto il tessuto prostatico [111].

Desai [112] ha confrontato i risultati di un protocollo di campionamento totale mediante sezioni di spessore di 2,2-2,3 millimetri, con quelli di una serie di prostatectomie radicali processate secondo metodiche non standardizzate, e ha dimostrato una significativa differenza nella frequenza di EPE [55,4% vs 34,1%] e di infiltrazione delle vescichette seminali (14,7% vs 7,1%).

Sehdev [104], in una casistica di 78 prostatectomie radicali effettuate per carcinomi T1c, ha evidenziato come l'utilizzo di modalità di campionamento parziale siano in grado di rilevare il 100% dei casi con margini positivi e il 96% delle neoplasie con EPE, rispetto al metodo di campionamento totale.

D'altra parte Hollenbeck [113] confrontando una casistica di 93 prostatectomie processate secondo la tecnica dell'inclusione totale e di 554 prostatectomie processate secondo un protocollo di campionamento parziale, non ha evidenziato differenze significative nello stadio patologico, nello stato dei margini di resezione e nello score di Gleason. Risultati analoghi sono stati ottenuti da Grossfeld [114], utilizzando dati ottenuti dal database osservazionale CaPSURE, su 295 prostatectomie radicali trattate con campionamento totale e 692 con campionamento parziale.

In ogni caso è raccomandato che le porzioni apicali e basali [collo vescicale] della prostatectomia siano prelevate e incluse in toto, così come dovrebbe essere prelevata con cura la zona di inserzione delle vescichette seminali nella ghiandola prostatica, considerando la frequenza di invasione delle vescichette seminali attraverso i tessuti periprostatici proprio in questa sede [107, 108]. Nel caso di campionamento parziale dell'organo, soprattutto quando all'esame macroscopico non sia individuabile l'area neoplastica, è inoltre raccomandato l'utilizzo sistematico di un protocollo riproducibile, che permetta anche la conservazione del tessuto residuo e il suo corretto orientamento, se dovessero rendersi necessari prelievi supplementari [106, 108, 110]

Refertazione RP

5.6.5.3. Estensione extraprostatica

L'estensione extraprostatica [EPE], è rappresentata dalla presenza di neoplasia oltre i confini della prostata, nei tessuti molli circostanti. Questo termine sostituisce tutti gli altri utilizzati in passato, come invasione, perforazione o penetrazione capsulare, che potevano risultare ambigui nella interpretazione del referto anatomico-patologico [107, 119, 110].

Questa condizione identifica lo stadio patologico pT3a nel sistema di stadiazione TNM del carcinoma prostatico. La sua frequenza varia nelle diverse casistiche dal 20% al 49,1% [120, 121, 122, 123, 124, 125, 126], con una costante tendenza alla diminuzione nel corso degli anni [127].

Anche in assenza di infiltrazione del grasso periprostatico l'infiltrazione neoplastica perineurale nei grandi fasci nervosi extraprostatici viene considerata EPE [21]. La mancanza di una struttura capsulare ben definita rende talora problematica la valutazione soprattutto in corrispondenza della parete anteriore, dove la quantità di tessuto periprostatico è minimo, o quando la neoplasia induce una reazione desmoplastica: in tali casi la tecnica consigliata è di valutare a piccolo ingrandimento la presenza di eventuali distorsioni del regolare contorno del tessuto prostatico [108, 110].

5.6.5.4. Infiltrazione delle vescicole seminali

L'infiltrazione delle vescichette seminali è definita come la presenza di neoplasia nello spessore della loro parete muscolare. Nel sistema corrente di stadiazione patologica pTNM questa condizione è codificata come pT3b; essa viene identificata, in assenza di metastasi linfonodale, con una frequenza variabile dal 3,1% all'11,7% [115, 116, 117, 118].

Sono state descritte diverse modalità di estensione della neoplasia dalla prostata alle vescichette seminali; più frequentemente il passaggio avviene attraverso una prima fase di EPE a cui fa seguito l'infiltrazione dall'esterno della parete delle vescichette seminali, o in alternativa lungo la parete dei dotti eiaculatori [in questo caso senza necessità di estensione extraprostatica] [110].

Nella valutazione anatomico-patologica, solo la porzione extraprostatica delle VS deve essere presa in considerazione, in quanto la parte intraprostatica è costituita dai dotti eiaculatori [108].

5.6.5.5. Stato dei margini di resezione

L'inchiostrazione della superficie dell'organo, come già descritto nel paragrafo relativo al campionamento della prostata, è la premessa indispensabile per poter definire lo stato dei margini di resezione chirurgica quando si osservano al microscopio i preparati istologici: il margine viene considerato positivo quando la neoplasia giunge in contatto con il margine inchiostrato [106, 119, 108, 110]. In tutti gli altri casi, il margine deve

essere considerato negativo, a prescindere dalla distanza della neoplasia da esso [128].

Talora la positività del margine di resezione può avere un'origine iatrogena, come nel caso della c.d. "incisione prostatica", quando il chirurgo effettua la resezione all'interno della prostata, invece che su un piano esterno all'organo.

Nell'evenienza di margine positivo in corrispondenza dell'incisione capsulare, non è quindi possibile valutare l'eventuale presenza di EPE, tanto è vero che, in assenza di altri margini di resezione positivi o di evidenza in altre sedi di EPE, la stadiazione patologica dovrebbe essere pT2+ o pT2x [108, 110].

Altra possibile causa di positività dei margini è l'estensione extraprostatica della neoplasia; la stretta vicinanza di altre strutture anatomiche impedisce in questi casi al chirurgo di rimuovere sufficienti quantità di tessuto periprostatico in modo tale da garantire la radicalità dell'intervento.

La frequenza di positività dei margini di resezione alla prostatectomia radicale è significativamente diminuita negli anni, passando in diverse casistiche dal 40% al 10% [127] e dal 31,7% all'11% [129]; lo stesso andamento è evidenziabile anche per il fenomeno della incisione capsulare con una frequenza compresa tra il 2,3% e il 17,7% [130, 131, 132].

L'apice e le porzioni posteriori e postero-laterali sono quelle più frequentemente interessate [133, 134, 135, 136].

Il patologo può utilizzare il codice di classificazione "R" per riportare nel referto, nell'ambito del sistema pTNM, lo stato dei margini di resezione chirurgica [137]. Questo codice in origine identificava la presenza di malattia residua dopo intervento terapeutico, secondo le seguenti definizioni:

- RX La presenza di neoplasia residua non può essere valutata
- R0 Assenza di neoplasia residua
- R1 Residuo microscopico di neoplasia
- R2 Residuo macroscopico di neoplasia

Per analogia il patologo può riportare lo stato dei margini di resezione con l'appropriato codice [21].

5.6.5.6. Score di Gleason

Lo score di Gleason è ritenuto uno dei più significativi fattori prognostici dell'adenocarcinoma della prostata [108, 21].

Modifiche e chiarimenti sulle modalità di refertazione dello score di Gleason nelle prostatectomie radicali sono state recentemente introdotte [20], in particolare riguardo la presenza di un pattern terziario e di un adenocarcinoma composto da più noduli distinti.

Nel primo caso, contrariamente a quanto definito per le agobiopsie prostatiche, la presenza di una terza componente minoritaria di alto grado non deve essere inclusa nello score; essa può tuttavia essere riportata come commento nel referto.

Quando la neoplasia è composta da noduli multipli distinti, l'indicazione è di assegnare lo score di Gleason al nodulo dominante, per evitare che la semplice media matematica dei vari score comporti una sottograduazione della neoplasia.

Tra il panel di esperti non è stato invece raggiunto il consenso rispetto alla presenza

in quantità limitata [inferiore al 5%] di un pattern secondario di grado maggiore rispetto al primario: in questo caso è lasciata la possibilità di includerlo nello score o in alternativa di ricavare lo score raddoppiando il pattern primario, segnalando nel referto la presenza di questa minima componente a più alto grado.

5.6.5.7. Volume tumorale

Il valore del volume neoplastico come fattore prognostico indipendente nella prostatectomia è controverso.

Non esistono inoltre metodi standardizzati per la sua valutazione, e quelli che applicano tecniche di tipo quantitativo con ausilio di supporti informatici non sono evidentemente applicabili alla diagnostica routinaria.

Panel di esperti [108, 138] e recenti linee guida [21] suggeriscono comunque che almeno una stima grossolana dell'estensione della neoplasia sia fornita dal patologo nel referto diagnostico, ad esempio come percentuale del tessuto interessato dalla neoplasia [139].

5.6.5.8. Invasione vascolare

L'invasione vascolare [linfatica o venosa], rappresenta un chiaro segno morfologico di malignità.

La sua frequenza in corso di carcinoma della prostata, varia tra il 5% e il 46%, e si associa generalmente a neoplasie di grado e stadio avanzati [140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148].

E' stato in passato classificato di categoria III sia dal Collegio dei Patologi Americani che dal WHO, cioè tra i fattori prognostici di incerto significato, per l'assenza di convincenti evidenze scientifiche [61].

Attualmente viene raccomandato dal Collegio dei Patologi Americani di riportare la presenza di invasione vascolare nel referto della prostatectomia radicale [21]

5.6.5.9. Linfonodi

La corretta stadiazione della neoplasia prostatica implica ovviamente anche l'accurata valutazione dei linfonodi asportati dall'urologo contestualmente alla prostatectomia.

Tutti i linfonodi devono essere campionati per il successivo esame istologico, a prescindere dalle loro dimensioni, in quanto tale caratteristica non correla con la presenza di metastasi [149].

Nel caso di evidenza macroscopica di metastasi è possibile un campionamento parziale dei linfonodi interessati, con lo scopo di documentare la metastasi ed eventualmente l'estensione extranodale. Quelli senza evidenza macroscopica di metastasi dovrebbero essere interamente campionati: quelli di maggiori dimensioni con prelievi di 3-4 millimetri lungo l'asse longitudinale o quello trasverso, mentre quelli di piccole dimensioni vanno lasciati integri [150]. E' consigliato inoltre campionare per il successivo esame istologico anche il tessuto adiposo della linfadenectomia, in quanto potrebbe contenere piccoli linfonodi metastatici (137), eventualmente questa procedura

potrebbe essere limitata ai casi con score di Gleason agobiottico ≥ 7 [108].

La frequenza delle metastasi linfonodale viene descritta in diminuzione, passando in alcune casistiche [151, 152], da circa il 30% a valori intorno al 6%, considerando il periodo che va dagli inizi degli anni 80 alla fine degli anni 90.

In base alla modalità di esecuzione della linfoadenectomia, la frequenza di metastasi varia dall'1,7% al 9,3% [153, 154, 155], fino a valori del 24-26% in caso di linfoadenectomia estesa [156, 157].

La presenza di metastasi linfonodali correla con la probabilità di sopravvivenza causa specifica [153] in particolare quando il numero di linfonodi interessati è superiore a 1 [155, 158, 159, 160], mentre la presenza di estensione ai tessuti perilinfonodali non è predittiva di insorgenza di metastasi o di morte per malattia [152].

La tecnica di riferimento per la valutazione anatomico-patologica dello stato linfonodale rimane quella standard della istologia routinaria [110], che può essere migliorata dalla esecuzione di sezioni a diversi livelli di profondità, distanziati di circa 2 millimetri [161, 162, 163].

L'utilizzo aggiuntivo della immunohistochimica in casi negativi alla microscopia ottica ha evidenziato la presenza di metastasi linfonodali in percentuali comprese tra il 2,6% e il 5,9% [161, 162, 163, 164], considerando esclusivamente i casi in cui la metastasi era veramente "occulta", cioè non presente nei vetrini colorati con Ematossilina-Eosina. Nella quasi totalità dei casi, si trattava di micrometastasi, cioè aggregati di cellule neoplastiche di dimensioni comprese tra 0,2 e 2 millimetri.

Oltre a tecniche di immunohistochimica, sono state utilizzate anche metodiche "molecolari", come ad esempio la RT-PCR, che ha incrementato la percentuale di pazienti con linfonodi positivi, rispetto a tecniche istologiche routinarie e immunohistochimiche, del 2,9% [3 pazienti su 102] [162] e dell'11,8% [4 pazienti su 34] [165].

L'utilizzo di tali metodiche ha quindi posto il problema della stadiazione patologica di tali lesioni; secondo il TNM le micrometastasi vanno stadiate come pN1.

Cellule tumorali isolate [ITCs: cellule singole o piccoli aggregati di cellule non superiori a 0,2 millimetri nella dimensione massima], identificate su sezione istologica routinaria, mediante immunohistochimica o mediante tecniche non morfologiche [PCR, citometria a flusso, analisi del DNA, ecc], devono essere classificate come pN0, con specifiche note [21]:

- pN0: assenza di metastasi linfonodali alla valutazione istologica; non eseguite procedure per ITCs
- pN0(i-): assenza di metastasi linfonodali alla valutazione istologica: negativa per ITCs con l'immunohistochimica.
- pN0(i+): assenza di metastasi linfonodali alla valutazione istologica: positiva per ITCs con l'immunohistochimica.
- pN0(mol-): assenza di metastasi linfonodali alla valutazione istologica; negatività per ITCs con tecniche molecolari.
- pN0(mol+): assenza di metastasi linfonodali alla valutazione istologica; positività per ITCs con tecniche molecolari.

5.6.5.10. Utilizzo dell'esame intraoperatorio

Storicamente l'esame intraoperatorio in corso di prostatectomia radicale è utilizzato

per la valutazione dello stato dei margini di resezione chirurgica o per evidenziare la presenza di eventuali metastasi linfonodali.

Ovviamente entrambe le situazioni hanno un razionale quando la risposta del patologo comporti modifiche al tipo di intervento in atto.

Per quanto riguarda la valutazione intraoperatoria dei margini di resezione chirurgica, generalmente benché l'accuratezza diagnostica e la specificità siano elevate, la sensibilità rimane piuttosto bassa, [166, 167, 168, 169] con punte del 70% esclusivamente nella valutazione del margine apicale [169]. Inoltre, anche in caso di negatività del prelievo esaminato in intraoperatoria, è sempre possibile che il margine chirurgico risulti poi positivo all'esame istologico definitivo, in corrispondenza di un'altra sede topografica [170, 171].

La valutazione intraoperatoria dei linfonodi in corso di prostatectomia radicale, è resa ulteriormente problematica dalla particolare morfologia dei linfonodi pelvici, che in genere sono conglomerati di grandi dimensioni, caratterizzati dalla presenza di abbondante componente adiposa; tale caratteristica spesso non consente di ottenere sezioni rappresentative e di buona qualità all'esame intraoperatorio, condizionando quindi l'accuratezza diagnostica di tale procedura [110]. In letteratura, la percentuale di falsi negativi varia dal 40% al 70%, con una sensibilità compresa tra il 30% e il 70% [172, 173, 174].

5.6.6. Sintesi e raccomandazioni

Esiste una correlazione tra lunghezza del frustolo agobiottico e detection rate del carcinoma prostatico	IV
La quantità del tessuto neoplastico nei frustoli agobiottici correla con stadio patologico, stato dei margini di resezione, volume della neoplasia, metastasi linfonodali e prognosi	IV
L'identificazione dei frustoli per lato e per sede può indirizzare la pianificazione del trattamento terapeutico	VI
La tecnica "sandwich" dell'invio dei campioni migliora la qualità del preparato istologico	III
L'inclusione di agobiopsia effettuata con sezioni istologiche a tre diversi livelli e allestimento di tre vetrini, utilizzando il primo e il terzo per la colorazione routinaria, e conservando quello intermedio per l'eventuale effettuazione di colorazioni immunistochemiche di supporto migliora l'accuratezza diagnostica	VI
La neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIIN) si correla ad un maggiore riscontro di carcinoma prostatico alle rebiopsia	V
La presenza di lesioni ghiandolari atipiche (ASAP) è sospetta ma non diagnostica per adenocarcinoma	V
Il Gleason score si correla bene con la prognosi dei pazienti	IV
Il Gleason terziario si correla significativamente con stadio e grado patologico	V

	La correlazione tra presenza di infiltrazione perineurale nei frustoli agobiottici e prognosi è incerta	VI
	Le porzioni apicali e basali e la zona di inserzione delle vescicole seminali nella prostata sono le più frequenti vie di diffusione extraghiandolare della neoplasia	VI
	Solo in una minoranza dei casi l'area neoplastica è riconoscibile all'esame macroscopico della prostatectomia impedendo un campionamento preciso del volume della neoplasia	III
	Il tessuto adiposo perilinfatico può contenere piccoli linfonodi metastatici non rilevabili macroscopicamente	VI
A	I frustoli agobiottici dovrebbero essere di almeno di 10 millimetri di lunghezza	
A	I frammenti dovrebbero essere identificati per lato e per sede	
A	Per l'invio dei campioni dovrebbe essere utilizzata la tecnica "sandwich"	
A	Per ogni inclusione di agobiopsia dovrebbero essere effettuate sezioni istologiche a tre diversi livelli con l'allestimento di tre vetrini, utilizzando il primo e il terzo per la colorazione routinaria, e conservando quello intermedio per l'eventuale effettuazione di colorazioni immunoistochimiche di supporto	
A	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere segnalata la presenza di neoplasia prostatica intraepiteliale di alto grado (HGPIN)	
A	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere segnalata la presenza di lesioni ghiandolari atipiche, sospette ma non diagnostiche per adenocarcinoma (ASAP)	
A	Nella diagnosi di adenocarcinoma deve essere esplicitato il sistema di gradazione di Gleason	
B	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere esplicitato il Gleason terziario	
A	Nel referto istopatologico di agobiopsie prostatiche dovrebbe essere riportata la quantità del tessuto neoplastico	
C	In caso di adenocarcinoma, dovrebbe essere segnalata nel referto la presenza di infiltrazione perineurale	
A	E' raccomandato che le porzioni apicali e basali e la zona di inserzione delle vescicole seminali nella prostata siano prelevate e incluse in toto, nel campionamento della prostatectomia	
A	È raccomandato l'utilizzo sistematico di un protocollo riproducibile, che permetta la conservazione del tessuto residuo al primo campionamento e il suo corretto orientamento, se dovessero rendersi necessari prelievi supplementari	
B	Nei casi con score di Gleason agobiottico ≥ 7 è consigliato anche il campionamento del tessuto adiposo perilinfonodale	

5.6.7. Bibliografia

1. Descazeaud A, Rubin MA, Allory Y, Burchardt M, Salomon L, Chopin D, Abbou C, de la Taille A. What information are urologists extracting from prostate needle biopsy reports and what do they need for clinical management of prostate cancer? *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):911-5. Epub 2005 Aug 9
2. Rubin MA, Bismar TA, Curtis S, Montie JE. Prostate needle biopsy reporting: how are the surgical members of the Society of Urologic Oncology using pathology reports to guide treatment of prostate cancer patients? *Am J Surg Pathol.* 2004 Jul;28(7):946-52
3. De Matteis A, Bollito E, Galosi AB, Gardiman M, Montironi R, Sentinelli S; Gruppo Italiano di Uro-Patologia. [Prostate biopsy: characteristics of the histological sample] *Arch Ital Urol Androl.* 2005 Sep;77(3 Suppl 1):28-32
4. van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, Pihl CG, Neetens I, Martikainen P, Di Lollo S, Bubendorf L, Hoedemaeker RF; Members of the pathology committee of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol.* 2003 May;56(5):336-40
5. Iczkowski KA, Casella G, Seppala RJ, Jones GL, Mishler BA, Qian J, Bostwick DG. Needle core length in sextant biopsy influences prostate cancer detection rate. *Urology.* 2002 May;59(5):698-703
6. Tombal B, Tajeddine N, Cosyns JP, Feyaerts A, Opsomer R, Wese FX, Van Cangh PJ. Does site-specific labelling and individual processing of sextant biopsies improve the accuracy of prostate biopsy in predicting pathological stage in patients with T1c prostate cancer? *BJU Int.* 2002 Apr;89(6):543-8
7. Rogatsch H, Mairinger T, Horninger W, Gschwendtner A, Bartsch G, Mikuz G. Optimized preembedding method improves the histologic yield of prostatic core needle biopsies. *Prostate.* 2000 Feb 1;42(2):124-9
8. Rogatsch H, Moser P, Volgger H, Horninger W, Bartsch G, Mikuz G, Mairinger T. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol.* 2000 Sep;31(9):1102-7
9. Kao J, Upton M, Zhang P, Rosen S. Individual prostate biopsy core embedding facilitates maximal tissue representation. *J Urol.* 2002 Aug;168(2):496-9
10. Gupta C, Ren JZ, Wojno KJ. Individual submission and embedding of prostate biopsies decreases rates of equivocal pathology reports. *Urology.* 2004 Jan;63(1):83-6
11. Biedrzycki O, Varma M, Berney DM. Variations in the processing of prostatic needle cores in the UK; what is safe? *J Clin Pathol.* 2003 May;56(5):341-3
12. Egevad L, Allsbrook WC Jr, Epstein JI. Current practice of diagnosis and reporting of prostate cancer on needle biopsy among genitourinary pathologists. *Hum Pathol.* 2006 Mar;37(3):292-7
13. Lane RB Jr, Lane CG, Mangold KA, Johnson MH, Allsbrook WC Jr. Needle biopsies of the prostate: what constitutes adequate histologic sampling? *Arch Pathol Lab Med.* 1998 Sep;122(9):833-5
14. Reyes AO, Humphrey PA. Diagnostic effect of complete histologic sampling of prostate needle biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1998 Apr;109(4):416-22

15. Brat DJ, Wills ML, Lecksell KL, Epstein JI. How often are diagnostic features missed with less extensive histologic sampling of prostate needle biopsy specimens? *Am J Surg Pathol.* 1999 Mar;23(3):257-62
16. Boccon-Gibod L, van der Kwast TH, Montironi R, Boccon-Gibod L, Bono A; European Society of uropathology; European Society of Pathology Uropathology Working Group. Handling and pathology reporting of prostate biopsies. *Eur Urol.* 2004 Aug;46(2):177-81
17. Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl.* 2005 May;(216):20-33
18. Montironi R, Vela Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono AV. Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. *Virchows Arch.* 2006 Jul;449(1):1-13
19. Lopez-Beltran A, Mikuz G, Luque RJ, Mazzucchelli R, Montironi R. Current practice of Gleason grading of prostate carcinoma. *Virchows Arch.* 2006 Feb;448(2):111-8
20. Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2005 Sep;29(9):1228-42
21. Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, Renshaw AA, Wheeler TM; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med.* 2006 Jul;130(7):936-46
22. Zhou M, Hayasaka S, Taylor JM, Shah R, Proverbs-Singh T, Manley S, Rubin MA. Lack of association of prostate carcinoma nuclear grading with prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2193-7
23. Lilleby W, Torlakovic G, Torlakovic E, Skovlund E, Fossa SD. Prognostic significance of histologic grading in patients with prostate carcinoma who are assessed by the Gleason and World Health Organization grading systems in needle biopsies obtained prior to radiotherapy. *Cancer.* 2001 Jul 15;92(2):311-9
24. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Prognostic value of the Gleason score in prostate cancer. *BJU Int.* 2002 Apr;89(6):538-42
25. Andren O, Fall K, Franzen L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1337-40
26. Green GA, Hanlon AL, Al-Saleem T, Hanks GE. A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. *Cancer.* 1998 Sep 1;83(5):971-6
27. Makarov DV, Sanderson H, Partin AW, Epstein JI. Gleason score 7 prostate cancer on needle biopsy: is the prognostic difference in Gleason scores 4 + 3 and 3 + 4 independent of the number of involved cores? *J Urol.* 2002 Jun;167(6):2440-2
28. Pan CC, Potter SR, Partin AW, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason patterns of higher grade in radical prostatectomy specimens: a proposal to modify the Gleason grading system. *Am J Surg Pathol.* 2000 Apr;24(4):563-9

29. Mosse CA, Magi-Galluzzi C, Tsuzuki T, Epstein JI. The prognostic significance of tertiary Gleason pattern 5 in radical prostatectomy specimens. *Am J Surg Pathol.* 2004 Mar;28(3):394-8
30. Egevad L, Granfors T, Karlberg L, Bergh A, Stattin P. Percent Gleason grade 4/5 as prognostic factor in prostate cancer diagnosed at transurethral resection. *J Urol.* 2002 Aug;168(2):509-13
31. Hattab EM, Koch MO, Eble JN, Lin H, Cheng L. Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol.* 2006 May;175(5):1695-9
32. Cam K, Yucel S, Turkeri L, Akdas A. Accuracy of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: histopathological correlation to matched prostatectomy specimens. *Int J Urol.* 2002 May;9(5):257-60
33. Koksall IT, Ozcan F, Kadioglu TC, Esen T, Kilicaslan I, Tunc M. Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2000 Jun;37(6):670-4
34. Djavan B, Kadesky K, Klopukh B, Marberger M, Roehrborn CG. Gleason scores from prostate biopsies obtained with 18-gauge biopsy needles poorly predict Gleason scores of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 1998;33(3):261-70
35. Lattouf JB, Saad F. Gleason score on biopsy: is it reliable for predicting the final grade on pathology? *BJU Int.* 2002 Nov;90(7):694-8
36. Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol.* 2000 Dec;24(12):1634-40
37. Che M, Sakr W, Grignon D. Pathologic features the urologist should expect on a prostate biopsy. *Urol Oncol.* 2003 Mar-Apr;21(2):153-61
38. Kunz GM Jr, Epstein JI. Should each core with prostate cancer be assigned a separate gleason score? *Hum Pathol.* 2003 Sep;34(9):911-4
39. Poulos CK, Daggy JK, Cheng L. Preoperative prediction of Gleason grade in radical prostatectomy specimens: the influence of different Gleason grades from multiple positive biopsy sites. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18(2):228-34
40. Wills ML, Sauvageot J, Partin AW, Gurganus R, Epstein JI. Ability of sextant biopsies to predict radical prostatectomy stage. *Urology.* 1998 May;51(5):759-64
41. Sebo TJ, Bock BJ, Chevillie 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 Jan;163(1):174-8
42. Rubin MA, Bassily N, Sanda M, Montie J, Strawderman MS, Wojno K. Relationship and significance of greatest percentage of tumor and perineural invasion on needle biopsy in prostatic adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2000 Feb;24(2):183-9
43. Freedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, Presti JC Jr; The SEARCH Database Study Group. Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is significant independent predictor of prostate specific antigen recurrence following radical prostatectomy: results from SEARCH database. *J Urol.* 2003 Jun;169(6):2136-41
44. Bismar TA, Lewis JS Jr, Vollmer RT, Humphrey PA. Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg Pathol.* 2003 Apr;27(4):432-40

45. Antunes AA, Srougi M, Dall'Oglio MF, Crippa A, Campagnari JC, Leite KR. The percentage of positive biopsy cores as a predictor of disease recurrence in patients with prostate cancer treated with radical prostatectomy. *BJU Int*. 2005 Dec;96(9):1258-63
46. Gao X, Mohideen N, Flanigan RC, Waters WB, Wojcik EM, Leman CR. The extent of biopsy involvement as an independent predictor of extraprostatic extension and surgical margin status in low risk prostate cancer: implications for treatment selection. *J Urol*. 2000 Dec;164(6):1982-6
47. Ravery V, Chastang C, Toublanc M, Boccon-Gibod L, Delmas V, Boccon-Gibod L. Percentage of cancer on biopsy cores accurately predicts extracapsular extension and biochemical relapse after radical prostatectomy for T1-T2 prostate cancer. *Eur Urol*. 2000 Apr;37(4):449-55
48. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neill GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8):1884-93
49. Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol*. 2002 May;167(5):2032-5
50. Leite KR, Srougi M, Bevilacqua RG, Dall'Oglio M, Andreoni C, Kaufmann JR, Nesrallah L, Nesrallah A, Camara-Lopes LH. Quantification of tumor extension in prostate biopsies - importance in the identification of confined tumors. *Int Braz J Urol*. 2003 Nov-Dec;29(6):497-501
51. Dall'Oglio MF, Sant'Anna AC, Antunes AA, Nesrallah LJ, Leite KR, Srougi M. Analysis of risk factors of involvement of seminal vesicles in patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *Int Braz J Urol*. 2004 Nov-Dec;30(6):472-8
52. Algaba F, Arce Y, Oliver A, Barandica C, Santaularia JM, Montanes R. Prognostic parameters other than Gleason score for the daily evaluation of prostate cancer in needle biopsy. *Eur Urol*. 2005 Oct;48(4):566-71
53. Noguchi M, Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM. Relationship between systematic biopsies and histological features of 222 radical prostatectomy specimens: lack of prediction of tumor significance for men with nonpalpable prostate cancer. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):104-9
54. Lewis JS Jr, Vollmer RT, Humphrey PA. Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumor volume in a screening population. *Am J Clin Pathol*. 2002 Sep;118(3):442-50
55. Conrad S, Graefen M, Pichlmeier U, Henke RP, Erbersdobler A, Hammerer PG, Huland H. Prospective validation of an algorithm with systematic sextant biopsy to predict pelvic lymph node metastasis in patients with clinically localized prostatic carcinoma. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):521-5
56. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Fondurulia J, Chen MH, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Wein A, Richie JP. Clinical utility of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(6):1164-72

57. D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, Hurwitz M, Beard C, Loffredo M, Chen MH. Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease. *J Clin Oncol.* 2004 Sep 15;22(18):3726-32
58. Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Martinez AA. Percentage of positive biopsy cores as predictor of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol.* 2002 Nov;168(5):1994-9
59. Koh H, Kattan MW, Scardino PT, Suyama K, Maru N, Slawin K, Wheeler TM, Ohori M. A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol.* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1203-8
60. Naya Y, Slaton JW, Troncoso P, Okihara K, Babaian RJ. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol.* 2004 Mar;171(3):1093-7
61. Bostwick DG, Foster CS. Predictive factors in prostate cancer: current concepts from the 1999 College of American Pathologists Conference on Solid Tumor Prognostic Factors and the 1999 World Health Organization Second International Consultation on Prostate Cancer. *Semin Urol Oncol.* 1999 Nov;17(4):222-72
62. de la Taille A, Katz A, Bagiella E, Olsson CA, O'Toole KM, Rubin MA. Perineural invasion on prostate needle biopsy: an independent predictor of final pathologic stage. *Urology.* 1999 Dec;54(6):1039-43
63. Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA. Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol.* 1999 Feb;111(2):223-8
64. Cannon GM Jr, Pound CR, Landsittel DP, Bastacky SI, Dhir R, Becich MJ, Nelson JB. Perineural invasion in prostate cancer biopsies is not associated with higher rates of positive surgical margins. *Prostate.* 2005 Jun 1;63(4):336-40
65. Sebo TJ, Chevillat JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H. Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy and proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer.* 2001 Jun 1;91(11):2196-204
66. Beard CJ, Chen MH, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Hurwitz M, D'Amico AV. Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jan 1;58(1):19-24
67. O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW. Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology.* 2002 Jan;59(1):85-90
68. Weight CJ, Ciezki JP, Reddy CA, Zhou M, Klein EA. Perineural invasion on prostate needle biopsy does not predict biochemical failure following brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 16
69. Bostwick DG, Qian J. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Mod Pathol.* 2004 Mar;17(3):360-79
70. Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and

- atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol*. 2005 Jan;173(1):70-2
71. Abdel-Khalek M, El-Baz M, Ibrahiem el-H. Predictors of prostate cancer on extended biopsy in patients with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia: a multivariate analysis model. *BJU Int*. 2004 Sep;94(4):528-33
 72. Roscigno M, Scattoni V, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorsi F, Rigatti P. Monofocal and plurifocal high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended prostate biopsies: factors predicting cancer detection on extended repeat biopsy. *Urology*. 2004 Jun;63(6):1105-10
 73. Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):866-70
 74. Naya Y, Ayala AG, Tamboli P, Babaian RJ. Can the number of cores with high-grade prostate intraepithelial neoplasia predict cancer in men who undergo repeat biopsy? *Urology*. 2004 Mar;63(3):503-8
 75. Kobayashi T, Nishizawa K, Watanabe J, Ogura K, Mitsumori K, Ide Y. Effects of sextant transrectal prostate biopsy plus additional far lateral cores in improving cancer detection rates in men with large prostate glands. *Int J Urol*. 2004 Jun;11(6):392-6
 76. Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology*. 2005 Mar;65(3):538-42
 77. Schlesinger C, Bostwick DG, Iczkowski KA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation: predictive value for cancer in current practice. *Am J Surg Pathol*. 2005 Sep;29(9):1201-7
 78. Herawi M, Kahane H, Cavallo C, Epstein JI. Risk of prostate cancer on first re-biopsy within 1 year following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia is related to the number of cores sampled *J Urol*. 2006 Jan;175(1):121-4
 79. Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol*. 2004 May;28(5):629-33
 80. O'dowd GJ, Miller MC, Orozco R, Veltri RW. Analysis of repeated biopsy results within 1 year after a noncancer diagnosis. *Urology*. 2000 Apr;55(4):553-9
 81. Kronz JD, Allan CH, Shaikh AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2001 Aug;25(8):1079-85
 82. Park S, Shinohara K, Grossfeld GD, Carroll PR. Prostate cancer detection in men with prior high grade prostatic intraepithelial neoplasia or atypical prostate biopsy. *J Urol*. 2001 May;165(5):1409-14
 83. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):820-34
 84. Halushka MK, Kahane H, Epstein JI. Negative 34betaE12 staining in a small focus of atypical glands on prostate needle biopsy: a follow-up study of 332 cases. *Hum Pathol*. 2004 Jan;35(1):43-6

85. Zhou M, Aydin H, Kanane H, Epstein JI. How often does alpha-methylacyl-CoA-racemase contribute to resolving an atypical diagnosis on prostate needle biopsy beyond that provided by basal cell markers? *Am J Surg Pathol*. 2004 Feb;28(2):239-43
86. Fadare O, Wang S, Mariappan MR. Practice patterns of clinicians following isolated diagnoses of atypical small acinar proliferation on prostate biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 May;128(5):557-60
87. Hoedemaeker RF, Kranse R, Rietbergen JB, Kruger AE, Schroder FH, van der Kwast TH. Evaluation of prostate needle biopsies in a population-based screening study: the impact of borderline lesions. *Cancer*. 1999 Jan 1;85(1):145-52
88. Postma R, Roobol M, Schroder FH, van der Kwast TH. Lesions predictive for prostate cancer in a screened population: first and second screening round findings. *Prostate*. 2004 Nov 1;61(3):260-6
89. Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med*. 1999 Aug;123(8):687-92
90. Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Briganti A, Fantini GV, Bertini R, Salonia A, Montorsi F, Rigatti P. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology*. 2005 Nov;66(5):1043-7
91. Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, Chang SS, Smith JA Jr, Wells N, Oppenheimer JR, Shappell SB. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol*. 2006 Mar;175(3 Pt 1):929-33
92. Iczkowski KA, Chen HM, Yang XJ, Beach RA. Prostate cancer diagnosed after initial biopsy with atypical small acinar proliferation suspicious for malignancy is similar to cancer found on initial biopsy. *Urology*. 2002 Nov;60(5):851-4
93. Vis AN, Hoedemaeker RF, Roobol M, Schroder FH, van der Kwast TH. The predictive value for prostate cancer of lesions that raise suspicion of concomitant carcinoma: an evaluation from a randomized, population-based study of screening for prostate cancer. *Cancer*. 2001 Aug 1;92(3):524-34
94. Montironi R, Scattoni V, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Bostwick DG, Montorsi F. Atypical Foci Suspicious but not Diagnostic of Malignancy in Prostate Needle Biopsies (Also Referred to as "Atypical Small Acinar Proliferation Suspicious for but not Diagnostic of Malignancy"). *Eur Urol*. 2006 Oct;50:666-674
95. Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Jun;130(6):835-43
96. Helpap B, Kollermann J, Oehler U. Limiting the diagnosis of atypical small glandular proliferations in needle biopsies of the prostate by the use of immunohistochemistry. *J Pathol*. 2001 Mar;193(3):350-3
97. Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2002 Sep;26(9):1161-8

98. Rubin MA, Zhou M, Dhanasekaran SM, Varambally S, Barrette TR, Sanda MG, Pienta KJ, Ghosh D, Chinnaiyan AM. alpha-Methylacyl coenzyme A racemase as a tissue biomarker for prostate cancer. *JAMA*. 2002 Apr 3;287(13):1662-70
99. Luo J, Zha S, Gage WR, Dunn TA, Hicks JL, Bennett CJ, Ewing CM, Platz EA, Ferdinandusse S, Wanders RJ, Trent JM, Isaacs WB, De Marzo AM. Alpha-methylacyl-CoA racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res*. 2002 Apr 15;62(8):2220-6
100. Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, Folpe AL, Yaziji H, Salles PG, Grignon DJ, Fanger GR, Amin MB. P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol*. 2002 Dec;26(12):1588-96
101. Kunju LP, Rubin MA, Chinnaiyan AM, Shah RB. Diagnostic usefulness of monoclonal antibody P504S in the workup of atypical prostatic glandular proliferations. *Am J Clin Pathol*. 2003 Nov;120(5):737-45
102. Jiang Z, Wu CL, Woda BA, Dresser K, Xu J, Fanger GR, Yang XJ. P504S/alpha-methylacyl-CoA racemase: a useful marker for diagnosis of small foci of prostatic carcinoma on needle biopsy. *Am J Surg Pathol*. 2002 Sep;26(9):1169-74
103. Hameed O, Sublett J, Humphrey PA. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol*. 2005 May;29(5):579-87
104. Zhou M, Epstein JI. The reporting of prostate cancer on needle biopsy: prognostic and therapeutic implications and the utility of diagnostic markers. *Pathology*. 2003 Dec;35(6):472-9
105. Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol*. 2001 May;32(5):494-9
106. Renshaw AA. Correlation of gross morphologic features with histologic features in radical prostatectomy specimens. *Am J Clin Pathol*. 1998 Jul;110(1):38-42
107. Sakr WA, Grignon DJ. Prostate. Practice parameters, pathologic staging, and handling radical prostatectomy specimens. *Urol Clin North Am*. 1999 Aug;26(3):453-63
108. Epstein JI. Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):567-94
109. Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl*. 2005 May;(216):34-63
110. Montironi R, Mazzucchelli R, Kwast T. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch*. 2003 Mar;442(3):211-7
111. Srigley JR. Key issues in handling and reporting radical prostatectomy specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2006 Mar;130(3):303-17
112. Mazzucchelli R, Montironi R, Prezioso D, Bono AV, Ferrari P, Manganelli A, Morelli P, De Vito ML, Santinelli A, Diamanti L, Lotti T, Polito M; Takeda Italian TAP Study Group. Surgical pathology examination of radical prostatectomy

- specimens. Updated protocol based on the Italian TAP study. *Anticancer Res.* 2001 Sep-Oct;21(5):3599-607
113. Desai A, Wu H, Sun L, Sesterhenn IA, Mostofi FK, McLeod D, Amling C, Kusuda L, Lance R, Herring J, Foley J, Baldwin D, Bishoff JT, Soderdahl D, Moul JW. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(3):212-8
 114. Hollenbeck BK, Bassily N, Wei JT, Montie JE, Hayasaka S, Taylor JM, Rubin MA. Whole mounted radical prostatectomy specimens do not increase detection of adverse pathological features. *J Urol.* 2000 Nov;164(5):1583-6
 115. Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, Miller DP, Yu J, Flanders SC, Carroll PR. Does the completeness of prostate sampling predict outcome for patients undergoing radical prostatectomy?: data from the CAPSURE database. *Urology.* 2000 Sep 1;56(3):430-5
 116. Johnson CW, Anastasiadis AG, McKiernan JM, Salomon L, Eaton S, Goluboff ET, Olsson CA, Benson MC. Prognostic indicators for long term outcome following radical retropubic prostatectomy for prostate cancer involving the seminal vesicles. *Urol Oncol.* 2004 Mar-Apr;22(2):107-11
 117. Bloom KD, Richie JP, Schultz D, Renshaw A, Saegaert T, D'amico AV. Invasion of seminal vesicles by adenocarcinoma of the prostate: PSA outcome determined by preoperative and postoperative factors. *Urology.* 2004 Feb;63(2):333-6
 118. Freedland SJ, Aronson WJ, Presti JC Jr, Amling CL, Terris MK, Trock B, Kane CJ. Predictors of prostate-specific antigen progression among men with seminal vesicle invasion at the time of radical prostatectomy. *Cancer.* 2004 Apr 15;100(8):1633-
 119. Sofer M, Savoie M, Kim SS, Civantos F, Soloway MS. Biochemical and pathological predictors of the recurrence of prostatic adenocarcinoma with seminal vesicle invasion. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):153-6
 120. Bostwick DG, Qian J, Schlesinger C. Contemporary pathology of prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003 May;30(2):181-207
 121. Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Irani J, De La Taille A, Saint F, Vordos D, Cicco A, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Prognostic significance of tumor volume after radical prostatectomy: a multivariate analysis of pathological prognostic factors. *Eur Urol.* 2003 Jan;43(1):39-44
 122. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sozen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2412-7
 123. Solberg A, Viset T, Haugen OA, Mjones J, Klepp O, Angelsen A. Histopathological outcome in 167 patients operated on with radical retropubic prostatectomy. *Scand J Urol Nephrol.* 2005;39(4):283-8
 124. Sohayda C, Kupelian PA, Levin HS, Klein EA. Extent of extracapsular extension in localized prostate cancer. *Urology.* 2000 Mar;55(3):382-6
 125. Khan MA, Partin AW, Mangold LA, Epstein JI, Walsh PC. Probability of biochemical recurrence by analysis of pathologic stage, Gleason score, and margin status for localized prostate cancer. *Urology.* 2003 Nov;62(5):866-71

126. Kikuchi E, Scardino PT, Wheeler TM, Slawin KM, Ohori M. Is tumor volume an independent prognostic factor in clinically localized prostate cancer? *J Urol.* 2004 Aug;172(2):508-11
127. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003 Feb;169(2):517-23
128. Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol.* 2004 Jan;171(1):23-6
129. Emerson RE, Koch MO, Daggy JK, Cheng L. Closest distance between tumor and resection margin in radical prostatectomy specimens: lack of prognostic significance. *Am J Surg Pathol.* 2005 Feb;29(2):225-9
130. Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):903-7
131. Barocas DA, Han M, Epstein JI, Chan DY, Trock BJ, Walsh PC, Partin AW. Does capsular incision at radical retropubic prostatectomy affect disease-free survival in otherwise organ-confined prostate cancer? *Urology.* 2001 Nov;58(5):746-51
132. Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Nielsen ME, Mangold LA, Isaacs WB, Epstein JI, Partin AW. Obesity and capsular incision at the time of open retropubic radical prostatectomy. *J Urol.* 2005 Nov;174(5):1798-801
133. Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, Katz R, Saint F, de la Taille A, Cicco A, Vordos D, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology.* 2003 Feb;61(2):386-90
134. Obek C, Sadek S, Lai S, Civantos F, Rubinowicz D, Soloway MS. Positive surgical margins with radical retropubic prostatectomy: anatomic site-specific pathologic analysis and impact on prognosis. *Urology.* 1999 Oct;54(4):682-8
135. Cheng L, Darson MF, Bergstralh EJ, Slezak J, Myers RP, Bostwick DG. Correlation of margin status and extraprostatic extension with progression of prostate carcinoma. *Cancer.* 1999 Nov 1;86(9):1775-82
136. Kausik SJ, Blute ML, Sebo TJ, Leibovich BC, Bergstralh EJ, Slezak J, Zincke H. Prognostic significance of positive surgical margins in patients with extraprostatic carcinoma after radical prostatectomy. *Cancer.* 2002 Sep 15;95(6):1215-9
137. Guillonnet B, el-Fettouh H, Baumert H, Cathelineau X, Doublet JD, Fromont G, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation after 1,000 cases at Montsouris Institute. *J Urol.* 2003 Apr;169(4):1261-6
138. Montironi R, van der Kwast T, Boccon-Gibod L, Bono AV, Boccon-Gibod L. Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):626-36
139. Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Mikuz G. Prostate carcinoma I: prognostic factors in radical prostatectomy specimens and pelvic lymph nodes. *BJU Int.* 2006 Mar;97(3):485-91
140. Bostwick DG, Grignon DJ, Hammond ME, Amin MB, Cohen M, Crawford D, Gospodarowicz M, Kaplan RS, Miller DS, Montironi R, Pajak TF, Pollack A, Srigley JR, Yarbro JW. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med.* 2000 Jul;124(7):995-1000

141. Shariat SF, Khoddami SM, Saboorian H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, McConnell JD, Holmes MN, Roehrborn CG. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1122-7
142. Ito K, Nakashima J, Mukai M, Asakura H, Ohigashi T, Saito S, Tachibana M, Hata J, Murai M. Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int*. 2003;70(4):297-302
143. Brooks JP, Albert PS, O'Connell J, McLeod DG, Poggi MM. Lymphovascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated with radiotherapy after radical prostatectomy. *Cancer*. 2006 Apr 1;106(7):1521-6
144. Cheng L, Jones TD, Lin H, Eble JN, Zeng G, Carr MD, Koch MO. Lymphovascular invasion is an independent prognostic factor in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2181-5
145. Ferrari MK, McNeal JE, Malhotra SM, Brooks JD. Vascular invasion predicts recurrence after radical prostatectomy: stratification of risk based on pathologic variables. *Urology*. 2004 Oct;64(4):749-53
146. Herman CM, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT, Wheeler TM. Lymphovascular invasion as a predictor of disease progression in prostate cancer. *Am J Surg Pathol*. 2000 Jun;24(6):859-63
147. van den Ouden D, Kranse R, Hop WC, van der Kwast TH, Schroder FH. Microvascular invasion in prostate cancer: prognostic significance in patients treated by radical prostatectomy for clinically localized carcinoma. *Urol Int*. 1998;60(1):17-24
148. Epstein JI, Partin AW, Potter SR, Walsh PC. Adenocarcinoma of the prostate invading the seminal vesicle: prognostic stratification based on pathologic parameters. *Urology*. 2000 Aug 1;56(2):283-8
149. de la Taille A, Rubin MA, Buttyan R, Olsson CA, Bagiella E, Burchardt M, Wellisch OM, Katz AE. Is microvascular invasion on radical prostatectomy specimens a useful predictor of PSA recurrence for prostate cancer patients? *Eur Urol*. 2000 Jul;38(1):79-84
150. Tiguert R, Gheiler EL, Tefilli MV, Oskanian P, Banerjee M, Grignon DJ, Sakr W, Pontes JE, Wood DP Jr. Lymph node size does not correlate with the presence of prostate cancer metastasis. *Urology*. 1999 Feb;53(2):367-71
151. Lawrence WD; Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. *Virchows Arch*. 2001 Nov;439(5):601-3
152. Arai Y, Kanamaru H, Yoshimura K, Okubo K, Kamoto T, Yoshida O. Incidence of lymph node metastasis and its impact on long-term prognosis in clinically localized prostate cancer. *Int J Urol*. 1998 Sep;5(5):459-65
153. Cheng L, Pisansky TM, Ramnani DM, Leibovich BC, Chevillet JC, Slezak J, Bergstralh EJ, Zincke H, Bostwick DG. Extranodal extension in lymph node-positive prostate cancer. *Mod Pathol*. 2000 Feb;13(2):113-8
154. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol*. 1998 Dec;160(6 Pt 2):2428-34

155. Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, Eastham JA, Scardino PT. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1320-4
156. Cheng L, Zincke H, Blute ML, Bergstralh EJ, Scherer B, Bostwick DG. Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer.* 2001 Jan 1;91(1):66-73
157. Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1681-6
158. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002 Aug;168(2):514-8
159. Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003 Mar;169(3):849-54
160. Daneshmand S, Quek ML, Stein JP, Lieskovsky G, Cai J, Pinski J, Skinner EC, Skinner DG. Prognosis of patients with lymph node positive prostate cancer following radical prostatectomy: long-term results. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2252-5
161. Palapattu GS, Allaf ME, Trock BJ, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen progression in men with lymph node metastases following radical prostatectomy: results of long-term followup. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1860-4
162. Wawroschek F, Wagner T, Hamm M, Weckermann D, Vogt H, Markl B, Gordijn R, Harzmann R. The influence of serial sections, immunohistochemistry, and extension of pelvic lymph node dissection on the lymph node status in clinically localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2003 Feb;43(2):132-6
163. Potter SR, Mangold LA, Shue MJ, Taylor DC, Lecksell KL, Epstein JI, Walsh PC, Partin AW. Molecular and immunohistochemical staging of men with seminal vesicle invasion and negative pelvic lymph nodes at radical prostatectomy. *Cancer.* 2000 Dec 15;89(12):2577-86
164. Shariat SF, Roudier MP, Wilcox GE, Kattan MW, Scardino PT, Vessella RL, Erdamar S, Nguyen C, Wheeler TM, Slawin KM. Comparison of immunohistochemistry with reverse transcription-PCR for the detection of micrometastatic prostate cancer in lymph nodes. *Cancer Res.* 2003 Aug 1;63(15):4662-70
165. Clobes H, Fossa SD, Wachre H, Jocham D, Berner A. The immunohistochemical assessment of occult regional lymph node metastases in patients with T3pN0M0 prostate cancer before definitive radiotherapy. *BJU Int.* 2000 Feb;85(3):270-5
166. Haas CJ, Wagner T, Wawroschek F, Arnholdt H. Combined application of RT-PCR and immunohistochemistry on paraffin embedded sentinel lymph nodes of prostate cancer patients. *Pathol Res Pract.* 2005;200(11-12):763-70
167. Tsuboi T, Otori M, Kuroiwa K, Reuter VE, Kattan MW, Eastham JA, Scardino PT. Is intraoperative frozen section analysis an efficient way to reduce positive surgical margins? *Urology.* 2005 Dec;66(6):1287-91
168. Lepor H, Kaci L. Role of intraoperative biopsies during radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004 Mar;63(3):499-502

169. Goharderakhshan RZ, Sudilovsky D, Carroll LA, Grossfeld GD, Marn R, Carroll PR. Utility of intraoperative frozen section analysis of surgical margins in region of neurovascular bundles at radical prostatectomy. *Urology*. 2002 May;59(5):709-14
170. Shah O, Melamed J, Lepor H. Analysis of apical soft tissue margins during radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2001 Jun;165(6 Pt 1):1943-8
171. Fromont G, Baumert H, Cathelineau X, Rozet F, Validire P, Vallancien G. Intraoperative frozen section analysis during nerve sparing laparoscopic radical prostatectomy: feasibility study. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1843-6
172. Cangiano TG, Litwin MS, Naitoh J, Dorey F, deKernion JB. Intraoperative frozen section monitoring of nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 1999 Sep;162(3 Pt 1):655-8
173. Young MP, Kirby RS, O'Donoghue EP, Parkinson MC. Accuracy and cost of intraoperative lymph node frozen sections at radical prostatectomy. *J Clin Pathol*. 1999 Dec;52(12):925-7.
174. Beissner RS, Stricker JB, Speights VO, Coffield KS, Spiekerman AM, Riggs M. Frozen section diagnosis of metastatic prostate adenocarcinoma in pelvic lymphadenectomy compared with nomogram prediction of metastasis. *Urology*. 2002 May;59(5):721-5
175. Kakehi Y, Kamoto T, Okuno H, Terai A, Terachi T, Ogawa O. Per-operative frozen section examination of pelvic nodes is unnecessary for the majority of clinically localized prostate cancers in the prostate-specific antigen era. *Int J Urol*. 2000 Aug;7(8):281-6

5.7. Il ruolo dell'imaging nella diagnosi, stadiazione e follow-up

5.7.1. Introduzione

Il ruolo dell'imaging nella diagnosi, stadiazione, follow-up del carcinoma prostatico non è a tutt'oggi del tutto definito. Le sue possibilità sono condizionate dalle dotazioni tecnologiche disponibili.

Nel descrivere il ruolo dell'imaging [1] (LdP III) [2] (LdP III) occorre definire esattamente quando impiegare i vari metodi diagnostici nella identificazione, stadiazione locale e a distanza e nel follow-up per ottenere i migliori risultati di accuratezza diagnostica relativamente alle risorse diagnostiche disponibili.

Le possibilità offerte dalle diverse metodiche di imaging sono state valutate attraverso una revisione sistematica della letteratura seguendo i criteri della medicina basata sulle evidenze (EBM).

Gli obiettivi dell'imaging quindi sono:

- 1) identificazione del carcinoma e definizione della sua sede e volume nel contesto dei lobi prostatici
- 2) stadiazione loco-regionale del processo neoplastico (estensione intra o extracapsulare) e definizione dell'interessamento metastatico a linfonodi, ossa, organi e apparati
- 3) controllo della malattia (follow-up) sia locale che a distanza

5.7.2. Identificazione del carcinoma e definizione della sua sede e volume nel contesto della prostata

Il riconoscimento di una lesione prostatica risulta difficile con qualsiasi metodo di imaging.

Con le varie tecniche della diagnostica per immagini si trovano difficoltà sia nel riconoscimento di lesioni di piccole dimensioni, sia nel differenziare la neoplasia prostatica da aree di parenchima normale, iperplastico o flogistico.

5.7.2.1. Ecografia ed Eco-Color-Doppler

L'indagine ad ultrasuoni per via endocavitaria fu introdotta nel 1980; la buona rappresentazione del lobo ghiandolare periferico, sede della maggior parte delle neoplasie prostatiche, indusse a proporre l'ecografia, condotta per via transrettale, nella ricerca di lesioni anche in pazienti asintomatici ma, l'ampio numero di falsi positivi e negativi dissuase dall'impiego di questo metodo diagnostico per lo screening.

L'ecografia transrettale rappresenta nella pratica clinica il primo esame strumentale

dopo la DRE per la conferma od esclusione di sospette lesioni focali ma la sua reale utilità è controversa, aggiungendo poco al detection rate della combinazione esplorazione rettale + PSA.

Qualora si ritenga comunque utile una valutazione morfo-strutturale della prostata, la via transrettale rappresenta la metodica principale poiché le sonde ad alta frequenza consentono uno studio adeguato al riconoscimento di alterazioni morfologiche, in alcuni casi anche di lesioni focali con il vantaggio di studiare quelle zone della ghiandola che sfuggono all'esplorazione rettale sia per sede sia per distanza dall'orifizio anale. [5] (LdP III)

L'ecografia presenta una buona sensibilità solo nel riconoscimento delle lesioni di dimensioni superiori a 1,5-2 cm e quindi non è adeguata per una diagnosi precoce della malattia. Inoltre l'alta frequenza (circa 40%) di lesioni tumorali isoecogene riduce ulteriormente la sensibilità della metodica

I pattern ecografici del carcinoma prostatico in scala di grigi sono rappresentati da un'area:

- - ipoecogena: 60-70% dei casi.
- - isoecogena: 30-40% dei casi, e pertanto riconoscibile in casi particolari, pur con estrema difficoltà, per altri rilievi semeiologici (bozzatura marginale)
- - iperecogena nell'1-2% dei casi.

Qualora vi sia contiguità del processo eteroplastico con la capsula prostatica è possibile riconoscere:

- profilo capsulare asimmetrico:
- rilievo di protrusione sul margine capsulare

Il limite ecografico è rappresentato da

- lesioni isoecogene,
- lesioni infiltranti
- definizione della estensione locoregionale della malattia.

L'impiego del color-Doppler offre un ulteriore parametro di valutazione durante l'esecuzione dell'ecografia per la valutazione dei noduli ipoecogeni. Studi sistematici eseguiti all'inizio degli anni Novanta, con apparecchiature sicuramente meno performanti delle attuali, hanno dimostrato che circa l'85% dei noduli maligni presentano aumento dei segnali colore rispetto al parenchima circostante e che la probabilità di malignità aumenta con l'incremento della densità dei segnali di flusso [15]. Esiste poi un gruppo di carcinomi poco o molto scarsamente vascolarizzati in cui le aree colore sono assenti o poco numerose.

Il color-Doppler migliora il valore predittivo positivo da 0,53 a 0,77 ma questo miglioramento non è sufficiente per evitare la biopsia prostatica in quanto l'aumento della vascolarizzazione è osservabile talvolta anche nelle lesioni benigne [16] (LdP III).

5.7.2.2. Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) è ampiamente utilizzata nella pratica clinica nei pazienti con diagnosi di carcinoma, anche se nel tumore della prostata è stato dimostrato il suo basso impatto nell'identificazione del nodulo primitivo. Il suo impiego è consigliato solo nei pazienti in cui esiste un rischio elevato di diffusione extraghiandolare valutato sulla base dei dati clinici, quindi in pazienti con PSA >20 ng/ml, Gleason score >7 e/o staging clinico T3 o superiore [21]. Con le moderne TC multistrato è tuttavia possibile osservare la precoce captazione di mezzo di contrasto da parte del nodulo tumorale.

5.7.2.3. Risonanza magnetica

La Risonanza magnetica, condotta con particolari artifici tecnici (sonda endorettale, bobine multicanali, sequenze a TR lungo, somministrazione di mdc paramagnetico) è stata impiegata anche per il riconoscimento del carcinoma della prostata. [4] (LdP III)

Il razionale dell'uso di questo metodo è legato al contrasto esistente tra parenchima del lobo periferico della ghiandola (alta intensità di segnale) e lesione neoplastica (bassa intensità di segnale RM).

Numerosi altri processi patologici presentano peraltro nelle sequenze T2 dipendenti un segnale di bassa intensità: il metodo RM risulta pertanto altamente sensibile, ma poco specifico e conseguentemente non raccomandato in questa fase diagnostica.

Indubbiamente la tecnica contrastografica dinamica migliora sia la sensibilità sia la specificità dell'esame RM; il suo impiego non viene peraltro proposto da tutti gli AA nel riconoscimento di un processo neoplastico, bensì raccomandato nella definizione di altri parametri che in seguito verranno analizzati.

5.7.3. Stadiazione e follow-up

5.7.3.1. Tomografia computerizzata

Rappresenta un metodo poco accurato e pertanto non indicato, per il riconoscimento delle lesioni neoplastiche all'interno della prostata. [2] (LdP III) [6] (LdP III)

Fornisce rilievi sulla estensione extra-capsulare del processo [2, 7] (LdP III) grazie al seguente corredo semeiologico:

- 1) obliterazione dei piani fibro-adiposi periprostatici
- 2) invasione dell'ampolla rettale e della vescica
- 3) enhancement anormale degli assi neurovascolari attigui
- 4) presenza di linfadenopatia (accuratezza della TC analoga a quella della Risonanza Magnetica).

L'impiego della TC potrebbe essere ristretto alle situazioni di pazienti con elevato livello sierico di PSA, tenuto conto che nei pazienti asintomatici con diagnosi di carcinoma prostatico:

- un livello di PSA basso (<20ng/ml) si correla al rilievo TC di linfonodi patologici in un modesto numero di casi (<1%)
- un livello di PSA > 20ng/ml ad una probabilità di identificare con TC linfonodi patologici > 10%. [2] (LdP III)

Interessamento linfonodale

I vasi linfatici della prostata drenano nella rete linfatica sottocapsulare periprostata, la quale a sua volta drena nei linfonodi iliaci esterni (estesi dalla biforcazione della arteria iliaca comune sino al legamento inguinale), nei linfonodi iliaci interni (estesi dalla biforcazione della iliaca comune entro la pelvi) e ai linfonodi presacrali.

Dalla prostata e dalle catene linfonodali sopraccitate il drenaggio avviene ai siti linfonodali presacrali, perirettali e lomboaortici. [2, 8] (LdP II) .

L'interessamento dei linfonodi otturatori, localizzati lateralmente al muscolo otturatore interno e posteriormente ai vasi iliaci esterni, non è infrequente.

La stazione linfonodale più frequentemente interessata in presenza di carcinoma prostatico è il gruppo iliaco esterno, con frequenza complessiva del 60% dei casi.

I linfonodi della regione otturatoria sono interessati nel 42% dei pazienti portatori di neoplasia prostatica, gli iliaci interni nel 32.5% dei casi, gli iliaci comuni nel 15% dei pazienti, i presacrali nel 25% e i linfonodi perirettali nel 15%.

I linfonodi paraaortici risultano interessati nel 15% dei pazienti con interessamento linfonodale pelvico.

La diffusione ematogena a 10 anni dalla diagnosi di carcinoma prostatico risulta approssimativamente del 30% in pazienti che non presentano interessamento linfonodale pelvico e dell'83% nei pazienti con metastasi linfonodali.

Analogamente il rischio di morte per carcinoma prostatico risulta del 17% in pazienti senza interessamento linfonodale e del 57% nei pazienti con malattia metastatica linfonodale pelvica.

Una accurata descrizione della situazione linfonodale pelvica risulta essenziale per la pianificazione chirurgica e per la impostazione del trattamento radiante.

La probabilità di interessamento linfonodale metastatico può essere dedotta da alcuni parametri e supportata dall'evidenza dell'imaging.

Il rischio di diffusione metastatica linfonodale del processo neoplastico prostatico può essere valutato sulla base del livello di PSA e del grado di Gleason.

Alcuni AA suggeriscono di evitare la dissezione linfonodale in pazienti con Gleason di grado 1 e livello di PSA inferiore o uguale a 10 ng/ml.

Nel contempo il rilievo dell'imaging RM di estensione extracapsulare del processo e/o di invasione delle vescicole seminali rende elevata la probabilità di diffusione della malattia ai linfonodi delle catene pelviche.

Va inoltre sottolineato che la Risonanza Magnetica ad alta risoluzione con nanoparticelle superparamagnetiche linfotrope permette il riconoscimento di metastasi linfonodali molto piccole e altrimenti non individuabili in pazienti con cancro della prostata. [9] (LdP IV)

Semeiotica dell'interessamento linfonodale

Nel riconoscimento delle metastasi linfonodali viene riferita in letteratura per TC e RM una sensibilità variabile tra il 27 ed il 75%, ed una specificità variabile tra il 66 ed il 100%. [1-2]

La bassa accuratezza di TC ed RM nella determinazioni delle metastasi linfonodali è legata all'interessamento secondario dei linfonodi retroperitoneali senza un incremento volumetrico.

Nella valutazione dei linfonodi è risultata più accurata la misura dell'asse corto rispetto all'altro asse ortogonale. Deve essere considerato sospetto un linfonodo ovalare con minor diametro superiore al centimetro. Qualora un linfonodo presenti forma rotondeggiante, deve essere considerato sospetto al di sopra di 8 mm di diametro. [10] (LdP III)

Entrambe le indagini presentano pertanto una discreta percentuale di falsa negatività.

Considerare anormali linfonodi di dimensioni più piccole (sino a 6-8 mm) incrementa la sensibilità del metodo, introduce un incremento della falsa positività.

Ovviamente la biopsia percutanea conferma la realtà anatomica

5.7.3.2. Risonanza Magnetica

Il trattamento del carcinoma della prostata è stato guidato tradizionalmente dall'plorazione rettale e dai dati di laboratorio (livello di antigene sierico specifico - PSA) e dal grading tumorale.

L'introduzione di bobine endorettali ha migliorato l'accuratezza della Risonanza Magnetica che oggi contribuisce alla stadiazione e alla pianificazione del trattamento del cancro prostatico e questo in particolar modo nei casi di tumore confinato o invasivo localmente. [11] (LdP IV)

Aspetti tecnici

Vengono raccomandati [12, 13]

- l'utilizzo di apparecchiature a intensità di campo elevata
- l'impiego combinato di bobina endorettale e sistema phased array (di superficie)
- l'acquisizione di sequenze:

a) mirate allo studio della prostata:

T1 dipendenti - (piano assiale, FOV < o uguale a 14, strato sottile)

1. - elevato dettaglio anatomico
2. - valutazione fascio vascolo-nervoso
3. - valutazione eventuale emorragia post biopsia

T2 dipendenti (tre piani, FOV < o uguale a 14, strato sottile)

1. riconoscimento
2. localizzazione
3. stadiazione

b) indirizzate allo studio delle catene linfonodali periviche

T1 e T2 dipendenti in vari piani ortogonali

- Lo studio contrastografico, condotto con somministrazione per via endovenosa di mdc paramagnetico (0,2 cc pro chilo, chelati del gadolinio), flusso di 2 ml/sec e bolo di fisiologica è indicato per lo studio di recidiva dopo prostatectomia radicale
- Esecuzione dell'esame RM dopo 4/6 settimane dalla biopsia della lesione ghiandolare

Anatomia

Parte interna

- a) ghiandola periureterale: <1% del volume della prostata
- b) zona di transizione: 5% del parenchima nell'adulto giovane

Parte periferica

- c) zona centrale (tessuto ghiandolare): 25% del volume prostatico
- d) zona periferica (tessuto ghiandolare): 70% del volume prostatico

Rilievi patologici

La neoplasia prostatica risulta così localizzata:

- 65-70% adenocarcinomi nella zona periferica
- 20-30% adenocarcinomi nella zona di transizione

- 10% adenocarcinomi nella zona centrale

Aree di iperplasia originano dalla zona di transizione.

Rilievi semeiologici (vedi anatomia)

Prostata normale	T1	T2	con mdc
a)	iso	ipo	iper
b)	iso	ipo	iper
c)	iso	iper	iper
d)	iso	iper	iper++

Riconoscimento di lesione neoplastica

La lesione neoplastica è rappresentata da un' area di alterato segnale, per lo più ipointensa nelle sequenze T2 dipendenti.

Criteri di malignità:

Riguardano

- forma
- effetto massa
- margini
- dimensioni

Diagnosi differenziale:

- prostatite
- focolaio emorragico
- iperplasia fibroleiomiomatosa
- variazioni dopo RT o terapia ormonale

Nello studio della patologia eteroplastica della prostata la Risonanza Magnetica presenta una bassa specificità (48%) ed un basso valore predittivo positivo (39%) [1]. (LdP III)

Stadiazione regionale

L'apporto della Risonanza Magnetica è legato alla elevata risoluzione spaziale con possibilità di documentare fini dettagli anatomici, alla visione panoramica multiplanare ed alla multiparametricità.

La Risonanza Magnetica presenta una accuratezza diagnostica superiore sia a quella dell'ecografia sia a quella della TC.[4]

Valutazione della capsula (in letteratura grande discordanza di dati)

Rilievi semeiologici :

- bulging capsulare liscio
- interruzione della capsula
- retrazione capsulare

Qualora la neoplasia sia localizzata nei settori ghiandolari anteriori ed a livello dell'apice è più frequente l'invasione capsulare; la Risonanza Magnetica presenta una sensibilità pari al 79% ed una specificità pari al 62%.

Il volume del tumore fa ipotizzare:

- la differenziazione del processo
- la probabilità di infiltrazione capsulare e di diffusione:
 - < 1 cc: lesione confinata
 - > 3 cc: estensione extracapsulare
 - > 10-12 cc: diffusione metastatica

Questo criterio ha bassa specificità, risulta più accurato per lesioni eteroplastiche voluminose.

La RM consente:

- Valutazione delle vescichette seminali
- Valutazione del fascio vascolo-nervoso
- Valutazione dei rapporti con gli organi adiacenti

Per quanto riguarda gli elementi di stadiazione viene riferita una concordanza tra Anatomia Patologica e Risonanza Magnetica pari al 72%.

RMN e studio dinamico con mdc nella valutazione del cancro prostatico

Un grande numero di studi sono stati eseguiti per valutare l'utilizzo di mdc nello studio del cancro della prostata [14, 15, 16, 17] (LdP III e IV). Attualmente le più importanti applicazioni cliniche sono: il riconoscimento della lesione, la sua localizzazione nell'ambito della ghiandola, la valutazione della estensione locale della malattia e la localizzazione tridimensionale del tumore in vista di una radioterapia a intensità modulata.

Riconoscimento di lesione

Ci sono solo pochi studi che riguardano il riconoscimento del cancro prostatico con tecnica RM con mdc. Si è dimostrato [18] che la RM con studio dinamico è in grado di riconoscere un cancro clinicamente importante nel 93% dei casi; lo studio dinamico è risultato essere equivalente o occasionalmente superiore alla biopsia a sestanti, anche per livelli di PSA inferiori a 10 ng/ml [18] (LdP III). Tali dati devono tuttavia essere ancora validati su casistiche ampie.

Localizzazione del cancro nell'ambito della ghiandola

La localizzazione accurata della lesione può essere di aiuto in vari casi:

- guidare la biopsia in pazienti ad alto rischio con precedenti biopsie negative
- permettere l'impostazione di una terapia radiante a intensità modulata
- guidare la prostatectomia laparoscopica
- valutare il coinvolgimento del fascio vascolo-nervoso
- valutare la possibilità di utilizzo di terapie locali (criochirurgia, brachiterapia)

Diversi studi [19, 20] (LdP IV) hanno dimostrato l'utilità di eseguire uno studio RM dinamico nel migliorare la localizzazione del tumore nel contesto della ghiandola con valori di sensibilità variabili tra il 58 ed il 95%, di specificità variabili tra il 57 ed il 95%, di accuratezza variabili tra il 62 ed il 92% con utilizzo di sequenze T2 pesate e rispettivamente di valori di 59-100%, 74-88% e 72-92% nello studio dinamico con sequenze T1 pesate dopo somministrazione di mdc.

Lo studio con mdc è risultato essere meno accurato nella detezione del tumore nella zona centrale (accuratezza del 63%) e molto più accurato nello studio della zona

periferica (accuratezza dell'80%) [21] (LdP IV).

Si è inoltre dimostrato (z) in un piccolo gruppo di pazienti (n pari a 42) con biopsie negative e sospetto di cancro prostatico che lo studio dinamico è in grado di riconoscere il tumore con una sensibilità dell'86% ed una specificità del 74%.

Si è comparata [22] la capacità di riconoscimento della lesione tra RM con studio contrastografico dinamico e ecografia con Power Doppler; l'accuratezza nel riconoscimento di una lesione nella zona periferica è risultata essere dell'82% per la RM e del 66% per la ecografia power Doppler mentre tumori della zona centrale sono meglio riconosciuti con la ecografia (accuratezza dell'83%) rispetto alla RM (accuratezza del 78%).

La capacità di discriminare tra tumore e iperplasia prostatica benigna è risultata più valida per lesioni localizzate nella zona centrale della ghiandola, utilizzando parametri sia semiquantitativi sia quantitativi [19, 23] (LdP III).

Valutazione della estensione locale

L'utilizzo dello studio dinamico, utilizzato in associazione alla sequenze T2 pesate, incrementa la capacità di valutazione della estensione locale nei casi di sospetta invasione capsulare, delle vescicole seminali e/o del fascio vascolo-nervoso. Sembra che l'utilizzo combinato di questi metodi sia peraltro correlato all'esperienza dell'operatore. [20, 24] (LdP IV).

Limiti

Rappresentano un limite dell'esame dinamico con mdc le seguenti situazioni:

- la diagnosi differenziale tra iperplasia prostatica benigna e tumore nella zona centrale
- la diagnosi differenziale con altre lesioni quali neoplasie epiteliali ad alto grado e prostatite
- lo studio dinamico quantitativo: è necessario utilizzare un approccio analitico standardizzato per la misura dell'enhancement: software dedicati.
- l'interpretazione dei dati: richiede un certo livello di esperienza
- la somministrazione di mdc: è una procedura invasiva, con possibili, anche se rari, effetti collaterali

5.7.3.3. Spettroscopia RMN

Aspetti generali

Il metodo fornisce informazioni metaboliche valutando la concentrazione relativa dei costituenti chimici di un piccolo volume di interesse.

Consente di valutare le concentrazioni di:

- citrato
- colina
- creatina

Il citrato viene sintetizzato, immagazzinato e secreto dal tessuto ghiandolare prostatico [25] ; elevati livelli di citrato si osservano normalmente nella zona periferica e nella iperplasia ghiandolare benigna.

Parecchi studi hanno dimostrato che nel tessuto ghiandolare prostatico sano

la concentrazione del citrato è elevata e la concentrazione di colina è bassa, mentre nel cancro prostatico il livello di colina è elevato ed il livello di citrato è basso o non valutabile [26, 27] (LdP IV).

Nel cancro il livello di citrato è ridotto o non misurabile per i verosimili cambiamenti della funzione cellulare e della organizzazione strutturale rispetto alla normale morfologia duttale prostatica [25] (LdP III).

Aspetti tecnici

Per la valutazione metabolica spettroscopica vengono utilizzate sequenze volumetriche T2 pesate nel piano assiale, utili per posizionare il volume campione di studio per la spettroscopia (PRESS) cercando di comprendere il massimo volume prostatico possibile minimizzando l'inclusione dell'adipe periprostatico. L'indagine fornisce un grafico che indica il picco della colina. Si ottiene inoltre il rapporto matematico tra i vari metaboliti descritti.

Nella stessa seduta dell'indagine vengono acquisiti e correlati i dati anatomici e di spettroscopia.

La conduzione dell'indagine richiede un tempo massimo di circa 1 ora.

Aspetti semeiologici

Il rapporto colina più creatina su citrato [25] (LdP III) viene generalmente utilizzato per discriminare il cancro prostatico dal normale tessuto prostatico periferico e dalla ipertrofia benigna. Utilizzando una scala da 1 (benigno) a 5 (maligno) sono riportati [25] rispettivamente valori di specificità dell'84.6% per lesioni benigne e dell' 89.3% per le lesioni maligne.

I criteri per la valutazione spettroscopica nella zona di transizione non sono ancora completamente chiariti a causa della eterogeneità del tessuto di questa regione. [28, 29] (LdP IV). Uno studio singolo retrospettivo [25] ha mostrato una tendenza all'incremento del picco di colina ed alla riduzione di quello di citrato nei tumori della zona di transizione rispetto alla ipertrofia prostatica benigna; sono tuttavia necessari ulteriori studi prospettici per valutare il valore della combinazione dell'imaging anatomico e della spettroscopia nello studio dei tumori della zona di transizione.

Il cancro della prostata è istologicamente eterogeneo e multifocale in circa l'85% dei pazienti; una tecnica che dimostri la presenza, l'estensione e l'aggressività del cancro prostatico potrebbe fornire un contributo sostanziale nel processo decisionale terapeutico al fine di personalizzare il trattamento.

RM morfologica e spettroscopia

La combinazione dell'imaging morfologico e della spettroscopia RM permette la valutazione non invasiva delle caratteristiche anatomiche e metaboliche della ghiandola prostatica e di eventuali alterazioni patologiche e potrebbe perciò assumere un ruolo importante nel planning terapeutico [30, 31] (LdP III).

Le misure volumetriche ottenute con la RM e con la spettroscopia sono risultate molto più accurate per tumori voluminosi e di maggiore aggressività rispetto a quelli di piccolo volume (<0.5 cm³) o a bassa aggressività [29] (LdP IV).

Utilizzando la spettroscopia il volume del tumore, definito dal numero di voxel positivi, è stato dimostrato essere correlato con il grado di Gleason del tumore; la sensibilità della spettroscopia nella detezione del cancro è risultata dipendente dallo

score di Gleason: in un cancro con Gleason score di 3+3 la sensibilità risulta del 44.4%, aumenta all'89.5% nei casi di Gleason con score di 8 o più [32].

Il numero dei voxels per sezione considerati sospetti per cancro risulta essere predittivo di estensione extracapsulare [30].

E' stato valutato che tra i pazienti con basso rischio clinico (livelli di PSA inferiori a 20 ng/ml e Gleason score inferiore a 6) sottoposti a RM morfologica e a spettroscopia prima della prostatectomia radicale il 37% aveva un tumore asintomatico e poco invasivo. L'accuratezza della RM nella detezione di cancro non aggressivo è del 74.4% e quella della spettroscopia del 84.6%; la differenza di accuratezza è statisticamente significativa ($P < .004$) [33], la associazione dei due metodi migliora l'accuratezza diagnostica. Questo dato viene ora utilizzato per la programmazione terapeutica, l'aspetto morfologico e la mappa metabolica della ghiandola offrono la possibilità di effettuare una terapia radiante mirata. [34, 35] (LdP IV) in sostituzione della prostatectomia in pazienti con questa tipologia neoplastica.

La combinazione dei dati dell'imaging RM tradizionale e della spettroscopia RM è stata anche utilizzata per valutare i cambiamenti della ghiandola prostatica dopo il trattamento. [36] (LdP III)

Si è dimostrato che vi è una apprezzabile riduzione tempo-dipendente dei metaboliti prostatici colina, creatina, citrato e poliamine durante la terapia di deprivazione ormonale con completa deprivazione di tutti i metaboliti nel 25% dei pazienti in terapia a lungo termine [37] (LdP III).

I livelli di citrato si riducono più rapidamente rispetto a quelli di colina e creatina durante la terapia radiante, portando ad un incremento del rapporto (colina più creatina)/citrato. [37]

Questi reperti non sono stati confermati nei pazienti sottoposti a terapia a breve e intermedio termine (durata inferiore ai quattro mesi) [36].

I risultati di uno studio preliminare recente hanno dimostrato che l'imaging con RM e con spettroscopia RM potrebbe essere più sensibile rispetto alla biopsia a sestanti e alla esplorazione rettale nella localizzazione della recidiva dopo RT esterna [38]. In un altro studio la spettroscopia RM è stata utilizzata per predire l'esito del trattamento nei pazienti ad alto rischio (stadio clinico T3-T4, Gleason score ≥ 8 e/o livelli di PSA > 20 ng/ml); I risultati suggeriscono che l'assetto metabolico del tumore potrebbe essere utilizzato per predire l'esito del trattamento nei pazienti ad alto rischio anche se la spettroscopia RM non migliora il valore prognostico della RM tradizionale da sola [39] (LdP III).

In conclusione l'utilizzo combinato di RM e spettroscopia RM consente di incrementare l'accuratezza nella localizzazione del cancro prostatico, nella stima del volume del tumore e nello staging [25] (LdP IV). I dati metabolici e volumetrici della spettroscopia RM correlano con il Gleason score patologico e possono aiutare nel predire in maniera non invasive l'aggressività della lesione. Nella pratica clinica l'utilizzo della RM tradizionale e della spettroscopia RM è di norma di grande aiuto nei pazienti ad alto rischio; nel futuro potrebbe essere utilizzata nella valutazione di tutti i pazienti.

Limiti della spettroscopia:

- durata dell'esame
- campionamento di tessuto adiposo
- porzione centrale non valutabile: non varia il rapporto tra metaboliti
- risultato impreciso in aree liquide (vescichette, uretra)

- risultato impreciso nel tessuto adiposo dell'adenoma (errata campionatura)
- prostatite cronica
- esiti di RT
- basso GS
- protesi ortopediche
- progressa terapia ormonale (stop da almeno 9 mesi)

5.7.3.4. Diffusione RMN

Questa tecnica valuta i moti browniani delle molecole di acqua.

Nel tumore le molecole riducono il proprio moto con incremento del segnale

Le immagini acquisite si basano su sequenze di tipo echoplanare con una valutazione qualitativa e quantitativa del processo tumorale

Incrementa la specificità dell'esame RM nella diagnosi di processi localizzati in tutti i lobi ghiandolari, con particolare evidenza nella zona centrale.

E' ancora una tecnica in fase di studio.

5.7.4. Valutazione della sospetta recidiva locale: apporto dell'imaging TC e RM

Il trattamento più comune per il cancro prostatico in fase iniziale è attualmente la prostatectomia radicale; nei pazienti così trattati il livello di PSA nel siero decresce fino a diventare non misurabile in 20-30 giorni e dovrebbe rimanere tale successivamente.

Le misurazioni seriali del livello di PSA e l'esplorazione rettale sono gli strumenti utilizzati per monitorare i pazienti dopo prostatectomia.

Si definisce recidiva biochimica l'incremento del PSA in tre controlli consecutivi; la sua incidenza varia in un range compreso tra il 15 ed il 53% dei pazienti.

In presenza di recidiva biochimica o di un nodulo palpabile alla esplorazione rettale viene sospettata la recidiva locale.

Clinicamente si distinguono quattro categorie di recidiva:

- recidiva esclusivamente biochimica
- recidiva locale nella progressa sede della prostata
- metastasi a distanza (più frequentemente ossee)
- recidiva associata locale e a distanza

La loro differenziazione è importante per un corretto trattamento.

Il tipo di recidiva è difficile da determinare clinicamente, perché raramente l'incremento del PSA si associa con sintomi o segni all'esame clinico [40] (LdP III). L'imaging svolge un ruolo centrale anche se non comunemente utilizzato nel sospetto di recidiva locale. Infatti né la ecografia transrettale né la TC sono sufficientemente sensibili o specifiche nell'individuare la recidiva locale o nel differenziarla da una cicatrice chirurgica. Alcuni autori hanno valutato l'utilizzo della RM nello studio di recidiva locale in pazienti con noduli palpabili [40, 41] (LdP IV); il gold standard sarebbe l'utilizzo della metodica in stadio precoce, prima della dimostrazione clinica di recidiva. In questi studi [41], utilizzando sequenze T2 pesate e la somministrazione di mdc con valutazione del contrast enhancement e della curva intensità/tempo, la recidiva è stata riconosciuta in tutti i pazienti studiati in assenza di falsi positivi.

Particolarmente difficile risulta il riconoscimento di recidiva dopo trattamento con RT; la prostata infatti presenta segnale diffusamente ipointenso in T2 con anatomia zonale male riconoscibile. Il contrasto tra tessuto normale irradiato e recidiva, che appare come nodulo ipointenso nella maggior parte dei casi, risulta modesto [42] (LdP III). Per questi motivi la capacità diagnostica nelle sequenze T2 pesate si riduce rispetto alla potenzialità del metodo in fase pre trattamento, con accuratezza variabile tra il 54 ed il 64% e sensibilità tra il 26 ed il 44% [43]. Il riconoscimento di recidiva aumenta utilizzando lo studio dinamico con contrasto, raggiungendo valori di accuratezza variabili tra il 73 ed il 79% e di sensibilità tra il 70 ed il 74% [43] (LdP IV).

La specificità è sostanzialmente la stessa per le sequenze T2 pesate e per lo studio contrastografico [44]. Questi risultati suggeriscono che nella pratica clinica lo studio dinamico con contrasto possa venire utilizzato per la diagnosi di recidiva precoce per mirare la biopsia e per localizzare esattamente il tumore nel contesto della ghiandola prima di una prostatectomia di salvataggio o di terapie a minore invasività (crioterapia o ablazione termica).

Protocollo nel sospetto di recidiva locale:

- esplorazione rettale
- ecografia transrettale
- TC
- RM con mdc
- PET con colina

Sedi di recidiva:

- 78% anastomosi vescico-uretrale
- 11% tessuto ghiandolare apicale residuo
- 3% vescichette seminali
- 3% retrovescicale

Protocollo nel sospetto di recidiva a distanza:

- TC
- PET
- Scintigrafia

Nella valutazione dei pazienti già sottoposti a linfadenectomia pelvica, le adenopatie retroperitoneali possono essere agevolmente visualizzate sia con TC sia con RM; in relazione alla maggiore disponibilità in termini di apparecchiature e alla minore durata del tempo di esame la TC può rappresentare il metodo preferibile.

La TC permette l'esecuzione di una agobiopsia guidata del reperto patologico.

Sia la TC sia la RM hanno una accuratezza limitata nella valutazione delle stazioni linfonodali e le nuove tecniche quali la RM con mdc linfotropico e la PET potrebbero in futuro consentire una migliore valutazione dei linfonodi [44] (LdP II).

5.7.5. Sintesi e raccomandazioni

L'ecografia transrettale presenta una buona accuratezza diagnostica solo nel riconoscimento delle lesioni di dimensioni superiori a 1-1,5 cm.

III

	L'accuratezza diagnostica della TC è scarsa per il riconoscimento di una lesione neoplastica prostatica	III
	L'accuratezza diagnostica della RM è scarsa per il riconoscimento di una lesione neoplastica prostatica	III
	Le misure volumetriche ottenute con la RM e con la spettroscopia sono risultate più accurate per tumori voluminosi e di maggiore aggressività rispetto a quelli di piccolo volume (<0.5 cm ³) o a bassa aggressività	III
	L'ecografia transrettale ha una scarsa accuratezza diagnostica nella definizione della categoria T	IV
	La TC ha una scarsa accuratezza diagnostica nella definizione della categoria T	IV
	Nella valutazione della categoria T la RM presenta una concordanza con l'anatomia Patologica pari al 72%.	III
	Nella valutazione della categoria N la TC ha una sensibilità variabile tra il 27 ed il 75%, ed una specificità variabile tra il 66 ed il 100% e una bassa accuratezza diagnostica	III
	Nella valutazione della categoria N la RM ha una bassa accuratezza diagnostica	III
	Né l'ecografia transrettale né la TC sono sufficientemente sensibili o specifiche nell'individuare la recidiva locale o nel differenziarla da una cicatrice chirurgica	IV
	L'accuratezza diagnostica della RM nella definizione della recidiva locale postchirurgica è buona solo in caso di noduli palpabili	III
D	l'ecografia transrettale non è consigliata per la diagnosi e la stadiazione del carcinoma della prostata	
D	la TC non è consigliata per la diagnosi e la stadiazione del carcinoma della prostata	
B	la RM può avere un ruolo nella definizione della categoria T nei pazienti a rischio di estensione extrapsulare o di invasione delle vescicole seminali	
C	il ruolo della RM nella valutazione della categoria N è incerto	
C	il ruolo dell'imaging nel sospetto di recidiva locale postchirurgica è incerto	

5.7.6. Bibliografia

- 1) Outwater EK Magnetic Resonance imaging of the pelvis. in Haga JR, Lanzieri C, Gilkeson RC, CT and MR imaging of the wole body. 2003 Mosby pg 1751
- 2) Spencer AJ , Swift SE, Computer Tomography of the pelvis. in Haga JR, Lanzieri C, Gilkeson RC, CT and MR imaging of the wole body. 2003 Mosby pg 1715
- 3) Raja J, Ramachandran N, Munneke G, Patel U. Current status of transrectal

- ultrasound-guided prostate biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *Clin Radiol* 2006;61:142–153
- 4) Presti JC Jr, Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR. Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166:103–108.
 - 5) Pavlica P, Barozzi L, De Matteis N, et al. Prostata. In *Ecografia M. Bazzocchi Idelson-Gnocchi* 2002:889.
 - 6) Prokop . Male pelvis. Spiral and multislice computer tomography of the body. 2003 ed Tiene
 - 7) Hricak H, Doooms GC, Jeffrey RB, et al. Prostatic carcinoma: staging by clinical assesment, CT, and MR imaging. *Radiology* 1987;162(2):331–336
 - 8) Jantsch MK, Saokar A, Han PF, Tabatabaei S, Mueller PrbHarisinghani MG. Nodal drainage pathways and patterns of lymph node involvement in prostate cancer. Radiological Society of North America scientific assembly and annual meeting program. Oak Brook, III: Radiological Society of North America, 2005; 552.
 - 9) Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al. Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2491–2499.
 - 10) Purohit RS, Shinohara K, Meng MV, Carroll PR. Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am* 2003;30:279–293.
 - 11) Adusumilli S, Pretorius ES. Magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2002;20:192–210.
 - 12) Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002;12:2294–2302.
 - 13) Tanaka N, Samma S, Joko M, et al. Diagnostic usefulness of endorectal magnetic resonance imaging with dynamic contrast enhancement in patients with localized prostate cancer: mapping studies with biopsy specimens. *Int J Urol* 1999;6(12):593–599.
 - 14) Namimoto T, Morishita S, Saitoh R, Kudoh J, Yamashita Y, Takahashi M. The value of dynamic MR imaging for hypointensity lesions of the peripheral zone of the prostate. *Comput Med Imaging Graph* 1998;22:239–245.
 - 15) Ogura K, Maekawa S, Okubo K, et al. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. *Urology* 2001; 57(4):721–726.
 - 16) Kim JK, Hong SS, Choi YJ, et al. Wash-in rate on the basis of dynamic contrast-enhanced MRI: usefulness for prostate cancer detection and localization. *J Magn Reson Imaging* 2005;22:639–646.
 - 17) Namimoto T, Morishita S, Saitoh R, Kudoh J, Yamashita Y, Takahashi M. The value of dynamic MR imaging for hypointensity lesions of the peripheral zone of the prostate. *Comput Med Imaging Graph* 1998;22:239–245.
 - 18) Hara N, Okuizumi M, Koike H, Kawaguchi M, Bilim V. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) is a useful modality for the precise detection and staging of early prostate cancer. *Prostate* 2005;62(2):140–147.
 - 19) Jager GJ, Ruijter ET, van de Kaa CA, et al. Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR Am J Roentgenol* 1996;166(4):845–852.

- 20) Fütterer JJ, Engelbrecht MR, Huisman HJ, et al. Staging prostate cancer with dynamic contrast-enhanced endorectal MR imaging prior to radical prostatectomy: experienced versus less experienced readers. *Radiology* 2005;237(3):541–549
- 21) Ogura K, Maekawa S, Okubo K, et al. Dynamic endorectal magnetic resonance imaging for local staging and detection of neurovascular bundle involvement of prostate cancer: correlation with histopathologic results. *Urology* 2001; 57(4):721–726.
- 22) Ito H, Kamo K, Yokoyama K, Yamada K, Nishimura T. Visualisation of prostate cancer using dynamic contrast-enhanced MRI: comparison with transrectal power Doppler ultrasound. *Br J Radiol* 2003;76:617–624.
- 23) Turnbull LW, Buckley DL, Turnbull LS, Liney GP, Knowles AJ. Differentiation of prostatic carcinoma and benign prostatic hyperplasia: correlation between dynamic Gd-DTPA-enhanced MR imaging and histopathology. *J Magn Reson Imaging* 1999;9:311–316.
- 24) Fütterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006;241(2):449–458.
- 25) Kurhanewicz J, Vigneron DB, Hricak H, Narayan P, Carroll P, Nelson SJ. Three-dimensional H-1 MR spectroscopic imaging of the in situ human prostate with high (0.24–0.7-cm³) spatial resolution. *Radiology* 1996;198(3):795–805.
- 26) Fowler AH, Pappas AA, Holder JC, et al. Differentiation of human prostate cancer from benign hypertrophy by in vitro ¹H NMR. *Magn Reson Med* 1992;25:140–147.
- 27) Van der Graaf M, Schipper RG, Oosterhof GO, Schalken JA, Verhofstad AA, Heerschap A. Proton MR spectroscopy of prostatic tissue focused on the detection of spermine, a possible biomarker of malignant behavior in prostate cancer. *MAGMA* 2000;10:153–159.
- 28) Zakian KL, Eberhardt S, Hricak H, et al. Transition zone prostate cancer: metabolic characteristics at ¹H MR spectroscopic imaging—initial results. *Radiology* 2003;229(1):241–247.
- 29) Coakley FV, Kurhanewicz J, Lu Y, et al. Prostate cancer tumor volume: measurement with endorectal MR and MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2002;223(1):91–97.
- 30) Yu KK, Scheidler J, Hricak H, et al. Prostate cancer: prediction of extracapsular extension with endorectal MR imaging and three-dimensional proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 1999;213:481–488.
- 31) Wang JH, Min PQ, Wang PJ, et al. Dynamic CT evaluation of tumor vascularity in renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006;186:1423–1430.
- 32) Kurhanewicz J, Dahiya R, Macdonald JM, Chang LH, James TL, Narayan P. Citrate alterations in primary and metastatic human prostatic adenocarcinomas: ¹H magnetic resonance spectroscopy and biochemical study. *Magn Reson Med* 1993;29:149–157.
- 33) Shukla-Dave A, Hricak H, Pucar D, et al. Indolent prostate cancer: prediction by magnetic resonance imaging and spectroscopy (abstr). In: *Proceedings of the 13th Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine*. Berkeley, Calif: International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2005; 262.
- 34) Zelefsky MJ, Cohen G, Zakian KL, et al. Intraoperative conformal optimization for transperineal prostate implantation using magnetic resonance spectroscopic imaging. *Cancer J* 2000; 6:249–255.

- 35) DiBiase SJ, Hosseinzadeh K, Gullapalli RP, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging-guided brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:429–438.
- 36) Mueller-Lisse UG, Vigneron DB, Hricak H, et al. Localized prostate cancer: effect of hormone deprivation therapy measured by using combined three-dimensional ¹H MR spectroscopy and MR imaging—clinicopathologic case-controlled study. *Radiology* 2001;221(2):380–390.
- 37) Mueller-Lisse UG, Swanson MG, Vigneron DB, et al. Time-dependent effects of hormone-deprivation therapy on prostate metabolism as detected by combined magnetic resonance imaging and 3D magnetic resonance spectroscopic imaging. *Magn Reson Med* 2001;46:49–57.
- 38) Pucar D, Koutcher JA, Shah A, et al. Preliminary assessment of magnetic resonance spectroscopic imaging in predicting treatment outcome in patients with prostate cancer at high risk for relapse. *Clin Prostate Cancer* 2004;3:174–181.
- 39) Pucar D, Shukla-Dave A, Hricak H, et al. Prostate cancer: correlation of MR imaging and MR spectroscopy with pathologic findings after radiation therapy—initial experience. *Radiology* 2005;236(2):545–553.
- 40) Sella T, Schwartz LH, Swindle PW, et al. Suspected local recurrence after radical prostatectomy: endorectal coil MR imaging. *Radiology* 2004;231(2):379–385.
- 41) Silverman JM, Krebs TL. MR imaging evaluation with a transrectal surface coil of local recurrence of prostatic cancer in men who have undergone radical prostatectomy. *AJR Am J Roentgenol* 1997;168:379–385.
- 42) Nudell DM, Wefer AE, Hricak H, Carroll PR. Imaging for recurrent prostate cancer. *Radiol Clin North Am* 2000;38(1):213–229.
- 43) Rouviere O, Valette O, Grivolat S, et al. Recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy: value of contrast-enhanced dynamic MRI in localizing intraprostatic tumor—correlation with biopsy findings. *Urology* 2004;63(5):922–927.
- 44) Hricak H, Schoder H, Pucar d, et al. Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol* 2003; 30; 616-634.

5.8. Stadiazione

5.8.1. PSA

Il PSA non è di per sé sufficientemente attendibile nel determinare lo stadio clinico su base individuale [10, 11, 14, 15, 21, 32].

Il rilievo invece del PSA libero e totale preoperatorio è utile nel predire il volume del tumore e potrebbe distinguere fra tumori significativi e non significativi [14, 15].

Dai dati della Letteratura risulta che il PSA usato da solo ha un limitato valore nella definizione dello stadio nei pazienti con CaP [21, 32, 40].

5.8.2. Esplorazione rettale

Per quanto riguarda la stadiazione locale del tumore (categoria T), l'esplorazione rettale presenta una bassa sensibilità, anche se ha una specificità con un valore predittivo positivo maggiore: questo è in accordo con il dato che una grande percentuale dei tumori (oltre il 50%) diagnosticabili con la sola esplorazione rettale sono localmente avanzati [14, 18, 21]; anche in questo caso tuttavia l'esplorazione rettale non costituisce da sola uno strumento affidabile, in quanto in quasi la metà dei casi fallisce la diagnosi di estensione extracapsulare [21, 32, 40].

5.8.3. Diagnostica per immagini

5.8.3.1. Ecografia Transrettale

L'ecografia trova scarsa applicazione nella stadiazione locale del tumore, consentendo incostantemente la visualizzazione della infiltrazione della capsula e delle vescicole seminali in fase iniziale; la sua efficacia in questo senso è inferiore a quella della risonanza magnetica con bobina endorettale, tuttavia, essendo quest'ultimo un esame sicuramente non di facile accesso né di costo contenuto, mantiene ancora un ruolo, sia pure limitato, nella pratica clinica corrente per stadiazione [8, 19, 22, 24, 35]. Tale ruolo dovrebbe però essere scoraggiato e l'ecografia transrettale resta solo l'esame principale per guidare la biopsia

5.8.3.2. Radiologia convenzionale

La radiografia del torace è necessaria ed insostituibile nella preparazione del paziente alla chirurgia. In ogni caso, anche quando vengano indicate terapie diverse dalla chirurgia, è opportuno eseguire un radiogramma del torace basale [21].

L'urografia e la radiologia dello scheletro non hanno nessun ruolo nella stadiazione del tumore [21].

5.8.3.3. TC e MRI

La TC non è metodica adeguata per la stadiazione del CaP [21, 31].

La TC ha invece un ruolo propedeutico al trattamento radiante curativo del CaP.

Essa pertanto andrebbe eseguita solo dopo aver posto diagnosi di CaP e definito con altri mezzi lo stadio clinico e quindi quando si è già deciso di avviare il paziente alla radioterapia con intento radicale [21, 31].

La ECMRI (Risonanza magnetica con bobina endorettale) rappresenta invece la metodica di immagine migliore oggi disponibile per definire la categoria T [9, 16, 17, 23, 31, 34, 37, 39]. Purtroppo la scarsa diffusione dell'apparecchiatura ed il limitato numero di radiologi esperti nel suo utilizzo rendono la ECMRI ancora una tecnica sperimentale, i cui risultati non sono facilmente riproducibili.

Inoltre il rapporto costo/beneficio della ECMRI nella stadiazione locale non ne giustifica al momento l'utilizzo routinario.

TC e MRI hanno un ruolo nel chiarire le lesioni ossee dubbie evidenziate dalla scintigrafia ossea.

5.8.3.4. Valutazione linfonodale

Il concetto che identifica nella linfadenectomia pelvica locoregionale il metodo più affidabile per la valutazione dei linfonodi regionali appare oggi giorno modificato. La linfadenectomia dovrebbe essere indicata ai pazienti con almeno uno dei seguenti 3 parametri: PSA > 10 ng/ml, punteggio di Gleason > 7 nelle biopsie, stadio clinico T3 (C) o superiore, così da collocarli nella categoria di rischio significativo per metastasi linfonodali [3, 12, 13, 20, 26, 28].

L'omissione della linfadenectomia nei pazienti privi di fattori di rischio significativi si traduce in un ridotto tempo operatorio, in un più razionale ed efficiente impiego del tempo di utilizzo della sala operatoria (scomparsa del tempo richiesto per l'esame estemporaneo al congelatore) ed in una riduzione dei costi sociali della medicina [12, 21, 25, 27, 30]. Di converso, esistono lavori che sottolineano l'utilità dell'esecuzione della linfadenectomia anche nei pazienti a basso rischio [20,26,29].

Al momento non è possibile stabilire in quali pazienti la linfadenectomia può essere evitata per la scarsa accuratezza diagnostica (circa 40 %) di tutte le metodiche di imaging a nostra disposizione sia in termini di sensibilità che di specificità.

In base alle evidenze della letteratura più qualificata appare giustificato affidarsi per la valutazione dello stato linfonodale ai nomogrammi costruiti utilizzando il livello di PSA, il punteggio di Gleason delle agobiopsie e lo stadio clinico di malattia, basando su questi le successive decisioni di trattamento [1, 2, 4, 21, 41-46].

5.8.3.5. Scintigrafia ossea

La prevalente localizzazione allo scheletro delle lesioni secondarie del carcinoma prostatico, spesso multiple ma asintomatiche nelle fasi iniziali ha fatto sì che le indagini sull'apparato scheletrico divenissero negli anni routinarie nella stadiazione iniziale di un paziente con diagnosi di adenocarcinoma prostatico.

La radiografia tradizionale si è dimostrata ampiamente inadeguata per la sua scarsa sensibilità (< 60% nelle lesioni iniziali) mentre la scintigrafia ossea total body rappresenta ad oggi la metodica con la maggiore accuratezza diagnostica disponibile. La sua sensibilità è estremamente elevata, avvicinandosi al 99%, con una percentuale di falsi negativi dell'1-2 %; al contrario la specificità non è elevatissima (60-70%) e nei casi dubbi è necessario ricorrere a valutazioni con radiografie mirate o meglio con studio TC o RMN del segmento o dei segmenti scheletrici interessati.

Resta aperta la questione se tutti i pazienti con diagnosi di adenocarcinoma prostatico debbano eseguire una scintigrafia ossea di stadiazione ab initio: nell'ultimo decennio numerosi studi clinici hanno rilevato come la presenza di metastasi ossee sia significativa esclusivamente in pazienti con valori di PSA sierico superiori a 10 ng/ml. [47-49] (LdP III)

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

5.8.4. Nomogrammi

Vista la scarsa accuratezza delle metodiche di stadiazione per immagini, sono stati proposti numerosi nomogrammi. Trattandosi di una revisione della precedente linea guida, abbiamo considerato soltanto i nomogrammi proposti e pubblicati successivamente alla data di uscita della precedente linea guida.

Predizione di caratteristiche patologiche specifiche nel cancro prostatico localizzato.

Come abbiamo visto con il largo uso delle tavole di probabilità di Partin, la predizione delle caratteristiche patologiche ha un impatto significativo per scegliere un'adeguata modalità di trattamento [1-7, 21, 41, 42].

Estensione extra-capsulare.

Nonostante i benefici sulla qualità di vita, la preservazione dei fasci neurovascolari presenta un rischio significativo di compromettere il controllo della neoplasia e può portare a margini chirurgici positivi [21].

Questo rischio è particolarmente elevato in presenza di estensione extracapsulare, la quale avviene frequentemente a livello posterolaterale, dove sono situati i fasci neurovascolari [4, 6, 7, 33, 39, 41, 44, 46].

Perciò, sia per il clinico che per il paziente, è di fondamentale importanza stabilire la probabilità della presenza di estensione extracapsulare prima della chirurgia. Sono stati proposti recentemente due diversi algoritmi per predire la presenza di estensione extracapsulare. Il primo è stato sviluppato su pazienti nordamericani [7], il secondo su pazienti europei [46]. Sono stati entrambi validati internamente e si basano su un variabili specifiche, il PSA, stadio clinico, Gleason score e % di tumore nei cores positivi. La combinazione di questi parametri raggiungere un'elevata accuratezza predittiva del 81% nei pazienti americani e del 84% nei pazienti europei [7, 46].

Invasione delle vescicole seminali.

La predizione della presenza di invasione delle vescicole seminali può aiutare nella scelta del trattamento in base alle caratteristiche di ogni paziente. Koh et al. hanno costruito 9 nomogrammi vali dati internamente la cui accuratezza predittiva varia tra l'84% e lo 88% [5].

La scintigrafia ossea è sempre necessaria nella stadiazione del paziente sintomatico o con PSA > 10 ng/ml e comunque consigliabile anche in caso di PSA < 10 ng/ml, pur con i limiti connessi alla metodica. Andrà completata nei casi dubbi con la CT o la MRI mirata sulla lesione scheletrica e con l'esecuzione dell'isoenzima osseo della Fosfatasi Alcalina (BALP) e del Procollagene [21, 36, 40].

Invasione linfonodale.

La linfadenectomia pelvica rappresenta una procedura essenziale di stadiazione nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale. La prevalenza dell'invasione linfonodale varia dal 1,1% al 26%. Cagiannos et al. hanno sviluppato due nomogrammi validati internamente che avevano una accuratezza predittiva del 76% e del 78% rispettivamente [3]. Più recentemente Briganti et al. hanno pubblicato un nuovo nomogramma basato sui risultati della linfadenectomia estesa. Questo nomogramma presenta una accuratezza predittiva del 76% [29].

5.8.5. Markers

Il ruolo della PAP, dei markers di differenziazione neuroendocrina e della p53 nella stadiazione del carcinoma prostatico è analogo al loro ruolo diagnostico (Vedi capitolo).

I markers di metastatizzazione ossea, benchè alcuni abbiano offerto interessanti possibilità di sviluppo, non sono oggi in grado di sostituire routinariamente la scintigrafia ossea [21, 22, 32].

5.8.6. Sintesi e raccomandazioni

Il PSA usato da solo ha un limitato valore nella definizione dello stadio patologico nei pazienti con CaP	III
Per quanto riguarda la stadiazione locale del tumore (categoria T), l'esplorazione rettale presenta una bassa sensibilità, anche se ha una specificità maggiore	III
La scintigrafia ossea ha una elevata accuratezza diagnostica nei pazienti ad alto rischio (PSA > 10 ng/ml, Gleason Score 8-10)	III
La predizione delle caratteristiche patologiche ha un impatto significativo per scegliere un'adeguata modalità di trattamento	VI
I nomogrammi disponibili in Letteratura dimostrato un'adeguata accuratezza diagnostica sia della malattia extracapsulare (81-87%), sia dell'invasione delle vescicole seminali (84-88%) che dell'invasione linfonodale (76-78%).	IV
A	Nei pazienti ad alto rischio (PSA > 10 e/o Gleason Score 8-10) è consigliata l'esecuzione di una scintigrafia ossea di stadiazione.
	Allo stato attuale in cui le metodiche di imaging presentano importanti limitazioni nella stadiazione, i nomogrammi costituiscono un utile ausilio consentendo di identificare i pazienti con malattia ad elevata probabilità di estensione extracapsulare, di invasione delle vescicole seminali e di invasione linfonodale.

5.8.7. Bibliografia

- 1 Graefen M, Karakiewicz PI, Cagiannos I, Hammerer PG, Haese A, Palisaar J, Fernandez S, Noldus J, Erbersdobler A, Huland H, Scardino PT, Kattan MW: A validation of two preoperative nomograms predicting recurrence following radical prostatectomy in a cohort of European men. Urol Oncol. 2002 Jul-Aug;7(4):141-6.

- 2 Penson DF, Grossfeld GD, Li YP, Henning JM, Lubeck DP, Carroll PR: How well does the Partin nomogram predict pathological stage after radical prostatectomy in a community based population? Results of the cancer of the prostate strategic urological research endeavor. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1653-7; discussion 1657-8.
- 3 Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V, Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MW: A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph nodes in patients with prostate cancer. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1798-803.
- 4 Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Erbersdobler A, Graefen M, Huland H, Koh H, Shariat SF, Slawin KM, Ohori M: Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting the presence of small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol*. 2003 Nov;170(5):1792-7.
- 5 Koh H, Kattan MW, Scardino PT, Suyama K, Maru N, Slawin K, Wheeler TM, Ohori M: A nomogram to predict seminal vesicle invasion by the extent and location of cancer in systematic biopsy results. *J Urol*. 2003 Oct;170(4 Pt 1):1203-8.
- 6 Graefen M: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer--a multi-institutional update. *Aktuelle Urol*. 2004 Sep;35(5):377-8.
- 7 Ohori M, Kattan MW, Koh H, Maru N, Slawin KM, Shariat S, Muramoto M, Reuter VE, Wheeler TM, Scardino PT: Predicting the presence and side of extracapsular extension: a nomogram for staging prostate cancer. *J Urol*. 2004 May;171(5):1844-9.
- 8 Heenan SD: Magnetic resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2004;7(4):282-8.
- 9 Poulakis V, Witzsch U, De Vries R, Emmerlich V, Meves M, Altmannsberger HM, Becht E: Preoperative neural network using combined magnetic resonance imaging variables, prostate specific antigen and Gleason score to predict prostate cancer stage. *J Urol*. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1306-10.
- 10 Freedland SJ, Mangold LA, Epstein JI, Partin AW: Biopsy indication - a predictor of pathologic stage among men with preoperative serum PSA levels of 4.0 ng/mL or less and T1c disease. *Urology*. 2004 May;63(5):887-91.
- 11 Stapleton AM, Pinnock CB: Nomograms for prostate cancer--is their use evidence-based? *Nat Clin Pract Urol*. 2005 Oct;2(10):462-3.
- 12 Weckermann D, Wawroschek F, Harzmann R: Is there a need for pelvic lymph node dissection in low risk prostate cancer patients prior to definitive local therapy? *Eur Urol*. 2005 Jan;47(1):45-50; discussion 50-1.
- 13 Kelleher FC, Armstrong J: A method for assessing accurate application of the Partin Tables in the pre-therapy evaluation of patients with prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2005 Dec;17(8):659-62.
- 14 Alschibaja M, Wegner M, Massmann J, Funk A, Hartung R, Paul R: Prostate cancer volume -- can it be predicted preoperatively? *Urol Int*. 2005;75(4):354-9.
- 15 Aslan G, Irer B, Kefi A, Celebi I, Yorukoglu K, Esen A: The value of PSA, free-to-total PSA ratio and PSA density in the prediction of pathologic stage for clinically localized prostate cancer *Int Urol Nephrol*. 2005;37(3):511-4.
- 16 Hricak H: MR imaging and MR spectroscopic imaging in the pre-treatment evaluation of prostate cancer. *Br J Radiol*. 2005;78 Spec No 2:S103-11.
- 17 Borre M, Lundorf E, Marcussen N, Langkilde NC, Wolf H: Phased array magnetic resonance imaging for staging clinically localised prostate cancer. *Acta Oncol*.

- 2005;44(6):589-92.
- 18 Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, Pucar D, Chen HN, Kattan MW, Scardino PT: Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol.* 2005 Dec;174(6):2158-63.
 - 19 Carey BM: Imaging for prostate cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005 Oct;17(7):553-9.
 - 20 Malmstrom PU: Lymph node staging in prostatic carcinoma revisited. *Acta Oncol.* 2005;44(6):593-8.
 - 21 Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, Schmid HP, van Poppel H, Wolff J, Zattoni F: EAU guidelines on prostate cancer. *Eur Urol.* 2005 Oct;48(4):546-51.
 - 22 Kataja VV, Bergh J: ESMO Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of prostate cancer. *Ann Oncol.* 2005;16 Suppl 1:i34-6.
 - 23 Sexton T, Rodrigues G, Brecevic E, Boyce L, Parrack D, Lock M, D'Souza D: Controversies in prostate cancer staging implementation at a tertiary cancer center. *Can J Urol.* 2006 Dec;13(6):3327-34.
 - 24 Steuber T, Chun FK, Erbersdobler A, Briganti A, Haese A, Graefen M, Schlomm T, Valiquette L, Huland H, Karakiewicz PI.: Development and internal validation of preoperative transition zone prostate cancer nomogram. *Urology.* 2006 Dec;68(6):1295-300.
 - 25 Tsurumaki Y, Tomita K, Kume H, Yamaguchi T, Morikawa T, Takahashi S, Takeuchi T, Kitamura T.: Predictors of seminal vesicle invasion before radical prostatectomy. *Int J Urol.* 2006 Dec;13(12):1501-8.
 - 26 Wyler SF, Sulser T, Seifert HH, Ruzsat R, Forster TH, Gasser TC, Bachmann A: Laparoscopic extended pelvic lymph node dissection for high-risk prostate cancer. *Urology.* 2006 Oct;68(4):883-7.
 - 27 Huland H.: The case against extended lymph-node dissection for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Sep;3(9):456-7.
 - 28 Burkhard FC, Schumacher MC, Studer UE: An extended pelvic lymph-node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. *Nat Clin Pract Urol.* 2006 Sep;3(9):454-5.
 - 29 Briganti A, Chun FK, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Da Pozzo LF, Roscigno M, Zanni G, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI: Complications and other surgical outcomes associated with extended pelvic lymphadenectomy in men with localized prostate cancer. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):1006-13
 - 30 Joslyn SA, Konety BR: Impact of extent of lymphadenectomy on survival after radical prostatectomy for prostate cancer. *Urology.* 2006 Jul;68(1):121-5.
 - 31 Kundra V: Prostate cancer imaging. *Semin Roentgenol.* 2006 Apr;41(2):139-49.
 - 32 Epstein JI: What's new in prostate cancer disease assessment in 2006? *Curr Opin Urol.* 2006 May;16(3):146-51.
 - 33 Crippa A, Srougi M, Dall'Oglio MF, Antunes AA, Leite KR, Nesrallah LJ, Ortiz V: A new nomogram to predict pathologic outcome following radical prostatectomy. *Int Braz J Urol.* 2006 Mar-Apr;32(2):155-64.
 - 34 Trabulsi EJ, Merriam WG, Gomella LG: New imaging techniques in prostate cancer. *Curr Urol Rep.* 2006 May;7(3):175-80.
 - 35 Kawakami S, Hyochi N, Yonese J, Yano M, Fujii Y, Kageyama Y, Fukui I, Kihara K: Three-dimensional combination of transrectal and transperineal biopsies for efficient detection of stage T1c prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2006 Apr;11(2):127-32.

- 36 Ayyathurai R, Mahapatra R, Rajasundaram R, Srinivasan V, Archard NP, Toussi H: A study on staging bone scans in newly diagnosed prostate cancer. *Urol Int.* 2006;76(3):209-12.
- 37 Wang L, Hricak H, Kattan MW, Schwartz LH, Eberhardt SC, Chen HN, Scardino PT: Combined endorectal and phased-array MRI in the prediction of pelvic lymph node metastasis in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2006 Mar;186(3):743-8.
- 38 Chun FK, Steuber T, Erbersdobler A, Currllin E, Walz J, Schlomm T, Haese A, Heinzer H, McCormack M, Huland H, Graefen M, Karakiewicz PI: Development and internal validation of a nomogram predicting the probability of prostate cancer Gleason sum upgrading between biopsy and radical prostatectomy pathology. *Eur Urol.* 2006 May;49(5):820-6.
- 39 Sala E, Eberhardt SC, Akin O, Moskowitz CS, Onyebuchi CN, Kuroiwa K, Ishill N, Zelefsky MJ, Eastham JA, Hricak H: Endorectal MR imaging before salvage prostatectomy: tumor localization and staging. *Radiology.* 2006 Jan;238(1):176-83.
- 40 Zlotta AR: Prostate cancer: fine tuning our ability to accurately grade and stage the disease prior to therapy. *Eur Urol.* 2006 Jan;49(1):8-10.
- 41 Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Gallina A, Kattan MW, Montorsi F, Huland H, Graefen M: Prostate cancer nomograms: an update. *Eur Urol.* 2006 Nov;50(5):914-26
- 42 Stephenson AJ, Kattan MW: Nomograms for prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):39-46.
- 43 Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J, Jewett MA, Loblaw A, Pond GR, Emami M, Sugar L, Sweet J, Narod SA: Nomogram prediction for prostate cancer and aggressive prostate cancer at time of biopsy: utilizing all risk factors and tumor markers for prostate cancer. *Can J Urol.* 2006 Apr;13 Suppl 2:2-10.
- 44 Hammerer PG, Kattan MW, Mottet N, Prayer-Galetti T: Using prostate-specific antigen screening and nomograms to assess risk and predict outcomes in the management of prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Jul;98(1):11-9.
- 45 Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Scattoni V, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI: Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion among patients undergoing radical prostatectomy and an extended pelvic lymphadenectomy. *Eur Urol.* 2006 Jun;49(6):1019-26
- 46 Steuber T, Graefen M, Haese A, Erbersdobler A, Chun FK, Schlom T, Perrotte P, Huland H, Karakiewicz PI: Validation of a nomogram for prediction of side specific extracapsular extension at radical prostatectomy. *J Urol.* 2006 Mar;175(3 Pt 1):939-44
- 47 Kemp Pm, Maguire GA, Bird NJ. Which patients with prostatic carcinoma require a staging bone scan? *Br J Urol* 1997; 79: 611-614.
- 48 Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, Bagiella E, Singh A, Ennis RD. Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 1443-1446.
- 49 Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ, Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with Adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999; 35:223-227.

5.9. Fattori prognostici e classi di rischio

5.9.1. Fattori prognostici

I termini “fattore prognostico” e “fattore predittivo” sono spesso utilizzati indistintamente nella comune terminologia medica anche se non identificano lo stesso oggetto. Più precisamente il termine fattore prognostico si riferisce a qualcosa che predice la ripresa o la progressione di una malattia indipendentemente dalla strategia terapeutica in atto o futura mentre il fattore predittivo predice la risposta o la resistenza ad una specifica terapia. Fatte salve queste definizioni risulta evidente come i fattori prognostici possano però influenzare la strategia di terapia e/o follow-up.

Volendo schematizzare i possibili campi di applicazione degli stessi si potrebbe, come evidenziato da Gospodarowicz e coll. [1], raggruppare 3 grossi filoni :

1. Cura del Paziente	- Selezione appropriati test diagnostici
	- Scelta di adeguati piani terapeutici
	- Previsione esito clinico individuale
	- Istituzione di adeguati consensi informati
	- Valutazione esito di trattamenti
	- Selezione appropriati schemi di follow-up
	- Provvedimenti sull'educazione del paziente e di coloro che lo supportano
2. Ricerca	- Stratificazione prognostica (individuazione classi di rischio)
	- Pianificazione studi sperimentali per nuove terapie (su sottogruppi di pazienti a cattiva prognosi)
3. Programmi di cancer-control	- Pianificazione richiesta risorse umane ed economiche necessarie
	- Valutazione impatto programmi di screening
	- Introduzione e monitoraggio di linee-guida
	- Chiarificazione variazioni esiti osservati
	- Provvedimenti pubblica educazione

I fattori prognostici possono essere classificati secondo varie modalità :

- 1) Secondo la loro appartenenza e relazione
- 2) Secondo la loro importanza e raccomandabilità

Nel primo caso vengono suddivisi in :

- 1) Legati alla neoplasia (Stadio, Grado, PSA, Ploidia, Tipo istologico etc.)

- 2) Legati al paziente (Età, Comorbidità, Razza etc.)
- 3) Legati all'ambiente (Sviluppo socio-economico, accessibilità a terapie etc)

Nel secondo caso la suddivisione, è in 3 categorie [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8] :

Categoria I (Fattori che hanno già evidenziato in vari studi la loro efficacia prognostica e di cui si può raccomandare il regolare utilizzo)	Stadiazione TNM
	Grado Istologico (Gleason Score)
	Interessamento dei margini chirurgici
	PSA pre-trattamento
Categoria II (Fattori promettenti, già oggetto di numerosi studi ma di cui non è ancora raccomandabile il routinario utilizzo)	Ploidia DNA
	Tipo istologico neoplasia
	Volume e/o percentuale neoplasia nei frustoli bioptici
Categoria III (Fattori che non rientrano nelle prime 2 categorie sia perché non ben valutati sia perché ancora di incerto significato)	Volume e/o percentuale compromissione tumorale nel pezzo anatomico
	Psa di membrana
	Altri test sierici
	Invasione perineurale
	Invasione linfatica/vascolare
	Densità microvascolare
	Fattori di crestita (Epidermal GF – Fibroblast GF – Endothelial GF – Platelet GF etc)
	Apoptosi/proliferazione (Ki 67 – Bcl 2 etc.)
	Recettori androgenici
	Markers neuroendocrini
Markers genetici (p53 – p21 etc.)	
Altri fattori	

Risulta evidente come in oncologia l'estensione anatomica della neoplasia sia probabilmente il più importante fattore prognostico e come di conseguenza quasi tutti i fattori raggruppati nella categoria I (ad eccezione del PSA) siano di pertinenza anatomopatologica.

Attualmente i 3 fattori prognostici indipendenti più importanti risultano essere Psa, Gleason Score bioptico, Stadiazione clinica TNM (andrebbe inclusa anche la positività dei margini chirurgici valida però solo dopo Prostatectomia Radicale). Essi sono applicabili a qualunque terapia instaurata per cui facilmente riproducibili. La loro combinazione ha determinato dalla fine degli anni 90 la creazione di nomogrammi atti a predire lo stadio patologico, la compromissione dei margini chirurgici e la compromissione linfonodale dopo intervento chirurgico [9-10] o l'intervallo libero da malattia dopo radioterapia o brachiterapia [11-12].

5.9.2. Classi di rischio

Un passo successivo, determinato dalla revisione dei dati della letteratura, è stata la suddivisione dei pazienti in classi di rischio (classificazione prognostica) di cui la più utilizzata è quella proposta da D'Amico nel 1998 [13]. Per classe di rischio si intende il raggruppamento di pazienti ottenuto grazie alla combinazione di più fattori prognostici (ognuno importante ed indipendente) per quantizzare il rischio di Psa Failure dopo trattamento

Basso rischio 85% (5anni di sopravvivenza libera da recidiva biochimica)	Rischio Intermedio 50% (5anni di sopravvivenza libera da recidiva biochimica)	Alto rischio 33% (5anni di sopravvivenza libera da recidiva biochimica)
T1-T2a e Gleason Score 2-6 e Psa <10	T2b-T2c o Gleason Score 7 o Psa 10-20	T3a o Gleason Score 8-10 o Psa >20

La successiva ricerca di una migliore stratificazione prognostica (soprattutto per la categoria Rischio Intermedio che risulta essere il grande contenitore in cui è proponibile qualsiasi strategia terapeutica), utilizzando ulteriori fattori precedentemente elencati, si è via via fatta strada. L'intento è ovviamente quello di selezionare da tale categoria i pazienti comunque ad alto rischio di precoce "Psa Failure" (< 2 anni) per l'inclusione degli stessi in trials clinici di terapia adiuvante e/o follow-up stretto. Sono stati proposti pertanto di volta in volta come parametri prognostici aggiuntivi vari fattori elencati nelle categorie II e III ma solo la % di frustoli biopatici positivi (se > 50% definibile alto rischio) sembrerebbe al momento poter dare un valore aggiunto [14, 15, 16] (estrapolazione nella classe a rischio intermedio del sottogruppo ad alto rischio).

5.9.3. Sintesi e raccomandazioni

Psa pre-trattamento, Gleason Score Biopatico e Stadiazione Clinica sono i fattori prognostici indipendenti più importanti	<i>IV</i>
La positività dei margini chirurgici è un fattore prognostico importante dopo prostatectomia radicale	<i>IV</i>
Tutti gli altri fattori prognostici sono ancora in fase di studio	<i>IV</i>
La percentuale di biopsie prostatiche positive > 50% sembrerebbe accompagnarsi ad una prognosi peggiore	<i>IV</i>
A	Nella programmazione terapeutica e di follow-up è indicato avvalersi delle classi di rischio

5.9.4. Bibliografia

1. Gospodarowicz MK, Henson DE, Hutter RVP, et al. : Prognostic factors in cancer. 2nd ed. New York :Wiley-Liss ; 2001
2. Bostwick DG, Grignon DG, Hammond EH, et al. : Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. Arch. Pathol.Lab.Med. 2000;124:995-1000
3. Humphrey PA : Gleason grading and prognostic factors in carcinoma of the prostate. Mod. Path.2004; 17,292-306
4. Quinn DI, Henshall SM, Sutherland RL, : Molecular markers of prostate cancer outcome. Eur.Journal of Cancer 41 (2005); 858-887
5. Srigley JR, Amin M, et al. : Prognostic and predictive factors in prostate cancer : historical perspectives and recent international consensus initiatives. Scand.J.Urol. and Nephrol. Suppl., 2005;216:8-19
6. Amin M, Boccon-Gibod L, et al. : Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. Scand.J.Urol. and Nephrol. Suppl., 2005;216:20-33
7. Epstein JI, Amin M, et al : Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. Scand.J.Urol. and Nephrol. Suppl., 2005;216:34-63
8. Schalken JA, Bergh A, et al. : Molecular prostate cancer pathology: current issues and achievements. Scand.J.Urol. and Nephrol. Suppl., 2005;216:82-93
9. Partin AW, Nathan MW, Subong ENP, : Combination of Psa, clinical stage and Gleason Score to predict pathological stage of localized prostate cancer. JAMA 1997;277:145-151
10. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC et al. : Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. Urology 2001;58: 843-848
11. Kattan MW, Zelefsky MJ, Kupelian PA et al. : Pretreatment nomogram for predicting the outcome of three –dimensional conformal radiotherapy in prostate cancer. J. Clin. Oncol.2000;18:3352-9
12. Kattan MW, Potters L, Blasko JC, et al. : Pretreatment nomograms for predicting freedom from recurrence after permanent prostate brachitery in prostate cancer. Urology 2001;58:393-9
13. D'amico AV, Whittington R, Broderick GA : Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. Jama 280:969-974, 1998
14. D'amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. : Clinical utilità of the percentage of positive prostate biopsies in defining biochemical outcome after radical prostatectomy for patient with clinically localized prostate cancer. J.Clin. Oncol. 2000; 18:1164-1172
15. Freeland SJ, Aronson WJ et al. : Percent of prostate needle biopsy cores with cancer is a significant independent predictor of Psa recurrence following radical prostatectomy: results from the Search Database. J. Urol. 169; 2136-2141, 2003
16. Quinn DI, Henshall SM, Brenner PC, et al :Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumor and the presence of biopsy perineural invasion. Cancer 2003;97:1884-93

6. Terapia

6.1. Chemioprevenzione

6.1.1. Introduzione

Per chemioprevenzione primaria, l'argomento di questo capitolo, si intende l'utilizzo di agenti naturali o sintetici per prevenire lo sviluppo di tumori in pazienti liberi da cancro, o per bloccare o far regredire una neoplasia di cui non vi è ancora evidenza clinica [1]. La chemioprevenzione secondaria, viceversa, è volta a prevenire le recidive dopo trattamento primario.

Affinché un programma chemiopreventivo sia giustificato devono essere soddisfatte due condizioni: i) che la neoplasia oggetto del trattamento preventivo abbia un'incidenza, prevalenza e mortalità cancro-specifica significativa e/o il suo trattamento determina delle conseguenze importanti sulla qualità di vita dei pazienti; ii) che la chemioprevenzione abbia un rapporto costo/beneficio favorevole.

Di ogni intervento terapeutico preventivo bisogna valutare non solo i costi economici, ma anche quelli biologici che non sono meno importanti [2]. Diversi trattamenti chemiopreventivi sono stati sospesi o limitati dagli effetti collaterali degli agenti utilizzati: a) il tamoxifene riduce del 50% il rischio di tumore del seno nelle donne a medio/alto rischio per questa neoplasia, ma contemporaneamente aumenta la possibilità di sviluppare il cancro dell'endometrio [3]; b) gli inibitori COX-2 sono stati ritirati dal commercio dopo la rilevazione del procurato aumento del rischio di malattie cardiovascolari emerso da uno studio di prevenzione dell'adenoma del colonretto [4]; c) gli alti dosaggi di vitamina E utilizzati per la prevenzione dei tumori comportano un incremento dell'incidenza di eventi cardiovascolari [5]. Per poter effettuare un progetto di prevenzione, pertanto, bisogna trovare agenti efficaci con assente o bassa tossicità [2]. Le valutazioni economiche inoltre non devono essere fatte considerando solo l'aumento della sopravvivenza che si ottiene, ma bisogna prendere anche in esame la qualità di vita di essa (QALY: quality-adjusted life-year).

Ultimo passo per l'implementazione di un programma di chemioprevenzione è l'individuazione di quale sia la popolazione che se ne può giovare: tutta quella a rischio o solo i soggetti con un'alta probabilità di sviluppare il tumore [2].

Il carcinoma prostatico (CaP) soddisfa ampiamente la prima condizione (vedi i capitoli sull'epidemiologia e le terapie), e sono stati molti gli agenti, sia farmaci sia nutrienti naturali, valutati per un loro potenziale utilizzo. Inoltre, gli sforzi della comunità scientifica tesi ad identificare gli individui a più alto rischio di sviluppo della neoplasia, sui quali eventualmente indirizzare con maggior profitto un programma di trattamento preventivo, sono numerosi. Attualmente sono considerati fattori di rischio la familiarità, l'età, l'aumentato valore del PSA, la razza afro-americana e la presenza di HGPIN nei preparati istologici delle biopsie o dei pezzi operatori di interventi eseguiti per l'iperplasia prostatica benigna (vedi i capitoli relativi per gli approfondimenti), mentre altri fattori sono ancora oggi indagati per capirne il ruolo nello sviluppo della malattia: l'atrofia proliferativa infiammatoria (PIA), le infiammazioni della prostata e alcuni fattori dietetici (p.es. la dieta ricca in carne rossa soprattutto se cotta alla griglia).

6.1.2. Analisi delle evidenze della letteratura

Dalla ricerca della letteratura, effettuata con i limiti e le parole chiave specificati nell'appendice, sono stati rilevati 169 lavori e ne sono stati valutati 58.

Tra gli articoli ritenuti di qualità adeguata per essere inseriti nell'analisi, solo due erano il report di studi randomizzati e controllati con placebo (RCT) di fase III: il Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) [6] e il Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SU.VI.MAX) [7].

Tutti gli altri erano studi osservazionali, sia di coorte o nested case control study sia caso controllo, o loro metanalisi o revisioni strutturate. Questi lavori riportavano i risultati di:

- i) supplementazione di farmaci o nutrienti nell'ambito di RCT che non erano stati disegnati per la prevenzione di CaP;
- ii) rapporto tra livelli delle sostanze indagate nel sangue o nelle unghie e lo sviluppo di CaP;
- iii) rapporto tra tipologia di dieta, indagata con questionari validati, e incidenza del CaP.

Sono stati presi in considerazione solo gli studi prospettici, valutando i lavori con disegno caso controllo solo quando non erano disponibili lavori di qualità superiore. Va sottolineato comunque che anche i trial di coorte e nested case control study, e le sintesi dei loro risultati, hanno potenziali bias legati alla raccolta delle informazioni con i questionari, alla variabilità dei metodi utilizzati per dosare le sostanze studiate, alla presenza di condizioni confondenti sconosciute non eliminate dagli opportuni aggiustamenti.

In sintesi possiamo affermare che:

- *il LdP che deriva (III) dagli studi osservazionali rilevati in letteratura non è sufficiente per poter giustificare un programma di chemioprevenzione.*
- *in alcuni casi i dati di protezione nei confronti del CaP sono interessanti, ma questi possono solo suggerire quali sostanze testare con RCT.*
- *il selenio è il nutriente più interessante da questo punto di vista ed è attualmente oggetto di 5 studi randomizzati e controllati negli Usa [8-12], uno in Australia (APPOSE) e uno in Europa (PRECISE) [13].*

Nella **{tabella 6.1. -1}** sono sintetizzati le caratteristiche e i risultati ottenuti dagli studi osservazionali rilevati in letteratura.

Tabella 6.1. -1. Studi epidemiologici sulla Chemioprevenzione del Carcinoma Prostatico

Sostanza	Tipologia degli studi	N° Pazienti	Risultati	Livello di Prova
Selenio	1 metanalisi (9 Coorte o NCCS*)	3661	RR 0,72 (95% CI 0,61-0,84)	III
			RR alte dosi 0,65 (95% CI 0,52-0,82)	
Licopene	1 metanalisi (10 Coorte o NCCS*)	4371	Ad alte dosi di assunzione (pari a: 12 mg licopene o 200gr di pomodoro crudo/die)	III
			pomodoro RR 0,81 (95% CI 0,71-0,92)	
			licopene RR 0,84 (95% CI 0,75-0,95)	
	2 coorte (non inclusi)	1543	no azione protettiva	III
Vitamina E	8 coorte o NCCS*	8868	1 studio: protezione	III
			1 studio: protezione solo con γ -tocoferolo	
			1 studio: protezione in pz. fumatori	
			1 studio: protezione solo per CaP aggressivo in pz. fumatori	
			3 studi: trend protettivo (2: solo per CaP aggressivo)	
1 studio no protezione				
β Carotene	6 coorte o NCCS*	2744	no azione protettiva (1 studio rileva protezione solo in caso di assunzione basale di carotene inferiore alla mediana: <4129 μ g/die)	III
Vitamina D	3 reviews (26 studi)	-	no azione protettiva	III-IV
Calcio	2 coorte	5225	aumento significativo del rischio di CaP del 60-70%	III
Soia	1 metanalisi (2 coorte, 6 case control)	4217	RR 0,70 (95% CI 0,59-0,83)	III-IV
	2 coorte (inclusi)	529	1 studio: protezione 1 studio: no protezione	III
The verde	1 review: 1 solo case control di qualità adeguata	130	RR 0,28 (95% CI 0,17-0,47)	IV
FANS	1 metanalisi (7 coorte o NCCS*)	7546	aspirina: RR 0,85 (95% CI 0,77-0,94)	III
	2 coorte o NCCS* (non inclusi)	7036	confermano protezione dell'aspirina (1 studio: solo dopo 5 anni di terapia)	
Statine	2 case control	286	1 studio: protezione	IV
			1 studio: trend protettivo	

* NCCS: Nested Case Control Study

6.1.3. Nutrienti e Vitamine

6.1.3.1. Complessi di micronutrienti

SU.VI.MAX è uno studio randomizzato e controllato con placebo in doppio cieco che ha valutato l'effetto di un complesso di micronutrienti (vitamina C, E, β carotene, selenio e zinco) sulla prevalenza del CaP [7]. Il trial ha arruolato 5141 soggetti che sono stati seguiti per un follow up medio di 8,8/9 anni. Sebbene globalmente si sia rilevato solamente un trend protettivo non statisticamente significativo (RR 0,88; 95% CI = 0,60-1,29), nei soggetti con PSA basale $<3\text{ng/ml}$ il complesso ha ottenuto una riduzione significativa della prevalenza del CaP del 48% (RR 0,52; CI = 0,29-0,92). È interessante notare come questo gruppo fosse il più numeroso (2293 nel braccio attivo e 2270 nel braccio placebo) e avesse caratteristiche iniziali simili ai soggetti studiati nel PCPT, studio rispetto al quale è stata ottenuta una riduzione del rischio superiore, soprattutto considerando che tutte le diagnosi sono state fatte su indicazione clinica (SU.VI.MAX non prevedeva biopsie di routine alla fine dello studio). Questi dati incoraggianti sono però controbilanciati dall'aumento del rischio (di significatività borderline) nei pazienti con PSA $\geq 3\text{ng/ml}$ (RR 1,54; CI 95% = 0,87-2,72). Pertanto, da questi risultati, non è possibile trarre conclusioni definitive ma solo ipotizzare un'azione protettiva del complesso che potrebbe agire nelle prime fasi dello sviluppo della neoplasia.

Un altro segno indiretto del potenziale effetto protettivo dei complessi di micronutrienti, o di alcuni dei loro componenti, è fornito dallo studio di chemioprevenzione secondaria, (randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco, crossover, di fase II) che ha rilevato una riduzione significativa del PSA slope e del $^2\log$ PSA slope in 49 pazienti con recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale o radioterapia [14].

In conclusione questi lavori, sebbene di disegno adeguato ed in grado di fornire buoni livelli di evidenza (LdP II), possono solamente suggerire l'ipotesi di un effetto protettivo di alcuni micronutrienti.

6.1.3.2. Selenio

Le evidenze che sostengono la possibile efficacia nella chemioprevenzione del CaP del selenio si ricavano da 9 studi osservazionali prospettici [15-23] i cui dati, che riguardano complessivamente 3611 pazienti con CaP confrontati con 63221 controlli, sono sintetizzati in una metanalisi di disegno corretto [24].

Globalmente il micronutriente è associato ad una riduzione del rischio di CaP del 28% (RR 0,72 95% CI = 0,61-0,84). L'effetto è dose dipendente e le alte dosi di selenio sono associate ad una riduzione del rischio del 35% (RR 0,65; 95% CI = 0,52,0,81) (LdP III).

La dose di supplementazione attualmente maggiormente utilizzata negli studi in corso è di 200 $\mu\text{g}/\text{die}$ [8-13].

6.1.3.3. Licòpene

Dalla ricerca bibliografica sono stati rilevati 6 studi osservazionali prospettici [25-29], 1 review strutturata [30] e 1 metanalisi [31] che avevano come oggetto l'associazione tra licopene (o la sua fonte dietetica principale: il pomodoro) e l'incidenza di CaP. Quattro lavori osservazionali erano compresi nella metanalisi che, valutando anche altri 6 studi di coorte o nested case control più datati, sintetizzava i risultati ottenuti in 4371 pazienti con CaP e in 109406 controlli.

Complessivamente la metanalisi ha rilevato una modesta associazione inversa, cioè una protezione, tra alto consumo di pomodoro (200gr che corrisponde a 12 mg./die di licopene) e rischio di CaP quantificabile in circa il 20% (RR 0,81 95% CI = 0.71-0,92 per l'assunzione di pomodoro crudo, 0,84 95% CI = 0,75-0,95 per l'introito di licopene e 0,78 95% CI = 0,61-1.00 per i livelli di licopene) (LdP III).

I due studi prospettici non inseriti nella metanalisi non hanno rilevato significativi effetti protettivi del licopene: RR 1.04; 95% CI = 0.61-1.77 in uno che ha valutato l'associazione tra livelli serici e rischio di CaP in 205 pazienti [27] e 0,95; 95% CI = 0.78- 1.14 nell'altro che ha confrontato l'assunzione di licopene con la dieta mediante un questionario in 1338 soggetti [29] (LdP III).

6.1.3.4. Vitamina E

La vitamina E è un complesso di tocoferoli e tocotrienoli; i micronutrienti maggiormente valutati in letteratura sono stati gli α e i β tocoferoli.

Sono stati rilevati 8 studi osservazionali prospettici che hanno valutato l'associazione tra tocoferoli e rischio di CaP [25,27-29,32-34]. I risultati, di accettabile evidenza (LdP III), sono però discordanti o solo parzialmente concordanti **{Tab. 6.1.-2}**:

- i)* l'Alpha-Tocopherol, b-Carotene Cancer Prevention Study (ATBC), è un RCT disegnato per valutare l'associazione tra supplementazione di α tocoferolo e β carotene e rischio di neoplasia polmonare in 29133 fumatori. In una coorte di 246 pazienti con CaP è stata rilevata un'azione protettiva dell' α tocoferolo con una riduzione dell'incidenza del 36% (RR 0.64; 95% CI = 0.44-0.94) e della mortalità del 41% (RR 0.59; 95% CI = 0.35-0.99). [32]. I dati del follow up post intervento hanno rilevato la scomparsa dell'effetto dopo 3 e 6 anni la sospensione del trattamento (RR 0.73; 95% CI = 0.51-1.04 a 3 anni e 0.94; 95% CI = 0.72-1.24) [35]. Questi dati interessanti vanno però letti alla luce del fatto che lo studio non è stato disegnato per valutare l'associazione con il rischio di CaP e che la popolazione era costituita solo da fumatori.
- ii)* lo studio CLUE I aveva rilevato un'associazione inversa significativa tra livelli di α e β tocoferolo nel sangue e nelle unghie, che è stata confermata solo per il β tocoferolo nel successivo studio CLUE II (RR 0.19; 95% CI = 0.07-0.56) [17,28]
- iii)* nel trial PLCO non è stata osservata una riduzione del rischio (RR 0,97) a parte un vantaggio per i casi avanzati nei pazienti tabagisti o che avevano smesso di fumare da meno di 10 anni (RR 0.29 95% CI = 0.12-0.68) [29];
- iv)* nello studio CARET è stato rilevato solo un trend protettivo dell' α tocoferolo (RR 0.59; 95% CI = 0.34-1.04) [27];

- i) anche nel Health Professional Follow-up Study (HPFS) non è stata riscontrata una azione protettiva (RR 1.07), ma solo un trend protettivo nei fumatori per la malattia metastatica o fatale (RR 0,44; 95% CI = 0.18-1.07) [33];
- ii) il Physicians' Health Study ha rilevato solo un trend protettivo e solo per le forme avanzate della malattia (RR 0.64; 95% CI = 0.38-1.07) [25];
- iii) nel Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (CPS-II NC) non è stato notato alcun beneficio sia nella popolazione globale sia nei sottogruppi (RR 0,98; 95% CI = 0,89-1,08) [34].

Complessivamente questi dati non permettono di sostenere l'ipotesi di un'associazione inversa tra vitamina E e rischio di CaP, se non per alcuni sottogruppi (tumori aggressivi e/o pazienti fumatori) (LdP III).

La vitamina E è comunque attualmente testata con il selenio nello studio SELdPCT [11] e saranno pertanto disponibili in futuro dati definitivi sulla sua utilità per la chemioprevenzione del CaP

6.1.3.5. β Carotene

Nessuno dei 6 studi osservazionali prospettici rilevati in letteratura che hanno analizzato l'associazione tra β Carotene e rischio di CaP ha osservato un'azione protettiva, statisticamente significativa, del micronutriente. [27-29,32,36] (LdP III).

Recentemente il trial PLCO ha osservato un'associazione inversa (RR 0,52; 95% CI = 0,33-0,81) tra supplementazione di β Carotene (almeno 2mg/die) ed incidenza della neoplasia solo nei soggetti con dieta povera di questo nutriente, cioè con introito inferiore alla mediana rilevata nella popolazione studiata (1338 pazienti con CaP e 29361 controlli) risultata essere 4,129 mg/die [29] (LdP III).

6.1.3.6. Vitamina D e Calcio

Tre recenti review strutturate, che complessivamente hanno preso in considerazione 26 studi osservazionali (sia di coorte o nested case control study sia caso controllo), hanno valutato il rapporto tra vitamina D ed incidenza di CaP [37-39]. Sebbene alcuni studi osservazionali geografici facciano ipotizzare una azione protettiva della Vitamina D e che sia riconosciuta un'azione del calcitriolo, suo metabolita attivo, sulla regolazione della differenziazione e della crescita delle cellule tumorali prostatiche, gli studi epidemiologici non hanno rilevato un'associazione inversa tra micronutriente e neoplasia (LdP III-IV).

Due studi di coorte, il Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort e il Health Professional Follow-up Study, che hanno arruolato globalmente 5225 pazienti con CaP e 113102 controlli, hanno osservato un' aumentata incidenza di CaP nei soggetti che assumevano alte dosi di calcio [40,41]. L'introito >2000 mg/die comporta un' aumentato rischio del 60-70%: RR 1,7; 95% CI = 1,19-2,46 nel HPFS e RR 1,6; 95% CI = 1,1-2,3 nel CPS-II NC. Il rischio è ancora superiore per i tumori avanzati (RR 2,97; 95% CI = 1,61-5,50) e metastatici (RR 4,57; 95% CI = 1,88-11,1) [40] (LdP III).

Tabella 6.1. -2. Associazione tra vitamina E e rischio di carcinoma prostatico

		Protezione			Trend protettivo non statisticamente significativo	Nessuna protezione	
Studio	N° Pz.	Tutta la popolazione	Fumatori	CaP avanzato in fumatori	Tutta la popolazione	CaP avanzato	Tutta la popolazione e sottogruppi
CLUE I Huang HY,2003	182	α tocoferolo p=0.09					
		γ tocoferolo p<001					
CLUE II [Huang HY,2003; Helzlsouer KJ,2000]	142	solo γ toc. RR 0.19; 95% CI=0.07- 0.56					
ATBC [Heinonen OP,1998, the ATBC Study Group, 2003].	246		Incidenza RR 0.64; 95% CI=0.44- 0.94				
			Mortalità RR 0.59; 95% CI=0.35- 0.99.				
			L'effetto scompare alla sospensione della terapia				
PLCO [Kirsh VA, 2006];	1338			RR 0.29; 95% CI=0.12-0.68			
CARET [Goodman GE, 2003]	205				RR 0.59; 95% CI=0.34- 1.04		
HPFS [Chan JM,1999]	1896					RR 0.44; 95% CI=0.18- 1.07	
PHS[Gann PH,1999];	578					RR 0.64; 95% CI=0.38- 1.07	
CPS-II NC [Rodriguez C,2004]	4281						RR 0,98; 95% CI=0,89-1,08

6.1.3.7. Soia

Una metanalisi di 2 studi di coorte e 6 studi caso controllo ha rilevato un'associazione inversa tra assunzione di soia e CaP con una riduzione del 30% del rischio di sviluppare la neoplasia (RR 0,70; 95% CI = 0,59-0,83) [42] (LdP III-IV). Il dato deve essere però valutato con cautela in quanto il lavoro sintetizza dati di qualità differente, emersi da studi con disegno molto eterogeneo. Inoltre le due ricerche di coorte incluse nella metanalisi hanno rilevato risultati contrastanti: in una si è osservato un'associazione inversa (RR 0,30; 95% CI = 0,10-0,90) [43], nell'altra solo un trend protettivo non statisticamente significativo (RR 0,82; 95% CI = 0,54-1,23) [44] (LdP III).

In conclusione le conoscenze oggi a disposizione sull'associazione tra soia e CaP sono ancora limitate e non conclusive.

6.1.3.8. Té verde

Una review strutturata, pubblicata nel 2006, ha esaminato i lavori epidemiologici sugli effetti benefici del té verde e dei polifenoli nei confronti del CaP e ha rilevato che solo uno studio era di qualità accettabile [45].

La ricerca, uno studio caso controllo che ha valutato un piccolo gruppo di soggetti (130 con CaP e 270 controlli) nel sud-est della Cina, ha rilevato un forte effetto protettivo del té verde nei confronti della neoplasia (RR 0,28; 95% CI = 0,17-0,47) [46]. Va peraltro sottolineato il basso livello di prova che può derivare da un solo lavoro caso controllo di scarso dimensionamento (LdP IV).

D'altro canto i risultati preliminari di uno studio randomizzato controllato di fase II, che ha arruolato 60 pazienti, ha osservato che l'assunzione di 600 mg di catechine estratte dal té verde riduce significativamente lo sviluppo di CaP nei pazienti con riscontro biotico di HGPIN [47] (LdP II).

In conclusione i dati sull'attività del té verde sono interessanti, ma assolutamente preliminari.

6.1.4. Farmaci

6.1.4.1. Antiandrogeni

Inibitori della 5-alfa Reduttasi (5-ARI)

Il Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) è un RCT di fase III disegnato per valutare la possibilità di ridurre, nell'arco dei 7 anni dello studio, la prevalenza del CaP in uomini inizialmente senza evidenza clinica di malattia grazie all'attività antiandrogena di finasteride. La ricerca ha arruolato 18882 uomini, ed è, fino ad oggi, lo studio urologico di maggior dimensionamento. Il trial è stato sospeso un anno in anticipo avendo raggiunto l'end point primario cioè la riduzione del 24,8% della prevalenza della neoplasia (95% CI = 18,6-30,6%). Nel braccio attivo la percentuale di CaP rilevati è stata del 18,4% contro il 24,4% del braccio placebo [6] (LdP II).

Questi risultati, apparentemente solidi, non hanno portato alla diffusione della chemioprevenzione del tumore prostatico con finasteride in quanto dall'interpretazione dei dati dello studio sono emersi dei quesiti non ancora chiariti, quali:

- I. perché la prevalenza del CaP è molto più elevata di quella aspettata?
- II. la riduzione del rischio ottenuta riguarda neoplasie clinicamente significative?
- III. il trattamento con finasteride determina un maggior rischio di malattie di alto grado?
- IV. la tossicità del farmaco, in termini di alterazione della funzionalità sessuale, è accettabile?
- V. un programma di chemioprevenzione con finasteride avrebbe costi sostenibili dai servizi sanitari?

Su questi punti di discussione si possono fare alcune considerazioni:

- a. In entrambi i bracci dello studio la prevalenza del CaP è risultata decisamente superiore al 6% aspettato, dato ricavato dal registro SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) e che rispecchia le diagnosi ottenute con la pratica clinica attuale [13]. Se si considerano solo i tumori rilevati su indicazione clinica (biopsie per causa: PSA>4ng/ml o esplorazione rettale sospetta) la prevalenza nel PCPT è risultata del 7,2% valore concordante con quello aspettato. Questi dati suggeriscono due considerazioni opposte: o il tumore della prostata oggi è sottodiagnosticato, o molti CaP rilevati nel trial non erano clinicamente significativi (LdP VI).
- b. Finasteride ha prevenuto solo neoplasie di basso-medio grado (gleason score ≤ 6) e, principalmente, quelle diagnosticate con biopsie di fine studio. Nel gruppo nel quale la biopsia era stata fatta su indicazione clinica è stata osservata una riduzione del rischio che, seppur statisticamente significativa ($p < 0.5$), era solo del 10% (LdP II). Sorge di conseguenza il dubbio che i tumori non sviluppatasi nel braccio attivo della ricerca fossero, per una quota consistente, clinicamente non significativi e alcuni esperti ritengono che l'effetto protettivo della chemioprevenzione con finasteride sia solo del 10% [48] (LdP VI).
- c. Nel gruppo trattato con finasteride si è registrato un aumento del 27% del rischio relativo di sviluppare neoplasia ad alto grado (gleason score ≥ 7) (RR 1,27; 95% CI = 1,07-1,50) (LdP II). Un acceso dibattito si è sviluppato su questo dato. Tre sono le ipotesi che possono spiegarlo: i) finasteride induce direttamente, o indirettamente modificando l'ambiente ormonale, le neoplasie ad alto grado; ii) finasteride altera la morfologia delle cellule neoplastiche facendole sembrare più maligne; iii) finasteride, riducendo il volume della prostata, introduce una condizione confondente cioè un bias di rilevazione. Un panel di esperti urologi ha rivisto le biopsie con tumori gleason score 8-10 rilevate negli studi MTOPS e PCPT e ha concluso che non ci sono sicure evidenze che finasteride influenzi il grado del tumore [49] (LdP VI). Inoltre molti autori ritengono che finasteride non induca lo sviluppo di carcinomi ad alto grado, ma che il rischio aumentato di CaP di alto grado sia dovuto all'indotta riduzione del volume [50,51] (LdP VI). Questa ipotesi sarebbe indirettamente supportata dai risultati di uno studio in cui il volume prostatico ha predetto la presenza di malattia ad alto grado alla biopsia (OR 0,75; 95% CI = 0,61-0,93), ma ha perso il suo valore predittivo sugli esami istologici chirurgici (OR 0,88; 95% CI = 0,71-1,09) [52] (LdP IV). Una risposta

- a. chiara e definitiva a questo quesito, però, si avrà solo quando saranno disponibili i dati, da tempo annunciati[53], sui preparati istologici delle prostatectomie radicali.
- b. I soggetti trattati con finasteride hanno presentato una maggior incidenza, statisticamente significativa, di disfunzioni sessuali. Le differenze percentuali rispetto al placebo più rilevanti sono state registrate per la riduzione del volume dell'eiaculato (+13,1%), la disfunzione erettile (+5,9%) e la perdita/riduzione della libido (+5,8). Nel braccio attivo, viceversa, si sono verificati minor sintomi o sequele legate allo sviluppo dell'iperplasia prostatica benigna, ma con minori differenze rispetto al braccio placebo: urgenza o frequenza minzionale (-2,7%), incontinenza urinaria (-0,3%), ritenzione acuta d'urina (-2,1%) e TURP (-0,9%) (LdP II).
- c. Il costo di un programma di chemioprevenzione con finasteride è stato calcolato in 203000 dollari per anno di vita guadagnato, aggiustato per la qualità di vita (QALY) [54] (LdP III). Il valore è molto superiore allo standard di accettabilità. Tale costo, poi, potrebbe non essere reale in quanto è stato calcolato presupponendo che tutti i CaP prevenuti siano clinicamente significativi e che le neoplasie ad alto grado siano provocate da finasteride, ipotesi ancora da verificare. Va sottolineato infine che il calcolo è stato fatto sulla incidenza di CaP e sui costi dei servizi sanitari degli Stati Uniti, e pertanto non è trasferibile alla realtà italiana.

È in corso un RCT di fase III di chemioprevenzione del CaP con 500mg/die di dutasteride, un inibitore delle 5 α -reduptasi di tipo I e II [55]. L'arruolamento di 8000 pazienti ad alto rischio (PSA \geq 2,5-3ng/ml e biopsia prostatica a sestante negativa) è stato completato e le biopsie di metà studio sono state eseguite. I risultati di questo trial, sebbene eseguito con un altro agente e in una popolazione differente, potranno chiarire alcuni dubbi sollevati dallo studio PCPT.

In conclusione le evidenze oggi a disposizione non supportano l'utilizzo dei 5-ARI in programmi generalizzati di chemioprevenzione del CaP, ma ulteriori ricerche sono necessarie per definire con precisione il loro ruolo nella prevenzione del tumore e il gruppo di pazienti in cui tali approcci potranno essere applicati.

Flutamide

Uno studio randomizzato controllato di fase II, di basso dimensionamento, ha valutato l'effetto protettivo di 250mg/die di flutamide su soggetti con riscontro bioptico HGPIN, non rilevando alcuna efficacia del farmaco: dopo un anno di trattamento si è riscontrato il 14% di CaP nel braccio attivo contro il 10% nel tratto placebo [56] (LdP II).

6.1.4.2. FANS

Una metanalisi di 7 studi di coorte o nested case control, che avevano arruolato globalmente 7546 pazienti con CaP, ha rilevato che i soggetti in terapia con aspirina (ASA) avevano una modesta riduzione del rischio di sviluppare un CaP (RR 0,85; 95% CI = 0,77-0,94) e una più rilevante diminuzione di incidenza di neoplasie avanzate (RR 0,70; 95% CI = 0,52-0,63) [57] (LdP III).

L'effetto protettivo dell'aspirina è confermato anche da altri due studi prospettici. I dati estratti dal General Practice Research Database UK (GPRD) dimostrano una riduzione del rischio del 30% (RR 0,70; 95% CI = 0,61-0,79) [58]. Nel Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort l'efficacia dell'ASA è stata rilevata solo dopo 5 anni di trattamento (RR 0,82 95% CI = 0,71-0,94) con un maggior effetto sui tumori avanzati (RR 0,67 95% CI = 0,44-1,03) [59] (LdP III).

I dati sugli altri farmaci antinfiammatori non steroidei sono discordanti e meno conclusivi [57].

6.1.4.3. Altri Farmaci

Altre due categorie di farmaci potrebbero avere un ruolo nella chemioprevenzione del CaP: le statine, per le quali sono ipotizzati diversi meccanismi di azione, e i modulatori selettivi dei recettori estrogenici, che potrebbero inibire la crescita delle cellule neoplastiche prostatiche interagendo con i recettori per gli estrogeni [60].

Ricerche su banche dati di distribuzione di farmaci hanno messo in relazione l'assunzione di statine con l'incidenza del CaP con risultati contrastanti. In un caso è stata rilevata una riduzione del rischio per i tumori prostatici (RR 0,35 95% CI = 0,20-0,44) ed in particolare per quelli con Gleason score ≥ 7 (RR 0,24 95% CI = 0,11-0,53) [61], in un altro si è evidenziato solo una trend protettivo non statisticamente significativo (RR 0,37 95% CI = 0,11-1,25) [62] (LdP IV).

Una studio di dimensionamento molto ridotto ha osservato che 60mg/die di toremifene, un modulatore selettivo dei recettori estrogenici, riducono nel 72% dei casi la presenza di HGPIN nelle rebiopsie di soggetti con neoplasia prostatica intraepiteliale [63]. Il dato, di basso livello di prova (LdP V), ha però ispirato trial di fase IIB/III attualmente in corso [60].

6.1.5. Sintesi e Raccomandazioni

	Studi epidemiologici/osservazionali supportano l'ipotesi che alcuni nutrienti, il selenio in particolare, possano avere un ruolo nella chemioprevenzione del CaP	III
	Finasteride riduce il rischio di sviluppare un carcinoma prostatico	II
	L'utilizzo clinico di finasteride nella chemioprevenzione è limitato da quesiti non risolti	VI
C	Non ci sono evidenze che supportino l'implementazione della chemioprevenzione con farmaci o nutrienti	
B	Nei pazienti ad alto rischio, e che manifestano il desiderio di ridurlo, la prevenzione con finasteride può essere presa in considerazione previa un'esauritiva discussione sul rapporto costo/beneficio del trattamento purchè l'onere economico non ricada sul servizio sanitario nazionale	

6.1.6. Bibliografia

1. Lowe JF, Frazee LA. Update on prostate cancer chemoprevention. *Pharmacotherapy*. 2006 Mar;26(3):353-9.
2. Lippman SM, Lee JJ. Reducing the “risk” of chemoprevention: defining and targeting high risk—2005. *Cancer Res*. 2006 Mar 15;66(6):2893-903.
3. Lippman SM, Brown PH. Tamoxifen prevention of breast cancer: an instance of the fingerpost. *J Natl Cancer Inst*. 1999 Nov 3;91(21):1809-19.
4. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P, Anderson WF, Zauber A, Hawk E, Bertagnolli M; Adenoma Prevention with Celecoxib (APC) Study Investigators. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17;352(11):1071-80.
5. Lonn E, Bosch J, Yusuf S, Sheridan P, Pogue J, Arnold JM, Ross C, Arnold A, Sleight P, Probstfield J, Dagenais GR; HOPE and HOPE-TOO Trial Investigators. Effects of long-term vitamin E supplementation on cardiovascular events and cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005 Mar 16;293(11):1338-47.
6. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, Lucia MS, Miller GJ, Ford LG, Lieber MM, Cespedes RD, Atkins JN, Lippman SM, Carlin SM, Ryan A, Szczepanek CM, Crowley JJ, Coltman CA Jr. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215-24
7. Meyer F, Galan P, Douville P, Bairati I, Kegle P, Bertrais S, Estaquio C, Hercberg S. Antioxidant vitamin and mineral supplementation and prostate cancer prevention in the SU.VI.MAX trial. *Int J Cancer*. 2005 Aug 20;116(2):182-6
8. Costello AJ. A randomized, controlled chemoprevention trial of selenium in familial prostate cancer: Rationale, recruitment, and design issues. *Urology*. 2001 Apr;57(4 Suppl 1):182-4.
9. Stratton MS, Reid ME, Schwartzberg G, Minter FE, Monroe BK, Alberts DS, Marshall JR, Ahmann FR. Selenium and prevention of prostate cancer in high-risk men: the Negative Biopsy Study. *Anticancer Drugs*. 2003 Sep;14(8):589-94
10. Stratton MS, Reid ME, Schwartzberg G, Minter FE, Monroe BK, Alberts DS, Marshall JR, Ahmann FR. Selenium and inhibition of disease progression in men diagnosed with prostate carcinoma: study design and baseline characteristics of the ‘Watchful Waiting’ Study. *Anticancer Drugs*. 2003 Sep;14(8):595-600
11. Lippman SM, Goodman PJ, Klein EA, Parnes HL, Thompson IM Jr, Kristal AR, Santella RM, Probstfield JL, Moinpour CM, Albanes D, Taylor PR, Minasian LM, Hoque A, Thomas SM, Crowley JJ, Gaziano JM, Stanford JL, Cook ED, Fleshner NE, Lieber MM, Walther PJ, Khuri FR, Karp DD, Schwartz GG, Ford LG, Coltman CA Jr.. Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELdPCT). *J Natl Cancer Inst*. 2005 Jan 19;97(2):94-102.
12. Marshall JR, Sakr W, Wood D, Berry D, Tangen C, Parker F, Thompson I, Lippman SM, Lieberman R, Alberts D, Jarrard D, Coltman C, Greenwald P, Minasian L, Crawford ED. Design and progress of a trial of selenium to prevent prostate cancer among men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Aug;15(8):1479-84
13. Klein EA. Chemoprevention of prostate cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 Apr;54(1):1-10.

14. Schroder FH, Roobol MJ, Boeve ER, de Mutsert R, Zuijdgheest-van Leeuwen SD, Kersten I, Wildhagen MF, van Helvoort A. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in men with prostate cancer and rising PSA: effectiveness of a dietary supplement. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):922-30
15. Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, Hartman AM, Rautalahti M, Tangrea JA, Taylor PR. The association between baseline vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Apr;7(4):335-40
16. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, Stampfer MJ, Spiegelman D, Rimm EB, Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998 Aug 19;90(16):1219-24
17. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, Hoffman S, Burke A, Norkus EP, Morris JS, Comstock GW. Association between alpha-tocopherol, gamma-tocopherol, selenium, and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000 Dec 20;92(24):2018-23.
18. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, Combs GF Jr. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000 Sep;9(9):883-7.
19. Goodman GE, Schaffer S, Bankson DD, Hughes MP, Omenn GS; Carotene and Retinol Efficacy Trial Co-Investigators. Predictors of serum selenium in cigarette smokers and the lack of association with lung and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Oct;10(10):1069-76.
20. van den Brandt PA, Zeegers MP, Bode P, Goldbohm RA. Toenail selenium levels and the subsequent risk of prostate cancer: a prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Sep;12(9):866-71.
21. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, Turnbull BW, Slate EH, Jacobs ET, Marshall JR, Clark LC; Nutritional Prevention of Cancer Study Group. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int.* 2003 May;91(7):608-12.
22. Li H, Stampfer MJ, Giovannucci EL, Morris JS, Willett WC, Gaziano JM, Ma J. A prospective study of plasma selenium levels and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2004 May 5;96(9):696-703.
23. Lipsky K, Zigeuner R, Zischka M, Schips L, Pummer K, Rehak P, Hubner G. Selenium levels of patients with newly diagnosed prostate cancer compared with control group. *Urology.* 2004 May;63(5):912-6.
24. Etminan M, FitzGerald JM, Gleave M, Chambers K. Intake of selenium in the prevention of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2005 Nov;16(9):1125-31.
25. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, Willett W, Sacks FM, Hennekens CH, Stampfer MJ. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: results of a prospective analysis. *Cancer Res.* 1999 Mar 15;59(6):1225-30.
26. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Stampfer MJ, Willett WC. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Mar 6;94(5):391-8.
27. Goodman GE, Schaffer S, Omenn GS, Chen C, King I. The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons

28. learned from beta-carotene and retinol efficacy trial *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Jun;12(6):518-26.
29. Huang HY, Alberg AJ, Norkus EP, Hoffman SC, Comstock GW, Helzlsouer KJ. Prospective study of antioxidant micronutrients in the blood and the risk of developing prostate cancer. *Am J Epidemiol.* 2003 Feb 15;157(4):335-44.
30. Kirsh VA, Hayes RB, Mayne ST, Chatterjee N, Subar AF, Dixon LB, Albanes D, Andriole GL, Urban DA, Peters U; PLCO Trial Supplemental and dietary vitamin E, beta-carotene, and vitamin C intakes and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Feb 15;98(4):245-54.
31. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst.* 1999 Feb 17;91(4):317-31.
32. Etminan M, Takkouche B, Caamano-Isorna F. The role of tomato products and lycopene in the prevention of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Mar;13(3):340-5.
33. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Maenpaa H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial *J Natl Cancer Inst.* 1998 Mar 18;90(6):440-6.
34. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, Rimm EB, Willett WC, Giovannucci EL. Supplemental vitamin E intake and prostate cancer risk in a large cohort of men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999 Oct;8(10):893-9
35. Rodriguez C, Jacobs EJ, Mondul AM, Calle EE, McCullough ML, Thun MJ. Vitamin E supplements and risk of prostate cancer in U.S. men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004 Mar;13(3):378-82.
36. The ATBC Study Group. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation. A postintervention follow-up. *Jama* 2003 Jul; 290 (4): 476-485
37. Cook NR, Stampfer MJ, Ma J, Manson JE, Sacks FM, Buring JE, Hennekens CH. Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer.* 1999 Nov;86(9):1783-92.
38. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review. *Cancer Causes Control.* 2005 Mar;16(2):83-95
39. Vijayakumar S, Mehta RR, Boerner PS, Packianathan S, Mehta RG. Clinical trials involving vitamin D analogs in prostate cancer. *Cancer J.* 2005 Sep-Oct;11(5):362-73.
40. Garland CF, Garland FC, Gorham ED, Lipkin M, Newmark H, Mohr SB, Holick MF. The role of vitamin D in cancer prevention. *Am J Public Health.* 2006 Feb;96(2):252-61.
41. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res.* 1998 Feb 1;58(3):442-7.
42. Rodriguez C, McCullough ML, Mondul AM, Jacobs EJ, Fakhrabadi-Shokoochi D, Giovannucci EL, Thun MJ, Calle EE. Calcium, dairy products, and risk of prostate cancer in a prospective cohort of United States men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2003 Jul;12(7):597-603
43. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in

- men. *Int J Cancer*. 2005 Nov 20;117(4):667-9.
44. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study Cancer Causes Control. 1998 Dec;9(6):553-7.
 45. Nomura AM, Hankin JH, Lee J, Stemmermann GN. Cohort study of tofu intake and prostate cancer: no apparent association. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Dec;13(12):2277-9.
 46. Siddiqui IA, Adhami VM, Saleem M, Mukhtar H. Beneficial effects of tea and its polyphenols against prostate cancer. *Mol Nutr Food Res*. 2006 Feb;50(2):130-43
 47. Jian L, Xie LP, Lee AH, Binns CW. Protective effect of green tea against prostate cancer: a case-control study in southeast China. *Int J Cancer*. 2004 Jan 1;108(1):130-5.
 48. Bettuzzi S, Brausi M, Rizzi F, Castagnetti G, Peracchia G, Corti A. Chemoprevention of human prostate cancer by oral administration of green tea catechins in volunteers with high-grade prostate intraepithelial neoplasia: a preliminary report from a one-year proof-of-principle study. *Cancer Res*. 2006 Jan 15;66(2):1234-40
 49. Walsh PC. Editorial comment. *J Urol*. 2005 Oct;174(4 Pt 1):1293
 50. Mellon JK. The finasteride prostate cancer prevention trial (PCPT)--what have we learned? *Eur J Cancer*. 2005 Sep;41(13):2016-22.
 51. Andriole G, Bostwick D, Civantos F, Epstein J, Lucitaa MS, McConnell J, Roehrborn CG. The effects of 5alpha-reductase inhibitors on the natural history, detection and grading of prostate cancer: current state of knowledge. *J Urol*. 2005 Dec;174(6):2098-104.
 52. D'Amico AV, Barry MJ. Prostate cancer prevention and finasteride. *J Urol*. 2006 Nov;176(5):2010-2
 53. Kulkarni GS, Al-Azab R, Lockwood G, Toi A, Evans A, Trachtenberg J, Jewett MA, Finelli A, Fleshner NE. Evidence for a biopsy derived grade artifact among larger prostate glands. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):505-9.
 54. Parnes HL, Thompson IM, Ford LG. Prevention of hormone-related cancers: prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2005 Jan 10;23(2):368-77.
 55. Zeliadt SB, Etzioni RD, Penson DF, Thompson IM, Ramsey SD. Lifetime implications and cost-effectiveness of using finasteride to prevent prostate cancer. *Am J Med*. 2005 Aug;118(8):850-7
 56. Andriole G, Bostwick D, Brawley O, Gomella L, Marberger M, Tindall D, Breed S, Somerville M, Rittmaster R; REDUCE Study Group Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial *J Urol*. 2004 Oct;172(4 Pt 1):1314-7
 57. Alberts SR, Novotny PJ, Sloan JA, Danella J, Bostwick DG, Sebo TJ, Blute ML, Fitch TR, Levitt R, Lieberman R, Loprinzi CL. Flutamide in men with prostatic intraepithelial neoplasia: a randomized, placebo-controlled chemoprevention trial. *Am J Ther*. 2006 Jul-Aug;13(4):291-7.
 58. Mahmud S, Franco E, Aprikian A. Prostate cancer and use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2004 Jan 12;90(1):93-9.
 59. Garcia Rodriguez LA, Gonzalez-Perez A. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Apr;13(4):649-53

60. Jacobs EJ, Rodriguez C, Mondul AM, Connell CJ, Henley SJ, Calle EE, Thun MJ
61. A large cohort study of aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer incidence. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Jul 6;97(13):975-80.
62. Neill MG, Fleshner NE. An update on chemoprevention strategies in prostate cancer for 2006. *Curr Opin Urol.* 2006 May;16(3):132-7
63. Shannon J, Tewoderos S, Garzotto M, Beer TM, Derenick R, Palma A, Farris PE. Statins and prostate cancer risk: a case-control study. *Am J Epidemiol.* 2005 Aug 15;162(4):318-25.
64. Graaf MR, Beiderbeck AB, Egberts AC, Richel DJ, Guchelaar HJ. The risk of cancer in users of statins. *J Clin Oncol.* 2004 Jun 15;22(12):2388-94.
65. Steiner MS, Pound CR. Phase IIA clinical trial to test the efficacy and safety of Toremifene in men with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Clin Prostate Cancer.* 2003 Jun;2(1):24-31.

6.2. Strategie osservazionali

6.2.1. Analisi delle evidenze della letteratura

Una frazione ampia di pazienti con carcinoma prostatico iniziale – stimabile intorno ai due terzi - ha una sopravvivenza dalla diagnosi particolarmente lunga, almeno fino a 15 anni [1, 2; LdP III].

I parametri clinici e di malattia che si associano a lunghe sopravvivenze sono stati identificati in: grado di malattia basso (Gleason Pattern Score ≤ 6) [1, 3; LdP III], un volume stimato di malattia piccolo [4; LdP III], basso PSA [3, 5; LdP III].

L'insieme di questi criteri tende a delimitare la malattia considerata clinicamente non significativa (indolente), caratterizzata da un volume di tessuto neoplastico $< 0,5$ cc e basso GPS (≤ 6) [3; LdP III] e che tende a coincidere con la categoria di rischio bassa (low risk) della classificazione di D'Amico [4].

Circa il 20% dei pazienti con malattia di stadio clinico T1-2, Gleason Pattern Score $\leq 3+3$ e PSA iniziale < 20 ng/ml, sono attesi portatori di malattia “indolente” secondo tali criteri [5; LdP III].

Nessuno di questi criteri, singolarmente e in associazione, ha dimostrato peraltro affidabilità assoluta nell'individuazione di una malattia di fatto di piccolo volume, confinata all'organo e di basso grado all'istologia definitiva (post-chirurgica). Già da esperienze degli anni '90 del secolo scorso erano state evidenziate le possibilità di trovare - pur in presenza di volume di malattia < 1 cc - neoplasia di grado elevato [6; LdP III] ed estensione extracapsulare rispettivamente in 1 paziente su 3 con GPS compreso tra 3 e 6 e nel 16% dei pazienti [7; LdP III]. L'associazione di più indicatori pre-chirurgici secondo il modello predittivo proposto da Kattan et Al [5], ha un'accuratezza che sfiora l'80%.

La politica di sola osservazione di pazienti con malattia considerata iniziale - pur con criteri piuttosto eterogenei -, prese il nome di vigile attesa (watchful waiting: WW), e consiste in sostanza in un follow-up dello stato di benessere del paziente, fino alla comparsa o all'incipienza dei sintomi [1, 2; LdP III]. Queste esperienze degli anni '90 del secolo scorso con WW avevano dimostrato sopravvivenze a 5 e 10 anni fino del 98% e rispettivamente del 90%.

D'altro canto è stata segnalata una caduta della sopravvivenza specifica da malattia in pazienti sottoposti a sola osservazione dopo il 15° anno [8; LdP III].

È inoltre emersa la superiorità sia nella sopravvivenza cumulativa malattia-specifica, sia nell'incidenza di metastasi che nella progressione locale, della prostatectomia radicale rispetto al WW in una serie svedese di pazienti con malattia iniziale diagnosticata per la maggior parte dei casi sulla base di elementi clinici diversi dalla determinazione del PSA come strumento di screening [9; LdP II]. Sulla base di questa evidenza non può essere più proposto in maniera indiscriminata a pazienti con malattia iniziale un programma di WW.

Poiché rimane vera l'osservazione che fino ad un intervallo di almeno 10 anni pazienti con malattia iniziale mantengono elevate sopravvivenze in assenza di terapia (vedi sopra), e poiché la stima di aspettativa di vita che ha maggiori probabilità di essere vera è quella che pone il limite dei 10 anni [10; LdP III], una strategia di WW può essere

considerata in pazienti con aspettativa di vita ≤ 10 anni.

L'incidenza del carcinoma prostatico presenta elevate differenze in paesi che hanno caratteristiche sociali, culturali e dietetiche simili ma nei quali l'impiego del PSA come strumento di screening è assai diverso: nel 2000 in Danimarca (dove non era diffuso l'impiego del PSA) l'incidenza risultava di 31 nuovi casi per 100.000 abitanti verso 104 nuovi casi per 100.000 in USA (dove l'impiego del PSA è diffuso) [11]. È in oltre emerso come a fronte di un aumento d'incidenza della malattia in USA non si sia assistito ad un corrispondente incremento della mortalità [12].

La politica della **sorveglianza attiva** (Active Surveillance: AS) si propone di selezionare tra i pazienti con malattia iniziale quelli destinati ad una progressione di malattia da quelli portatori di malattia indolente, inviando precocemente i primi ad un trattamento con intento radicale [13; LdP VI].

Esistono poche esperienze prospettiche di AS, di numerosità limitata e non sono validati i criteri clinico-patologici per la selezione dei pazienti [14-17; LdP III].

L'esperienza prospettica più consistente di AS in 299 pazienti con malattia iniziale (stadio cT1-2) ha selezionato, per i pazienti di età < 70 anni, come parametri iniziali un valore di PSA ≤ 10 ng/ml, GPS ≤ 6 e forte motivazione ad omettere il trattamento e come parametri per passare a un trattamento attivo un tempo di raddoppiamento di PSA (PSA DT) < 2 anni, un upgrading della malattia a rebiopsia a 1,5 anni. Il 34% dei pazienti è passato a terapia attiva dopo un follow-up mediano di 64 mesi. La sopravvivenza globale è dell'85% e quella specifica del 99,2%. I due pazienti deceduti per malattia avevano un PSADT < 2 anni (18; LdP III). Più recentemente è stato sviluppato un modello che calcola un pattern individualizzato di cinetica del PSA in 231 pazienti inizialmente sottoposti a sorveglianza [19; LdP III]. Da questo modello risulta che il PSADT medio sia di 2,97 anni (limiti di confidenza al 95%: 2,2-4,4 anni) per i pazienti con alto rischio di progressione e di 6,54 anni (limiti di confidenza al 95%: 4,8-12,3 anni) per i pazienti a basso rischio. Diviene pertanto più prudente l'indicazione e mantenere una soglia di PSADT di 3 anni per i pazienti sottoposti a regime di sorveglianza attiva.

Altre esperienze di AS hanno verificato probabilità di passaggio a trattamento attivo dal 22% al 69% dei pazienti e sopravvivenza specifica da malattia dal 97 al 98% [15-17, 20; LdP III]. L'elevata percentuale di pazienti che passano a trattamento attivo in alcune di queste serie, può far ritenere che tale politica consista in un trattamento dilazionato piuttosto che in una omissione di trattamento.

Non esiste un consenso sui criteri clinico-patologici da adottare sia per il reclutamento che per l'uscita da un programma di AS. La **{tabella 6.2. -1.}** riporta i criteri di eleggibilità e di uscita e la metodologia di osservazione (esami e timing) relativi ad un programma di AS secondo le evidenze degli studi considerati (LdP III).

Non è risultata differenza in termini di "istologia sfavorevole" (caratteristiche di malattia ad esame istologico post-chirurgico associate ad una probabilità di sopravvivenza a 10 anni $< 75\%$) in una piccola serie di 38 pazienti sottoposti a trattamento dilazionato (prostatectomia radicale a 26 mesi di mediana dalla diagnosi) rispetto ad un gruppo di controllo storico di 450 pazienti sottoposti elettivamente a prostatectomia radicale dopo un intervallo mediano di 3 mesi dalla diagnosi e riconsiderati confrontabili con il campione in studio dopo aggiustamento per età e PSA alla diagnosi [21; LdP III].

Il recente stato di avanzamento dello studio prospettico randomizzato europeo concernente il ruolo dello screening del carcinoma prostatico (European Randomized study of Screening for Prostate Cancer – ERSPC-), ha riportato i risultati relativi al sottogruppo di 293 pazienti (28,9% del totale) a cui è stata identificata una neoplasia

prostatica avente i criteri di malattia “indolente”. Di questi 136 (46,4%) hanno scelto la prostatectomia radicale, 91 (31,1%) la radioterapia, 64 (21,8%) la sorveglianza. Dei

Tab. 6.2. -1.

Criteri di eleggibilità	Metodo di osservazione e timing	Crteri di uscita
<ul style="list-style-type: none"> • Stadio clinico T2 • PSA \leq 15 ng/ml • Gleason Pattern Score \leq 3+3 (non GP \geq 4) • n.° biopsie positive per sede < 3 • estensione max di interessamento del singolo frustolo \leq 50% • motivazione del paziente 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA ogni 3-6 mesi • Re-biopsia a 12-18 mesi 	<ul style="list-style-type: none"> • PSA doubling time <3 anni • GP \geq 4 • n.° biopsie positive per sede \geq 3 • estensione max di interessamento del singolo frustolo > 50% • volontà del paziente

pazienti valutabili per i seguenti parametri sottoposti a chirurgia il 71,2% aveva malattia di volume \leq 0,5 ml, il 93,1% aveva malattia di stadio pT2 e l'82,4% aveva di fatto malattia con GPS \leq 3+3. Dei pazienti inizialmente sottoposti a sorveglianza 19 (29,7%) sono stati successivamente sottoposti a trattamento (4 a trattamento ormonale esclusivo). Dopo un follow-up mediano di 80,8 mesi si sono verificati 3 decessi per malattia (nessuno tra i pazienti sottoposti a sorveglianza) e 40 decessi per cause intercorrenti non in relazione alla malattia. La sopravvivenza globale risulta dell'85,4% e quella malattia-specifica del 99,2% [22; LdP III].

L'assenza di esperienze cliniche controllate e di un consenso validato riguardo i criteri per l'arruolamento e l'uscita da un programma di AS, fanno pertanto sì che tale scelta sia allo stato da considerarsi in fase di sperimentazione e sviluppo clinici. Se infatti esistono evidenze che ben ponderati programmi di AS siano in grado di evitare un sovra-trattamento (o trattamento inutile) in una frazione significativa di pazienti con neoplasia prostatica localizzata, la capacità di identificare con gli strumenti clinici e biologici standard disponibili i pazienti con carcinoma prostatico non significativo sono ancora non sufficientemente accurati. L'applicazione di una terapia osservazionale coi principi della AS è pertanto raccomandata all'interno di uno studio clinico [14-18, 20, 22; LdP III].

6.2.2. Sintesi e raccomandazioni

Esiste una frazione ampia di pazienti con carcinoma prostatico iniziale, stimabile attorno ai 2/3, la cui sopravvivenza dalla diagnosi è particolarmente lunga, almeno fino a 15 anni	III
I parametri clinico-patologici che si sono dimostrati associarsi ad una lunga sopravvivenza tendono a coincidere con i criteri della definizione della malattia a basso rischio	III

	Non sono disponibili informatori alla diagnosi sufficientemente affidabili nell'identificare i pazienti con malattia indolente	III
	È dimostrata la superiorità della prostatectomia radicale sulla Sorveglianza attiva nella sopravvivenza cumulativa malattia-specifica	II
	Serie di studi di Sorveglianza Attiva riportano sopravvivenze malattia-specifiche del 98-100%	III
	Non esiste un consenso sui criteri clinico-patologici per il reclutamento, l'uscita e la metodologia di osservazione dei pazienti candidati a Sorveglianza Attiva	III
A	La Vigile Attesa non può essere proposta in maniera indiscriminata a pazienti con malattia iniziale	
B	La Vigile Attesa può essere considerata nel paziente con malattia iniziale con aspettativa di vita < 10 anni	
B	Allo stato, l'applicazione di un programma di Sorveglianza Attiva, proposto in alternativa ad un trattamento con intento radicale, è suggeribile all'interno di un protocollo definito	

6.2.3. Bibliografia

1. Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA*. 1995 Aug 23-30;274(8):626-31.
2. Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA*. 1997 Feb 12;277(6):467-71.
3. Epstein JI, Chan DW, Sokoll LJ, et al. Nonpalpable stage T1c prostate cancer: Prediction of insignificant disease using free/total prostate specific antigen levels and needle biopsy findings. *J Urol* 1998;160:2407-11
4. D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, et al: Determinants of prostate cancer specific Survival following radiation therapy during the prostate specific antigen era. *J Urol* 170:S42-S46, 2003.
5. Kattan MW, Eastham JA, Wheeler TM, Maru N, Scardino PT, Ebersdobler A, Graefen M, Huland H, Koh H, Shariat SF, Slawin KM, Ohori M. Counseling men with prostate cancer: a nomogram for predicting small, moderately differentiated, confined tumors. *J Urol* 170, 1792-1797, November 2003.
6. Miller GJ, Cygan JM. Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol*. 1994 Nov;152(5 Pt 2):1709-13.
7. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of 22 randomised trials with 3283 deaths in 5710 patients. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 346:245 1995.
8. Johansson JE, Andren O, Andersson SO, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson

- A, Adami HO. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22):2713-9.
9. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 12;352(19):1977-84.
 10. Krahn MD, Bremner KE, Asaria J, Alibhai SM, Nam R, Tomlinson G, Jewett MA, Warde P, Naglie G. The ten-year rule revisited: accuracy of clinicians' estimates of life expectancy in patients with localized prostate cancer. *Urology*. 2002 Aug;60(2):258-63
 11. Globocan 2000. Cancer incidence, prevalence and mortality worldwide. <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.html>
 12. SEER Cancer Statistics Review 1973–1999 http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/prostate.pdf, accessed Jan, 2004
 13. Klotz L Active Surveillance for Prostate Cancer: For Whom? *J Clin Oncol* 2005 Nov;23(32):8165-9; Parker C *Lancet Oncol* 2004; 5: 101–06
 14. Klotz L, Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 24 (2006) 46–50.
 15. Zietman AL, Thakral H, Wilson L, Schellhammer P. Conservative management of prostate cancer in the prostate specific antigen era: the incidence and time course of subsequent therapy. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1702-6.
 16. el-Geneidy M, Garzotto M, Panagiotou I, Hsieh YC, Mori M, Peters L, Klein T, Beer TM. Delayed therapy with curative intent in a contemporary prostate cancer watchful-waiting cohort. *BJU Int*. 2004 Mar;93(4):510-5.
 17. Hardie C, Parker C, Norman A, Eeles R, Horwich A, Huddart R, Dearnaley D. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer. *BJU Int*. 2005 May;95(7):956-60.
 18. Klotz L, Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 24 (2006) 46–50.
 19. Zhang L, Loblaw A, Klotz L. Modeling Prostate Specific Antigen kinetics in patients on active surveillance. *J Urol* 176;1392-8:2006.
 20. Carter CA, Donahue T, Sun L, Wu H, McLeod DG, Amling C, Lance R, Foley J,
 21. Sexton W, Kusuda L, Chung A, Soderdahl D, Jackmaan S, Moul JW. Temporarily deferred therapy (watchful waiting) for men younger than 70 years and with low-risk localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol*. 2003 Nov 1;21(21):4001-8).
 22. Warlick C, Trock BJ, Landis P, Epstein JI, Carter HB. Delayed versus immediate surgical intervention and prostate cancer outcome. *J Nat Cancer Inst* 98:355, 2006.
 23. Stijn Roemeling, Monique J. Roobol, Renske Postma, Claartje Gosselaar, Theo H. van der Kwast, Chris H. Bangma, Fritz H. Schroder. Management and Survival of Screen-Detected Prostate Cancer Patients who might have been suitable for active surveillance. *Eur.Urol* 2006 Sep.50(3): 475-82

6.3. Terapia Medica

6.3.1. Terapia medica di prima linea

Dalla scoperta ad inizio degli anni 40 di Huggins and Hodges [1] sullo sviluppo iniziale testosterone-dipendente della neoplasia prostatica, la terapia primaria di tale malattia in fase avanzata (non suscettibile di terapia radicale) è stata la soppressione androgenica (castrazione – ADT/ Terapia di Deprivazione Androgenica) medica o chirurgica. Tale terapia, pur ottenendo una risposta antitumorale in più dell'80% dei pazienti, non è curativa ed anche la proposta di Labrie [2] ad inizio anni 80 di aggiungere un antiandrogeno alla castrazione per antagonizzare anche gli effetti della minima produzione androgenica surrenalica, ottenendo così di fatto un Massimo Blocco Androgenico (MAB o CAB/Blocco Androgenico Combinato), non ne ha modificato sostanzialmente l'efficacia.

Visto pertanto il ruolo fondamentale palliativo della stessa, pur essendo riconosciuta come terapia standard di prima-linea nei paziente con neoplasia prostatica metastatica o con malattia non suscettibile di terapia radicale, diventano importanti alcuni elementi (sociali, economici, tossicità) da vagliare fra medico e paziente nella scelta del suo utilizzo.

Per definirne quindi il ruolo attuale abbiamo cercato di rispondere ai seguenti quesiti :

1. Quali sono attualmente i trattamenti iniziali standard?
2. Gli antiandrogeni hanno analoga efficacia della ADT?
3. MAB/CAB ha maggiore efficacia della ADT?
4. La terapia immediata offre dei vantaggi rispetto alla terapia differita?
5. La terapia intermittente è proponibile in alternativa alla terapia continua?

6.3.1.1. Quesito 1 : Trattamento iniziale standard ?

L'utilizzo storico degli estrogeni è ormai stato quasi completamente abbandonato perché, a fronte della comprovata efficacia e basso costo, la tossicità (specialmente cardiovascolare e tromboembolica) risultava elevata anche a dosaggi bassi (DES 1-3 mg). Tuttavia, poiché da lavori storici pluricitati [3, 4] era stata evidenziata una equivalenza di efficacia fra dietilstilbestrolo (DES) alla dose di 3 mg/die ed orchietomia bilaterale, risulta evidente che tali storici trattamenti sono ancora oggi il termine di paragone a cui qualunque trattamento deve paragonarsi.

I trattamenti iniziali standard attualmente proponibili sono i seguenti :

- **Orchietomia bilaterale.** Efficace nel determinare una rapida (95% dopo circa 3-4 ore) e duratura caduta del testosterone sierico (<10 ng/ml). La sua efficacia è stata comprovata in studi storici randomizzati a placebo e DES. Chirurgicamente è proponibile come orchietomia totale classica o sottocapsulare. Analoga efficacia delle 2 procedure ma morbilità lievemente maggiore della prima valutato in un solo studio randomizzato [5]. Vantaggi sono la facilità di esecuzione chirurgica con scarsa morbilità, il basso costo e l'assenza di monitoraggio terapeutico. Svantaggi

sono la irreversibilità, gli effetti collaterali tipici della ipotestosteronemia (aumento ponderale, ginecomastia, affaticamento, perdita libido, cambiamenti umorali, osteoporosi, sintomi vasoattivi) e l'impatto psicologico sul paziente, per cui di fronte alla scelta fra castrazione chirurgica e farmacologica il paziente sembrerebbe optare per la seconda soluzione [6].

- **LH-RH Agonisti.** Il trattamento con tali molecole [buserelin, goserelin acetato, leuprolide acetato, triptorelina acetato] determina un iniziale [1-2 settimane] incremento del testosterone sierico da stimolazione LH e solo dopo circa 3-4 settimane si raggiungono livelli ematici di castrazione a causa della downregulation dei recettori ipofisari. Per tale motivo nei pazienti con malattia avanzata si può determinare un iniziale peggioramento clinico [flare-up] prevenibile con l'utilizzo preliminare ed in associazione per circa 1 mese di un antiandrogeno [7]. Sono disponibili in varie formulazioni per via intramuscolare, sottocutanea a lento rilascio da 1 a 12 mesi. Non esistono molti studi comparativi randomizzati fra le diverse molecole e formulazioni. Nei pochi effettuati [8-9-10] [con basso numero di pazienti] non si sono evidenziate differenze fra le molecole testate nel raggiungimento e mantenimento di livelli di testosterone compatibili con la castrazione né negli effetti collaterali. La loro efficacia paragonabile alla orchietomia ed agli estrogeni è stata confermata da più studi [11]. Vantaggi sono la formulazione depot e la potenziale reversibilità del trattamento [effetti della ipotestosteronemia scompaiono dopo 6-9 mesi dalla cessazione della terapia anche se talvolta dopo lunga terapia non si ripristinano i livelli iniziali di testosterone]. Svantaggioso il costo elevato del trattamento rispetto alla orchietomia [12], gli effetti collaterali da ipotestosteronemia ed il monitoraggio terapeutico.

6.3.1.2. Quesito 2 : Antiandrogeni versus blocco ?

Gli antiandrogeni vengono suddivisi in 2 categorie farmacologiche : steroidei e non steroidei.

- **Non steroidei** (nilutamide, bicalutamide, flutamide). Il primo non è in commercio in Italia. Agiscono inibendo i recettori androgenici periferici e non alterano di conseguenza la testosteronemia e la produzione di LH. Non vi sono studi randomizzati comparativi fra queste molecole. La via di somministrazione è orale. La flutamide a causa della bassa emivita (5-6 ore) richiede una triplice somministrazione al giorno mentre la bicalutamide (emivita di circa 1 settimana) può essere data in monosomministrazione. E' stata evidenziata una migliore qualità di vita dei pazienti in trattamento rispetto alla castrazione relativamente alla sfera sessuale ed alle capacità fisiche. Vantaggi inoltre sono la via di somministrazione, la reversibilità del trattamento e la preservazione della funzione sessuale in circa il 70-80% dei pazienti. Svantaggi sono il costo elevato (specie per la bicalutamide), la tossicità epatica (specie per la flutamide), la ginecomastia, la tossicità enterica (per la flutamide).
- **Steroidei** (Ciproterone acetato). La via di somministrazione è sia orale sia intramuscolare (formulazione depot). Agisce sia perifericamente sui recettori androgenici sia centralmente sui recettori ipofisari riducendo la testosteronemia e la produzione di LH. Vantaggi sono il basso costo e le proprietà progestiniche che riducono i fenomeni vasoattivi. Svantaggi la tossicità epatica e cardiovascolare

(modesta) e la riduzione della funzione sessuale.

Nella valutazione complessiva dei quesiti 1 e 2 facendo riferimento alla meta-analisi degli studi randomizzati sulla monoterapia già citato [11] si possono estrapolare le seguenti conclusioni :

- Nessun trattamento è superiore alla orchietomia in termini di efficacia (Overall Survival / Progression Free Survival / Time to Progression)
- DES ed LH-RH agonisti hanno analoga efficacia (OS / PFS / TP) rispetto alla orchietomia
- Non sono state evidenziate differenze di efficacia fra i vari LH-RH agonisti (nessun trial diretto / confronto indiretto fra trials analoghi)
- Efficacia degli antiandrogeni sembrerebbe essere lievemente inferiore alla ADT
- Non vi sono trials comparativi in termini di efficacia fra i vari antiandrogeni non steroidei
- Ciproterone acetato non ha efficacia superiore agli NSAA
- Treatment-withdrawals inferiore con uso di LH-RH (0%-4%) rispetto agli antiandrogeni non-steroidi (4%-10%). Eventi avversi maggiori con flutamide (9.8%)

6.3.1.3. Quesito 3 : MAB/CAB vs ADT ?

Esiste un reale vantaggio ad associare un antiandrogeno alla castrazione per tutta la durata della terapia ormonale e non solo in fase iniziale per impedire il flare-up?

Esistono alcuni studi randomizzati in letteratura che hanno cercato di dirimere tale quesito ma le risposte sono contraddittorie anche a causa dei diversi protocolli instaurati (tipologia e timing dei farmaci comparati).

Tre sistematiche recenti meta-analisi di studi randomizzati sul rapporto ADT vs MAB [13, 14, 15] hanno evidenziato un lieve vantaggio del MAB sulla sopravvivenza ma limitato ai pazienti in terapia con antiandrogeno non steroideo e sopravvissuti ad un follow-up minimo di 5 anni (2-3% di aumento nella sopravvivenza a 5 anni). Il tutto ovviamente accompagnato da un netto aumento del costo terapeutico e degli effetti collaterali (specie gastrointestinali ed oftalmologici).

Una recente meta-analisi con utilizzo del delta-method [16] avrebbe evidenziato un vantaggio del MAB con bicalutamide 50 rispetto alla ADT con riduzione della HR (hazard ratio) della mortalità cancro specifica del 20%, con riduzione anche degli effetti collaterali (specie gastro-enterologici ed oftalmologici) rispetto agli altri androgeni non steroidei. Tali dati darebbero un potenziale vantaggio sulla sopravvivenza mediana di 1.25 anni; tale vantaggio sulla sopravvivenza è ovviamente ipotetico e dovrebbe essere riconfermato da adeguati studi clinici.

6.3.1.4. Quesito 4 : terapia immediata vs terapia differita

Esistono vantaggi in termini di OS, CSS e/o PFS, valutando anche i costi e la QoL, fra la terapia ormonale (ADT/MAB) impostata alla diagnosi o alla comparsa di sintomi e/o segni clinici di progressione?

Non vi sono molti lavori in letteratura statisticamente significativi su tale argomento e tali lavori differiscono non solo per la tipologia del trattamento e per la stadiazione della neoplasia ma anche per la definizione di progressione lasciando spesso alla discrezionalità del medico l'instaurazione della terapia ormonale. Risulta pertanto evidente che mentre vi è un generale accordo nell'instaurare la stessa nei casi di neoplasia

prostatica sintomatica, per ridurre l'incidenza di complicanze, non è altrettanto chiaro il comportamento da tenere di fronte a neoplasia prostatica asintomatica dove forse l'introduzione sistematica di classi di rischio potrebbe portare in futuro a selezionare le neoplasie a più alta aggressività suscettibili di intervento terapeutico immediato a fronte di un maggior costo e di maggiori effetti collaterali.

Esistono infatti almeno 3 gruppi diversi di pazienti sulla base di semplici criteri clinici :

- 1) Pazienti asintomatici con risalita del Psa dopo terapia radicale (chirurgica o radioterapica)
- 2) Pazienti asintomatici con MTS accertate con imaging non sottoposti a terapia radicale
- 3) Pazienti asintomatici pN+ (con o senza chirurgia radicale)

Non vi sono studi randomizzati inerenti al gruppo 1.

Sul gruppo 2 esiste una meta-analisi e 2 studi randomizzati.

La meta-analisi includente gli studi ECOG – MRC – VACURG I –VACURG II (2167 pt) evidenziava un vantaggio sulla OS del 5.5% ma solo a 10 anni (quindi su un limitato numero di pazienti), senza differenze statisticamente significative sulla CSS [17]. Contestualmente veniva registrata una minor percentuale di complicanze legate alla progressione tumorale ed una maggior frequenza di eventi avversi legati alla terapia nel gruppo di terapia immediata.

Nel protocollo EORTC 30891 (985 pt./ T0-4 N0-2 M0) veniva riscontrato un modesto aumento della OS senza differenze statisticamente significative sulla mortalità cancro-specifica e sulla symptom-free survival nel gruppo della terapia immediata [18].

Nel protocollo SAKK 08/88 (197 pt. / T0-4 N0-2 M0-1) non si evinceva nessun vantaggio nello stesso gruppo sulla OS e symptom-free survival [19].

Per il gruppo 3 esistono 2 studi randomizzati inerenti due sottogruppi differenti.

Nel protocollo EORTC 30846 (234 pazienti pN+ senza trattamento locale della neoplasia) si evinceva un modesto vantaggio in termini di sopravvivenza per il trattamento immediato non statisticamente significativo [20].

Nello studio EST 3886 (98 pt. pN+ dopo RP) risultava un vantaggio della terapia immediata sulla OS, CSS, PFS [21].

Particolare interesse riveste in prospettiva il protocollo EPCP (randomizzato/doppio cieco) ancora in corso che raggruppa 3 trials (Trials 23 Nord America / Trial 24 Europa+Sud Africa+Messico+Israele+Australia / Trial 25 Scandinavia) comprendente 8113 pazienti. (T1-4 N0-N+ M0) randomizzati a Bilacutamide 150 o placebo in aggiunta alla terapia standard di partenza (Chirurgia/Radioterapia/WW). Pur nelle differenze sostanziali fra i 3 trials (particolarmente si differenzia il trial 23 che seleziona pazienti a rischio di progressione inferiore rispetto agli altri 2) ad un follow-up mediano di oltre 7 anni sembra evincersi un vantaggio nella OS e PFS nel gruppo con NSSA e malattia localmente avanzata (nessun vantaggio sembrerebbe notarsi nel gruppo a basso rischio) [22, 23, 24].

6.3.1.5. Quesito 5 : terapia intermittente vs. continua

Il razionale che ha portato alla proposta di una terapia ormonale intermittente si basa fondamentalmente su 3 punti :

- 1) La terapia ormonale è una terapia palliativa
- 2) La prolungata terapia ormonale porta inesorabilmente ad una androgeno-indipendenza della neoplasia con conseguente progressione della stessa

- 3) La ipotestosteronemia, se prolungata, ha notevoli effetti collaterali
Da tali premesse ne conseguono i supposti vantaggi della terapia intermittente :
 - 1) Recuperare con uno o più stop terapeutici una parte della ormonoresponsività della neoplasia
 - 2) Ridurre gli effetti collaterali della castrazione ormonale con miglioramento della QoL
 - 3) Ridurre i costi della terapia

Non esistono tuttavia dati sufficienti per esprimere delle raccomandazioni.

Sono in corso dei trials clinici randomizzati multicentrici.

In letteratura vi sono finora solo alcuni studi pilota e studi non randomizzati da cui emerge che più del 90% dei pazienti risponde ad un secondo ciclo di ADT.

Esistono inoltre 2 soli studi randomizzati con pochi pazienti. Nel primo [25] alcuni pazienti sono riusciti ad effettuare fino ad un massimo di 6 cicli (stop con Psa 4 e ripresa con Psa 10) e nella quasi totalità i livelli di testosterone sono tornati nel range di normalità durante i periodi di stop terapeutico. Nel secondo [26] oltre il 50% dei pazienti nel braccio della terapia intermittente hanno effettuato 3 o più cicli con circa il 60% del periodo controllato senza terapia. Il mantenimento dell'efficacia terapeutica (valutato sul Psa) non è stato inferiore al gruppo in terapia continua.

6.3.1.6. Sintesi e raccomandazioni

	L'efficacia del LH-RH analogo è paragonabile alla orchietomia ed agli estrogeni	I
	Nessuna differenza di efficacia dimostrata fra le varie molecole e formulazioni di LH-RH analogo	I
	Monoterapia con antiandrogeni non steroidei (NSAA) ha evidenziato efficacia lievemente inferiore alla ADT ma con minori ripercussioni sulla sfera sessuale	I
	Monoterapia con Antiandrogeni steroidei (SAA) ha evidenziato efficacia lievemente inferiore alla ADT	I
	Associazione LH-RH analogo con NSSA (BAT/MAB) avrebbe evidenziato un lieve vantaggio in termini di sopravvivenza solo nei pazienti con follow-up minimo di 5 anni (2-3%) ma con netto aumento dei costi ed effetti collaterali	I
	La terapia immediata sembrerebbe dare un lieve vantaggio a lungo termine in termini di sopravvivenza e riduzione complicanze rispetto alla terapia differita (aumento costi ed effetti collaterali).	I
	La terapia intermittente consente, dopo la ripresa terapeutica, il ripristino dello stato di castrazione farmacologica per alcune volte con riduzione dei costi e miglioramento della Q.o.L.	II
A	Trattamento iniziale standard, da concordare col paziente, è con LH-RH analogo (preceduto da un breve periodo di 3/4 settimane con antiandrogeno non steroideo per prevenire il possibile flare-up), o con orchietomia bilaterale (classica o sottocapsulare) o con NSSA	
D	Il CAB/MAB non è proponibile come terapia standard di prima linea ma valutabile	

A	La terapia ormonale immediata è indicata nei pazienti sintomatici mentre è discrezionale negli altri casi
C	Non esistono dati sufficienti sulla reale efficacia per supportare l'utilizzo della terapia intermittente al di fuori di trias clinici

6.3.1.7. Bibliografia

1. Huggins C, Hodges C. : Studies on prostatic cancer : I. The effect of castration, of estrogen, and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297
2. Labrie F, Dupont A, Belanger A, et al. : New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LH-RH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982;5:267-275
3. Robinson MR, Smith PH, Richards B, et al. : The final analysis of the EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Co-Operative Group phase III clinical trial (protocol 30805) comparing orchiectomy, orchiectomy plus cyproterone acetate and low dose stilboestrol in the management of metastatic carcinoma of the prostate. *Eur Urol* 28:273-283,1995
4. Byar DP, Corle DK, : Hormone therapy for prostate cancer: Results of The Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr*:165-170,1988
5. Roosen JU, Klarskov OP, Mogensen P, : Subcapsular vs total orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer : a randomized trial. *Scand.J.Urol. Nephrol.*2005;39: 464-467
6. Cassileth BR, Seidman EJ, Soloway MS, et al : Patients' choice of treatment in stage D prostate cancer. *Urology* 33:57-62,1989
7. Waxman J, Man A, Hendry WF, et al : Importance of early tumour exacerbation in patients treated with long acting analogues of gonadotropin releasing hormone for advanced prostatic cancer. *BMJ* 291:1387-1388,1985
8. Heyns CF, Simonin MP, et al : Comparative efficacy of triptorelin pamoate and leuprolide acetate in men with advanced prostate cancer. *BJ Int.* 2003 Aug;92(3):226-231
9. Zinner NR, Bidair M, et al : Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin 3.6 and 10.8 mg:results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004 Dec;64(6):1177-1181
10. Teillac P, Heyns CF, et al : Pharmacodynamic equivalence of a decapeptyl 3-month SR formulation with the 28-day SR formulation in patients with advanced prostate cancer. *Horm Res.* 2004;62(5):252-258
11. Seidenfeld J, Damsen DJ, Hasselblad V, et al : Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 132:566.577,2000
12. Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM : Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 92:1731-1739,2000
13. Prostate Cancer 'Trialists' Collaborative Group : Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of the randomised trials. *Lancet* 355:1491-1498, 2000
14. Samson DJ, Seidefeld J, et al : Systematic review and meta-analysis of monotherapy

- compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 95:361-376,2002
15. Schmitt B, Wilt TJ, et al : Combined androgen blockade with nonsteroidal antiandrogens for advanced prostate cancer : a systematic review. *Urology* 57: 727-732,2001
 16. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int.* 2004 Jun;93(9):1177-1182
 17. Wilt T, Nair B, et al : Early vs deffered androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *The Cochrane Library* (1) (ed issue 4). Oxford, Update Software,2006
 18. Studer UE, Whelan P, et al : Immediate or deffered androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent : EORTC 30891. *J. Clin.Oncol.*2006 Apr 20;24(12):1868-1876
 19. Studer UE, Hauri D, et al : Immediate vs deffered hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J. Clin.Oncol.*2004 Oct15;22(20):4109-4118
 20. Schroder FH, Kurth KH, et al : Early vs delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor : results of EORTC 30846 – a phase III study. *J. Urol.* 2004 Sep;172(3):923-927
 21. Messing EM, Manola J, et al : Immediate vs deffered androgen deprivation treatment in patients with pelvic node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol.*2006 Jun;7(6):472-479
 22. McLeod DG, Iversen P, et al : Bicalutamide 150 mg plus standard care vs standard care alone for early prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Feb;97(2):247-254
 23. McLeod DG, See WA, Klimberg I, et al. : The bicalutamide 150 mg EPCP : Findings of the North American Trial at 7.7-Year Median Followup. *J.Urol.* 2006 July;176:75-80
 24. Iversen P, Johansson JE, et al. : Bicalutamide 150 mg in addition to standard care for patients with early non-metastatic prostate cancer: updated results from the Scandinavian Prostate Cancer Group-6 Study after a median follow-up period of 7.1 years. *Scand.J.Urol.Nephrol.*2006;40(6):441-452
 25. Mottet N, Lucas C, et al : Intermittent androgen castration : a biological reality during intermittent treatment in metastatic prostate cancer? *Urol Int.*2005;75(3):204-208
 26. de Leval J, Boca P. et al : Intermittent vs continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002 Dec;1(3):163-171

6.3.2. La sindrome metabolica

6.3.2.1. Analisi delle evidenze della letteratura

La sindrome metabolica o plurimetabolica, comprende una concomitanza di disordini metabolici che determinano un elevato rischio di eventi cardiovascolari. È caratterizzata da: obesità, dislipidemia, resistenza all'insulina con conseguente sviluppo di diabete mellito di tipo 2, ipertensione.

La definizione clinica di sindrome metabolica è basata sul riscontro di 3 dei cinque parametri considerati (linee guida internazionali Adult Treatment Panel III o ATP III) (1):

- obesità centrale, caratterizzata da una circonferenza vita \geq a 102 cm nei maschi, elevato livello ematico di trigliceridi (\geq 150 mg/dl);
- basso livello di colesterolo HDL (\leq 40 mg/dl nei maschi e 50 mg/dl nelle femmine);
- ipertensione arteriosa ($>$ 135/85)
- iperglicemia a digiuno ($>$ 110 mg/dl)

La patogenesi della sindrome metabolica è multifattoriale ma le alterazioni del metabolismo degli zuccheri e dei grassi, associate a fattori ambientali, (sedentarietà e alimentazione scorretta) e genetici sono determinanti per la sua insorgenza. Fra questi, il principale fattore di rischio è l'obesità. su pochi pazienti con carcinoma della prostata ed ipogonadismo indotto, ha evidenziato un aumento dei valori pressori e della rigidità vasale arteriosa ed una ridotta sensibilità all'insulina [(8) LdP:III]. A conferma di tali evidenze, in un recente studio prospettico randomizzato [(9) LdP:III] il trattamento sostitutivo con testosterone in uomini affetti da ipogonadismo e diabete mellito di tipo II, ha ridotto l'insulino-resistenza e migliorato i controlli glicemici.

Studi epidemiologici hanno evidenziato come i livelli di testosterone siano inversamente correlati ai livelli serici di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi e siano invece correlati positivamente con i livelli serici di colesterolo HDL (10). Uno studio ha dimostrato che nei pazienti con carcinoma prostatico sottoposti ad ADT a lungo termine, presentano livelli serici di colesterolo totale e colesterolo LDL più elevati rispetto alla popolazione di controllo (corretta per età) [(11)LdP:III].

Negli uomini affetti da carcinoma prostatico, la mortalità per patologie cardiovascolari è diventata la causa di morte più frequente tra le cause di morte non cancro correlate [(12) LdP:III].

Due recenti studi prospettici hanno valutato l'insorgenza di insulino resistenza e di aterosclerosi in pazienti affetti da carcinoma prostatico in terapia androgeno-soppressiva: nonostante il breve follow-up, i pazienti trattati con ADT a lungo termine presentano livelli di glucosio e di insulinemia significativamente più elevati rispetto ai pazienti con neoplasia prostatica non sottoposti a trattamento ormonale [(13;14)]. In considerazione dell'associazione tra l'insulino-resistenza e la mortalità cardiovascolare, questi dati possono, almeno in parte, spiegare l'aumentata mortalità cardiovascolare in questa popolazione di pazienti: in questo caso l'ipogonadismo può essere considerato la causa principale dello sviluppo della sindrome metabolica [1].

La presenza della malattia metabolica (soprattutto iperglicemia e obesità addominale) in più del 50% dei pazienti con carcinoma prostatico in terapia androgeno soppressiva a lungo termine è stata dimostrata da Braga-Basaria [(15) LdP:III]. Attualmente però non vi sono studi prospettici che abbiano evidenziato una correlazione tra l'insorgenza della sindrome metabolica e l'aumentata mortalità cardiovascolare.

Inoltre recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo che ha dimostrato una possibile associazione fra il trattamento con LH-RH analoghi e un aumentato rischio di sviluppo di diabete mellito tipo II: in particolare è stato dimostrato che nei pazienti sottoposti ad orchietomia, il rischio di sviluppare il diabete è aumentato di circa il 34%, quello di sviluppare una malattia coronarica del 16% e di sviluppare un infarto del miocardio dell'11% [(16) LdP:V].

In considerazione dell'aumento dei casi di neoplasia prostatica e dell'età sempre

più giovane in cui tale malattia viene diagnosticata e della conseguente necessità di prolungare la terapia ormonale per lunghi periodi, è importante la valutazione dei possibili effetti legati all'ADT a lungo termine.

La sindrome metabolica si associa ad un aumentato rischio cardiovascolare (da 2 a 5 volte maggiore) e di sviluppo di diabete tipo II [1].

Gli uomini di mezz'età, in cui vi è una riduzione fisiologica del testosterone, sviluppano una perdita di massa e forza muscolare, accumulano adiposità di tipo centrale e sono ad aumentato rischio di fratture ossee. Una revisione sistemica di studi randomizzati che hanno valutato gli effetti della somministrazione del testosterone su tali parametri, ha confermato le importanti implicazioni cliniche (principalmente cardiovascolari e metaboliche) correlate all'ipogonadismo fisiologico [(2) LdP:I]. Recentemente uno studio condotto su una popolazione maschile con bassi livelli di testosterone (età correlata) ha dimostrato una più alta prevalenza della sindrome metabolica in tale gruppo di pazienti, indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio: l'ipogonadismo maschile è quindi considerato fattore indipendente di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica [(3) LdP:IV].

L'ipogonadismo conseguente all'androgeno deprivazione (ADT) è responsabile quindi dell'aumento dell'indice di massa corporea (BMI), dell'aumento della massa grassa, della riduzione della massa magra (LBM) e della forza muscolare, dell'osteoporosi e disfunzioni sessuali con conseguente peggioramento della qualità di vita [4].

In alcuni studi retrospettivi è stata dimostrata una prevalenza più elevata di sindrome metabolica in pazienti affetti da carcinoma prostatico e sottoposti ad ADT rispetto ai pazienti sottoposti a solo trattamento locale chirurgico o radioterapico [(5;6) LdP:IV; (4)].

Successivi studi prospettici, condotti su popolazioni di uomini di mezz'età, hanno evidenziato come bassi livelli di testosterone siano predittivi di sviluppo di sindrome metabolica e siano associati (in maniera indipendente rispetto ad altri fattori di rischio) all'insorgenza di diabete mellito di tipo II [(7)LdP:III]. Un altro studio, seppur condotto.

6.3.2.2. Sintesi e Raccomandazioni

Negli uomini affetti da carcinoma prostatico, la mortalità per patologie cardiovascolari è la causa di morte più frequente tra le cause di morte non cancro correlate	III
L'ipogonadismo maschile è considerato fattore indipendente di rischio per lo sviluppo di sindrome metabolica	III
La sindrome metabolica è il principale fattore di rischio per le malattie cardiovascolari	III
La sindrome metabolica è presente in più del 50% dei pazienti con carcinoma prostatico in terapia androgeno soppressiva a lungo termine	III
Dimostrata associazione fra il trattamento con LH-RH analoghi e aumentato rischio di malattia coronarica (16%), infarto del miocardio (11%), morte cardiaca improvvisa (16%) e diabete mellito (44%)	V

B Il monitoraggio della funzionalità cardiovascolare, dell'assetto lipidico, della funzionalità midollare dovrebbe essere previsto nei pazienti in ADT

B In considerazione del rischio cardiovascolare, i pazienti devono essere sensibilizzati ad assumere una dieta appropriata e a praticare un regolare esercizio fisico adeguato.

B Quando vi sia indicazione all'utilizzo clinico di NSAA in alternativa all'LHRH, questa dovrebbe essere preferita nei pazienti diabetici e/o con patologie cardiovascolari

6.3.2.3. Bibliografia

1. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005;365(9468):1415-28.
2. Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A et al. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 2005;63(3):280-93.
3. Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2618-23.
4. Alibhai SM, Gogov S, Allibhai Z. Long-term side effects of androgen deprivation therapy in men with non-metastatic prostate cancer: a systematic literature review. *Crit Rev.Oncol.Hematol.* 2006;60(3):201-15.
5. Basaria S, Lieb J, Tang AM, DeWeese T, Carducci M, Eisenberger M et al. Long-term effects of androgen deprivation therapy in prostate cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56(6):779-86.
6. Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, Hoffman RM, Stephenson RA, Albertsen PC et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *J Natl.Cancer Inst.* 2002;94(6):430-7.
7. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care* 2000;23(4):490-4.
8. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86(9):4261-7.
9. Kapoor D, Goodwin E, Channer KS, Jones TH. Testosterone replacement therapy improves insulin resistance, glycaemic control, visceral adiposity and hypercholesterolaemia in hypogonadal men with type 2 diabetes. *Eur.J Endocrinol* 2006;154(6):899-906.
10. Haffner SM, Mykkanen L, Valdez RA, Katz MS. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(6):1610-5.

11. Braga-Basaria M, Muller DC, Carducci MA, Dobs AS, Basaria S. Lipoprotein profile in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *Int.J Impot.Res.* 2006;18(5):494-8.
12. Lu-Yao G, Stukel TA, Yao SL. Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2285-90.
13. Smith JC, Bennett S, Evans LM, Kynaston HG, Parmar M, Mason MD et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J.Clin.Endocrinol.Metab* 2001;86(9):4261-7.
14. Basaria S, Muller DC, Carducci MA, Egan J, Dobs AS. Hyperglycemia and insulin resistance in men with prostate carcinoma who receive androgen-deprivation therapy. *Cancer* 2006;106(3):581-8.
15. Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J et al. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J.Clin.Oncol.* 2006;24(24):3979-83.
16. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2006;24(27):4448-56.

6.3.3. Progressione di malattia durante la terapia ormonale e terapia ormonale di 2^a linea

La ricomparsa od il peggioramento della malattia durante un trattamento ormonale sia esso primario o effettuato alla ripresa di malattia dopo chirurgia o radioterapia, rappresentano la progressione di malattia.

Il periodo di androgeno-dipendenza nei pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica trattati con ormonoterapia ha una durata mediana di 14-30 mesi [1]. La malattia progredisce ad una fase ormono-indipendente che è resistente alla castrazione ma può ancora essere sensibile a manipolazioni ormonali di secondo livello. Successivamente la malattia non risponde più ad ulteriori manipolazioni ormonali e diviene quindi ormonorefrattaria cioè resistente alla castrazione ed a tutte le altre terapie ormonocorrelate [2].

I pazienti con malattia ormono – indipendente/refrattaria presentano diversi quadri clinici associati alla diversa estensione di malattia:

- incremento isolato del marcatore (PSA), confermato in prelievi consecutivi, associato o meno a diffusione sistemica di malattia
- progressione radiologica (malattia misurabile ossea o viscerale con aumento numerico o dimensionale di lesioni già esistenti)
- progressione clinica (peggioramento del performance status, del dolore e di sintomi da ostruzione urinaria).

Questi pazienti presentano un'eterogeneità clinica relativa sia al grado di ormonosensibilità sia alla prognosi.

Nei pazienti con malattia avanzata molti fattori sono associati ad una prognosi peggiore: performance status ridotto, fosfatasi alcalina elevata, valori alterati di creatinina

sierica e risposta all'ormonoterapia precedente della durata inferiore ad un anno [3;4] LdP:V; [5]. Il valore assoluto di PSA non ha dimostrato di avere significato prognostico ma il PSA doubling time (PSADT) è stato riconosciuto fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza nel carcinoma prostatico ormonorefrattario [6;7] LdP:V.

Diverse manipolazioni ormonali sono possibili al momento della progressione di malattia: aggiunta dell'antiandrogeno nei pazienti in terapia con solo LHRH-analogo, "antiandrogen withdrawal" se i pazienti erano in terapia con blocco androgenico massimale (BAM), utilizzo sequenziale di vari farmaci ad attività antiandrogenica.

Qualunque trattamento ormonale di 2a linea produce risposte obiettive scarse e poco durature. Però alcuni pazienti che progrediscono durante ablazione androgenica possono trarne un certo beneficio [8] con risposte del PSA del 14-75%, risposte cliniche dallo 0 al 25% e rare risposte obiettive [9]. Non è confermato un impatto di tali terapie sulla sopravvivenza globale. Le percentuali di risposta alle successive linee di terapia ormonale si riducono progressivamente.

La sezione che segue riguarda il trattamento del carcinoma prostatico ormono-indipendente. Non esistendo una forma di terapia ormonale di seconda linea codificata, da considerare come standard, abbiamo cercato di ricavare dalla letteratura maggiormente significativa le indicazioni di trattamento. Gli studi sono però caratterizzati da bassi livelli di evidenza.

La sospensione degli antiandrogeni, quando il paziente è in blocco androgenico massimale ("antiandrogen withdrawal response"), oppure l'introduzione dell'antiandrogeno, quando il paziente è in trattamento con il solo LH-RH analogo, rappresentano abitualmente le prime modifiche terapeutiche.

6.3.3.1. "antiandrogen withdrawal syndrome"

L' **antiandrogen withdrawal syndrome** (AAWD) è un fenomeno che si verifica in circa il 25% dei casi a distanza di qualche settimana dalla sospensione dell'antiandrogeno in corso [10]; la fisiopatologia del fenomeno non è completamente conosciuta, anche se la possibile spiegazione è la mutazione e/o amplificazione del gene che codifica per il recettore androgenico [11].

La sospensione della flutamide ("flutamide withdrawal syndrome") in pazienti trattati con blocco androgenico massimale (BAM), è associata ad un declino dei valori di PSA in circa il 50% dei pazienti e beneficio clinico in una percentuale di pazienti molto variabile a seconda degli studi [(12-15) LdP:V] con una durata mediana della risposta di circa 4 mesi.

La risposta all'AAWD è stata osservata anche in pazienti trattati con LHRH-A e bicalutamide [(16) LdP:V], si ritiene quindi tale fenomeno classe-dipendente (da farmaci ad attività antiandrogenica).

E' quindi largamente accettato che una parte dei pazienti, il cui tumore (androgeno-indipendente) risponderà all'AAWD, beneficeranno di un decremento dei valori del PSA e miglioramento clinico delle durata di alcuni mesi. L'incidenza della risposta all'AAWD decresce progressivamente ed è correlata al numero delle linee di trattamento (risposte dopo I, II e III linea ormonale: 35.8%, 8.0% and 0% rispettivamente) [(17) LdP:V].

Non è ancora definito se questo dato si traduca in un aumento di sopravvivenza globale.

6.3.3.2. Antiandrogeni

Antiandrogeni steroidei

Negli ultimi anni praticamente abbandonati per tossicità cardiocircolatoria ed aumentato rischio di morte rispetto agli antiandrogeni non steroidei che determinano rispetto ad essi un decremento dell'8% del rischio di morte non cancro correlata [(18) LdP:I].

Il ciproterone acetato (CPA) è un antiandrogeno steroideo che ha affinità con i recettori progesterinici e corticosteroidici. Inibisce a livello centrale la secrezione di LHRH. Inibisce anche l'azione degli androgeni di origine surrenalica e testicolare tramite la competizione per il recettore androgenico [19].

Antiandrogeni non steroidei

Agiscono tramite inibizione competitiva del recettore androgenico nei confronti del testosterone. I più utilizzati sono flutamide, bicalutamide e nilutamide. Possono essere utilizzati in linee successive perché tra loro non vi è cross-resistenza [(20) LdP:II].

Flutamide. L'utilizzo di flutamide come terapia di seconda linea determina circa il 15% di risposte obiettive [(21)LdP:V]. Tuttavia vi sono evidenze indirette che la flutamide nei pazienti con carcinoma prostatico ormonoindependente/refrattario non determini un aumento della sopravvivenza [(22) LdP:II].

Una tossicità significativa è rara; il sintomo più frequente è la diarrea. E'raccomandabile un periodico controllo degli enzimi epatici.

Somministrata alle dosi di 750 mg/die in uno studio con 95 pazienti in progressione di malattia dopo androgeno deprivazione ha prodotto il 54% di risposte del PSA in 50 pazienti metastatici e l'80% in pazienti con malattia localmente avanzata [(23) LdP:V].

L'EORTC ha condotto uno studio randomizzato di fase III [(24) LdP:II] su 201 pazienti in progressione sintomatica di malattia dopo LHRH-A od orchietomia in cui è stata valutata la flutamide vs basse dosi di prednisone. Non è stata evidenziata alcuna differenza fra i 2 trattamenti in termini di tempo a progressione (TTP) e sopravvivenza globale.

In un'altro studio randomizzato di fase III, condotto su 28 pazienti con le stesse caratteristiche del precedente, la flutamide si è dimostrata meno efficace del dietilstilbestrolo (DES) in termini di risposta del PSA e si è evidenziato un trend a favore del DES per quanto riguarda la sopravvivenza globale [(25) LdP:V].

In uno studio clinico non randomizzato condotto su 55 pazienti, la flutamide utilizzata come terapia di seconda linea dopo BAM (bicalutamide + LHRH-A) o dopo orchietomia ed AAWD è risultata efficace nel ridurre i valori del PSA in particolare in pazienti con metastasi ossee e che avevano risposto alla 1° linea per più di un anno [(26) LdP:V].

Bicalutamide. La bicalutamide, utilizzata in seconda linea, determina una riduzione del PSA > 50% nel 20-24% dei casi soprattutto nei pazienti trattati in prima linea con flutamide o non trattati con precedente antiandrogeno [(17;20;27;28) LdP:V]. E' un trattamento orale e ben tollerato (vampate di calore 23%; nausea 21%).

Nilutamide. Sono stati pubblicati recentemente studi in pochi pazienti con

nilutamide in seconda linea dopo BAM ed AAWD con evidenza di riduzione dei valori di PSA nei pazienti responsivi dopo AAWD o che avevano ricevuto in prima linea LHRH-A o castrazione [(29;30) LdP:V].

La nilutamide non è in commercio in Italia.

6.3.3.3. Progestinici

Megestrol acetato: è un progestinico che ha una limitata attività antitumorale (riduzione del PSA > 50%: 8-13%; risposte obiettive: 0-9%) e non vi è differenza statisticamente significativa tra i differenti dosaggi impiegati (160 mg vs 640 mg - studio CALGB 9181) [(31) LdP:II].

6.3.3.4. Inibitori della sintesi surrenalica di androgeni

Circa il 10% degli androgeni circolanti sono di origine surrenalica. Corticosteroidi, aminoglutetimide e ketoconazolo agiscono su questa sintesi.

Corticosteroidi : I corticosteroidi inibiscono la sintesi di steroidi surrenalici, inclusi gli androgeni, sopprimendo la secrezione ipofisaria di ACTH. Il loro impiego a basse dosi conferisce un miglioramento delle condizioni soggettive e del dolore e riduzione del PSA >50% dal 30 al 60% dei pazienti in studi condotti con prednisone [(32;33) LdP:V] e desametasone [(34-36) LdP:V].

Ketoconazolo: 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. Ciò 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.

Il razionale della combinazione K + corticosteroidi è l'inibizione della sintesi androgenica a livello del corticosurrene con limitazione degli effetti collaterali di tipo endocrino. La maggior parte degli studi pubblicati è datata e comprende un campione di pazienti piuttosto esiguo con risultati alquanto variabili: dal 15% al 50% di risposte obiettive a seconda dei casi [37]. Risultati migliori si sono ottenuti con alte dosi di K (400 mg x 3/die) che inibiscono anche la produzione androgenica testicolare e determinano risposte del PSA nel 62.5% dei casi della durata mediana di 3.5 mesi [(38) LdP:V] con, per contro, effetti collaterali intollerabili nel 20% dei pazienti [(39)LdP:II].

Un recente studio di fase II [(40) LdP:V] seppur condotto in un piccolo numero di pazienti, ha dimostrato come con basse dosi di K (200 mg x 3/die) associato a corticosteroidi si possano ottenere circa il 50% di risposte di PSA senza alcuna tossicità di grado IV WHO. Tale dato di risposta è confermato anche con dosi intermedie di K (300 mg x 3/die) con tossicità moderata. [(41) LdP:V].

Nello studio di fase III randomizzato CALGB 9583 [(42) LdP:II] dove 260 pazienti venivano randomizzati a ricevere l'AAWD vs AAWD + ketoconazolo ed idrocortisone il braccio trattato con ketoconazolo ed idrocortisone ha dimostrato una superiorità in termini di risposte di PSA (13% vs 30%) e risposte obiettive senza però nessun

vantaggio sulla sopravvivenza globale con tossicità di grado III e IV aumentate nel braccio trattato con K (4% vs 22%).

Uno studio recente [(43) LdP:V] ha evidenziato come non vi sia differenza in termini di efficacia fra alte e basse dosi di K con minore tossicità a favore delle basse dosi. Da rilevare però che è dimostrato da uno studio retrospettivo su 78 pazienti che il K ad alte dosi può determinare alcune risposte di lunga durata occasionalmente di anni [(44) LdP:V].

Aminoglutetimide + corticosteroidi : 2 studi pubblicati con complessivamente 64 pazienti hanno dimostrato risposte di PSA intorno al 40% [(15;45) LdP:V] con beneficio clinico, riduzione del dolore e buona tolleranza. Gli autori concludono che tale farmaco possa essere proposto in 2° linea.

6.3.3.5. Estrogeni

L'attività degli estrogeni è duplice: agiscono come feed-back negativo a livello ipofisario inibendo l'asse ipofisi-gonadi ed esplicano una citotossicità diretta sulle cellule di carcinoma prostatico (46).

Il dietilstilbestrolo (DES) somministrato alle dosi di 1mg/die produce risposte di PSA nel 26-66% dei pazienti a seconda degli studi e della linea ormonale in cui viene utilizzato. Tali risposte sono comunque di breve durata e gli effetti cardiovascolari hanno una frequenza dal 10 al 30% [(47;48) LdP:V; (49)].

Un recente studio prospettico randomizzato condotto su 58 pazienti ha evidenziato che, in pazienti con progressione biochimica o strumentale durante LHRH-A, la somministrazione di bicalutamide 50 mg/die o di DES 1 mg/die siano equivalenti in efficacia ma con effetti collaterali cardiocircolatori severi a sfavore del gruppo trattato con DES nonostante il trattamento profilattico con ac.acetilsalicylico (75 mg/die) [(50) LdP:V].

Un profarmaco del DES il fosfoestrolo ha dimostrato avere attività antitumorale (risposte del PSA 79% -durata mediana 7 mesi) ma con l'8% di trombosi venose profonde in uno studio retrospettivo condotto su soli 38 pazienti. [(51) LdP:V]. Il DES non è in commercio in Italia.

6.3.3.6. Liarozolo

Il liarozolo, è un inibitore del metabolismo dell'acido retinoico (RAMBA) che permette di mantenere livelli più elevati di tale sostanza nel tessuto tumorale promuovendo così la differenziazione delle cellule tumorali. Il liarozolo in uno studio di fase III randomizzato [(55) LdP: II] è risultato superiore al CPA in termini di risposta del PSA (20% vs 5%), sopravvivenza (RR 0.74 in favore del liarozolo) e controllo del dolore con migliore qualità di vita.

Il liarozolo attualmente non ha l'indicazione per il carcinoma prostatico.

6.3.3.7. Considerazioni conclusive

Pur in presenza di risposte di PSA e cliniche, nessuno studio, a tutt'oggi ha dimostrato un beneficio di sopravvivenza con l'uso di questi trattamenti che comunque restano

costosi e con potenziali effetti negativi sulla qualità di vita nei pazienti asintomatici.

Per contro i pazienti sintomatici possono giovare di un buon effetto palliativo o di una ritardata progressione di malattia.

A tutt'oggi i dati in nostro possesso non ci permettono di identificare a priori i pazienti con malattia androgeno indipendente e di definire un trattamento standardizzato per i pazienti suscettibili di manipolazioni ormonali di secondo livello.

6.3.3.8. Il mantenimento della deprivazione androgenica

L'osservazione che anche nel carcinoma prostatico ormonorefrattario la crescita neoplastica può essere stimolata da ormoni androgeni di origine esogena, indica che una popolazione di cellule androgeno sensibile è verosimilmente presente [(56) LdP:V]. Infatti il recettore androgenico, seppur mutato, può restare attivo nei pazienti con carcinoma della prostata ormonorefrattario [11] e quindi la soppressione gonadica dovrebbe essere mantenuta.

Alcuni studi retrospettivi [LdP:III], seppur non conclusivi, suggeriscono un beneficio seppur marginale nel continuare l'LHRH-A e precisamente lo studio ECOG [57] ha messo in evidenza un aumento di sopravvivenza mediana di 2 mesi nei pazienti che continuavano LHRH-analogo mentre lo studio SWOG [58] non ha messo in evidenza alcun vantaggio in sopravvivenza a favore del gruppo trattato.

Non vi sono però studi randomizzati condotti su casistiche numerose che confermino l'utilità della continuazione di tale trattamento.

6.3.3.9. Sintesi e raccomandazioni

Non esiste una definizione condivisa su cosa si intenda per seconda linea ormonale. La commissione propone che si intenda come seconda linea ogni variazione rispetto al trattamento iniziale	VI
La sospensione dell'antiandrogeno (AAWD) determina un declino dei valori di PSA in circa il 50% e beneficio clinico in una percentuale di pazienti molto variabile con una durata mediana della risposta di circa 4 mesi	V
Flutamide come terapia di seconda linea determina circa il 15% di risposte obiettive	V
Flutamide come terapia di seconda linea non determina aumento della sopravvivenza	II
Flutamide usata come rotazione dell'antiandrogeno risultata efficace nel ridurre i valori del PSA.	V
La bicalutamide, come terapia di seconda linea, determina una riduzione del PSA > 50% nel 20-24% dei casi	V
L'impiego a basse dosi di corticosteroidi conferisce un miglioramento delle condizioni soggettive e del dolore e riduzione del PSA >50% dal 30 al 60% dei pazienti	V
Basse dosi di Ketoconazolo associato a corticosteroidi determinano circa il 30% di risposte di PSA senza impatto sulla sopravvivenza globale	II

	Il dietilstilbestrolo (DES) produce risposte di PSA di breve durata nel 26-66% dei pazienti con effetti cardiovascolari nel 10-30% dei casi	✓
B	AAWD è proponibile in pazienti asintomatici con un aumento del PSA prima dell'impiego della chemioterapia	
B	Il blocco androgenico massimale è un trattamento appropriato alla progressione in corso di monoterapia ormonale	
B	le basse dosi di corticosteroidi possono essere considerate quale opzione di trattamento a scopo palliativo	
C	La somministrazione di Ketoconazolo potrebbe essere un' opzione terapeutica per differire l'inizio della chemioterapia per la malattia ormonorefrattaria	
E	Il DES non è proponibile per gli effetti collaterali e l'attività non superiore agli antiandrogeni non steroidei	

6.3.3.10. Bibliografia

1. Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294(2):238-44.
2. Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995;46(2):142-8.
3. Fossa SD, Dearnaley DP, Law M, Gad J, Newling DW, Tveter K. Prognostic factors in hormone-resistant progressing cancer of the prostate. *Ann.Oncol.* 1992;3(5):361-6.
4. Lucas A, Petrylak DP. The case for early chemotherapy for the treatment of metastatic disease. *J.Urol.* 2006;176(6 Pt 2):S72-S75.
5. Cho D, Di Blasio CJ, Rhee AC, Kattan MW. Prognostic factors for survival in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC) after initial androgen deprivation therapy (ADT). *Urol.Oncol.* 2003;21(4):282-91.
6. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 1993;11(4):607-15.
7. Semeniuk RC, Venner PM, North S. Prostate-specific antigen doubling time is associated with survival in men with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2006;68(3):565-9.
8. McLeod DG, Crawford ED, DeAntoni EP. Combined androgen blockade: the gold standard for metastatic prostate cancer. *Eur.Urol.* 1997;32 Suppl 3:70-7.
9. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J.Clin.Oncol.* 1997;15(1):382-8.
10. Muthuramalingam SR, Patel K, Protheroe A. Management of patients with hormone refractory prostate cancer. *Clin.Oncol.(R.Coll.Radiol.)* 2004;16(8):505-16.
11. Culig Z, Steiner H, Bartsch G, Hobisch A. Mechanisms of endocrine therapy-responsive and -unresponsive prostate tumours. *Endocr.Relat Cancer* 2005;12(2):229-44.
12. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 1993;11(8):1566-72.

13. Kelly WK, Scher HI. Prostate specific antigen decline after antiandrogen withdrawal: the flutamide withdrawal syndrome. *J.Urol.* 1993;149(3):607-9.
14. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer* 1995;76(8):1428-34.
15. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutethimide, in treatment of "hormone-refractory" prostate cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 1994;86(3):222-7.
16. Schellhammer PF, Venner P, Haas GP, Small EJ, Nieh PT, Seabaugh DR et al. Prostate specific antigen decreases after withdrawal of antiandrogen therapy with bicalutamide or flutamide in patients receiving combined androgen blockade. *J.Urol.* 1997;157(5):1731-5.
17. Kojima S, Suzuki H, Akakura K, Shimbo M, Ichikawa T, Ito H. Alternative antiandrogens to treat prostate cancer relapse after initial hormone therapy. *J.Urol.* 2004;171(2 Pt 1):679-83.
18. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355(9214):1491-8.
19. Schroder FH. Cyproterone acetate--mechanism of action and clinical effectiveness in prostate cancer treatment. *Cancer* 1993;72(12 Suppl):3810-5.
20. Joyce R, Fenton MA, Rode P, Constantine M, Gaynes L, Kolvenbag G et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J.Urol.* 1998;159(1):149-53.
21. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Brochu M, Turina E et al. Anti-hormone treatment for prostate cancer relapsing after treatment with flutamide and castration. Addition of aminoglutethimide and low dose hydrocortisone to combination therapy. *Br.J.Urol.* 1989;63(6):634-8.
22. McLeod DG, Benson RC, Jr., Eisenberger MA, Crawford ED, Blumenstein BA, Spicer D et al. The use of flutamide in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72(12 Suppl):3870-3.
23. Fowler JE, Jr., Pandey P, Seaver LdP, Feliz TP. Prostate specific antigen after gonadal androgen withdrawal and deferred flutamide treatment. *J.Urol.* 1995;154(2 Pt 1):448-53.
24. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J.Clin. Oncol.* 2001;19(1):62-71.
25. Burns-Cox N, Basketter V, Higgins B, Holmes S. Prospective randomised trial comparing diethylstilboestrol and flutamide in the treatment of hormone relapsed prostate cancer. *Int.J.Urol.* 2002;9(8):431-4.
26. Miyake H, Hara I, Eto H. Clinical outcome of maximum androgen blockade using flutamide as second-line hormonal therapy for hormone-refractory prostate cancer. *BJU.Int.* 2005;96(6):791-5.
27. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J.Clin.Oncol.* 1997;15(8):2928-38.

28. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM, Coleman D, Hussain MH, Sartor AO et al. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001;58(1):53-8.
29. Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J.Urol.* 2003;169(5):1742-4.
30. Nakabayashi M, Regan MM, Lifsey D, Kantoff PW, Taplin ME, Sartor O et al. Efficacy of nilutamide as secondary hormonal therapy in androgen-independent prostate cancer. *BJU.Int.* 2005;96(6):783-6.
31. Dawson NA, Conaway M, Halabi S, Winer EP, Small EJ, Lake D et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181. *Cancer* 2000;88(4):825-34.
32. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J.Clin.Oncol.* 1989;7(5):590-7.
33. Sartor O, Weinberger M, Moore A, Li A, Figg WD. Effect of prednisone on prostate-specific antigen in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 1998;52(2):252-6.
34. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, Takaha N, Inoue H, Sugao H et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2000;89(12):2570-6.
35. Saika T, Kusaka N, Tsushima T, Yamato T, Ohashi T, Suyama B et al. Treatment of androgen-independent prostate cancer with dexamethasone: a prospective study in stage D2 patients. *Int.J.Urol.* 2001;8(6):290-4.
36. 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(1):96-100.
37. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer [published erratum of serious dosage error appears in *Oncology* (Huntingt) 1993 Jun;7(6):2]. *Oncology* (Williston.Park) 1993;7(5):17-24, 27.
38. Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J.Urol.* 1997;157(4):1204-7.
39. Millikan R, Baez L, Banerjee T, Wade J, Edwards K, Winn R et al. Randomized phase 2 trial of ketoconazole and ketoconazole/doxorubicin in androgen independent prostate cancer. *Urol.Oncol.* 2001;6(3):111-5.
40. Harris KA, Weinberg V, Bok RA, Kakefuda M, Small EJ. Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J.Urol.* 2002;168(2):542-5.
41. Wilkinson S, Chodak G. An evaluation of intermediate-dose ketoconazole in hormone refractory prostate cancer. *Eur.Urol.* 2004;45(5):581-4.
42. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J.Clin.Oncol.* 2004;22(6):1025-33.

43. Nakabayashi M, Xie W, Regan MM, Jackman DM, Kantoff PW, Oh WK. Response to low-dose ketoconazole and subsequent dose escalation to high-dose ketoconazole in patients with androgen-independent prostate cancer. *Cancer* 2006;107(5):975-81.
44. Scholz M, Jennrich R, Strum S, Brosman S, Johnson H, Lam R. Long-term outcome for men with androgen independent prostate cancer treated with ketoconazole and hydrocortisone. *J.Urol.* 2005;173(6):1947-52.
45. Kruit WH, Stoter G, Klijn JG. Effect of combination therapy with aminoglutethimide and hydrocortisone on prostate-specific antigen response in metastatic prostate cancer refractory to standard endocrine therapy. *Anticancer Drugs* 2004;15(9):843-7.
46. Robertson CN, Roberson KM, Padilla GM, O'Brien ET, Cook JM, Kim CS et al. Induction of apoptosis by diethylstilbestrol in hormone-insensitive prostate cancer cells. *J.Natl.Cancer Inst.* 1996;88(13):908-17.
47. Smith DC, Redman BG, Flaherty LdP, Li L, Strawderman M, Pienta KJ. A phase II trial of oral diethylstilbestrol as a second-line hormonal agent in advanced prostate cancer. *Urology* 1998;52(2):257-60.
48. Farrugia D, Ansell W, Singh M, Philp T, Chinegwundoh F, Oliver RT. Stilboestrol plus adrenal suppression as salvage treatment for patients failing treatment with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and orchidectomy. *BJU.Int.* 2000;85(9):1069-73.
49. Malkowicz SB. The role of diethylstilbestrol in the treatment of prostate cancer. *Urology* 2001;58(2 Suppl 1):108-13.
50. Manikandan R, Srirangam SJ, Pearson E, Brown SC, O'Reilly P, Collins GN. Diethylstilboestrol versus bicalutamide in hormone refractory prostate carcinoma: a prospective randomized trial. *Urol.Int.* 2005;75(3):217-21.
51. Orlando M, Chacon M, Salum G, Chacon DR. Low-dose continuous oral fosfestrol is highly active in 'hormone-refractory' prostate cancer. *Ann.Oncol.* 2000;11(2):177-81.
52. DiPaola RS, Zhang H, Lambert GH, Meeker R, Licitra E, Rafi MM et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. *N.Engl.J.Med.* 1998;339(12):785-91.
53. Small EJ, Frohlich MW, Bok R, Shinohara K, Grossfeld G, Rozenblat Z et al. Prospective trial of the herbal supplement PC-SPES in patients with progressive prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2000;18(21):3595-603.
54. Oh WK, Kantoff PW, Weinberg V, Jones G, Rini BI, Derynck MK et al. Prospective, multicenter, randomized phase II trial of the herbal supplement, PC-SPES, and diethylstilbestrol in patients with androgen-independent prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(18):3705-12.
55. Debruyne FJ, Murray R, Fradet Y, Johansson JE, Tyrrell C, Boccardo F et al. Liarozole--a novel treatment approach for advanced prostate cancer: results of a large randomized trial versus cyproterone acetate. Liarozole Study Group. *Urology* 1998;52(1):72-81.
56. Fowler JE, Jr., Whitmore WF, Jr. The response of metastatic adenocarcinoma of the prostate to exogenous testosterone. *J.Urol.* 1981;126(3):372-5.
57. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 1993;11(11):2167-72.

58. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J.Clin.Oncol.* 1994;12(9):1868-75.

6.3.4. Terapia medica non ormonale del Carcinoma Prostatico ormono-refrattario.

L'efficacia della terapia ormono-soppressiva del carcinoma prostatico è notoriamente limitata nel tempo. La progressione verso la fase di ormono-refrattarietà si manifesta in un intervallo di tempo variabile a seconda dello stadio presente all'inizio della terapia: in caso di evidenza clinico-strumentale di malattia metastatica tale intervallo è di circa 18-24 mesi.

Anche se non sono del tutto noti i meccanismi di origine, l'ormono-resistenza viene considerata un evento multifattoriale:

- selezione di cloni androgeno-resistenti o emersione di cloni già indipendenti ma presenti in percentuale ridotta all'inizio del processo neoplastico.
- mutazione del recettore androgenico e/o alterazione dei segnali post-recettoriali.
- mutazione di geni oncosoppressori (p53-pRB).
- sovraespressione di geni anti-apoptotici (bcl-2).
- coesistenza del fenotipo neuroendocrino.

In presenza di malattia metastatica ormono-refrattaria, la prognosi è solitamente infausta con una sopravvivenza mediana attesa di circa 12 mesi.

Oltre a PSA e Gleason-Score alla prima diagnosi, parametri prognostici indipendenti recentemente validati sono: Performance Status, emoglobina basale, fosfatasi alcalina ed LDH.

In passato l'obiettivo terapeutico di questa fase è stato esclusivamente di tipo palliativo e rivolto in particolare al controllo delle metastasi ossee, sia riguardo alla sintomatologia correlata che alla prevenzione delle complicanze scheletriche derivanti dalla non infrequente infiltrazione massiva del midollo osseo.

Una certa quota di pazienti risponde a trattamenti ormonali di II linea prima di diventare ormono-refrattari.

Gli interventi terapeutici nella cosiddetta fase di androgeno-indipendenza (AIPC) quali sospensione dell'antiandrogeno o sua introduzione, estrogeni o progestinici, inibitori della sintesi steroidea surrenalica come aminoglutetimide o ketoconazolo, presentano però modesta efficacia in termini di controllo sintomatologico, riduzione del PSA e durata della risposta obiettiva solitamente non superiore a 3-6 mesi, senza impatto sulla sopravvivenza o sui risultati a lungo termine.

Sia la fase di androgeno-indipendenza (AIPC) che di ormono-refrattarietà (HRPC) possono essere caratterizzate da esclusiva progressione biochimica senza evidenza clinica o strumentale di malattia metastatica.

E' di notevole interesse il possibile confronto fra terapia ormonale di II linea e chemioterapia.

Lo studio randomizzato (ECOG-1899) fra ketoconazolo + idrocortisone verso docetaxel + estramustina in fase di androgeno-indipendenza con esclusivo incremento del PSA, è stato purtroppo chiuso precocemente nel 2005 per reclutamento insufficiente dei pazienti.[1-2]

In caso di progressione biochimica esclusiva, i pazienti sono spesso in buone condizioni generali senza evidenza clinico-strumentale di malattia metastatica.

Tale “coorte” di soggetti potrebbe trarre vantaggio da approcci terapeutici investigazionali, quali anticorpi monoclonali, inibitori delle tirosin-kinasi recettoriali di membrana, agenti antiangiogenetici, reinfusione di cellule dendritiche.

La chemiosensibilità del carcinoma prostatico è sempre stata ritenuta piuttosto scarsa, soprattutto in termini di prolungamento della sopravvivenza.

Bisogna però considerare che gli studi effettuati in passato sono stati per lo più di fase II e pochi di fase III randomizzati.

Inoltre non è stato possibile mantenere sempre un'adeguata intensità di dose, a causa della tipologia dei pazienti, sovente in precarie condizioni clinico-metaboliche per fase tardiva di malattia, ripetute manipolazioni ormonali e comorbidità correlate all'età spesso avanzata.

6.3.4.1. Estramustina

Primo chemioterapico approvato dall'FDA, nel 1981, per il carcinoma prostatico ormono-resistente (HRPC).

E'costituito dall'associazione di un agente alchilante e dal 17beta-estradiolo e il meccanismo d'azione sembra essere correlato all'inibizione dell'assemblaggio dei microtubuli piuttosto che all'alchilazione del DNA.

In monochemioterapia l'indice di risposta è piuttosto basso, compreso fra il 5% e il 19%. Il suo impiego terapeutico è sempre stato limitato anche per la significativa tossicità gastroenterica e cardiovascolare.

Due recenti studi di fase II (il primo di associazione con taxolo e il secondo con l'ixabepilone della famiglia degli epotiloni), hanno dimostrato risultati incoraggianti in termini di risposta clinica e biochimica [3-4] (LdP III)

Saranno necessari ulteriori studi per un'adeguata valutazione dei risultati riscontrati.

I dati sembrano comunque incoraggianti a non abbandonare l'utilizzo dell'estrामustina in associazione con i nuovi farmaci. Il suo utilizzo in monochemioterapia viene invece scoraggiato dagli stessi dati di letteratura.[5]

Altri chemioterapici come le antracicline, gli alcaloidi della vinca e gli agenti alchilanti non hanno dimostrato un miglioramento della risposta terapeutica che rimane al di sotto del 15%, facendo assimilare il carcinoma prostatico ad un'altra neoplasia urologica chemio-resistente per definizione: il carcinoma renale.[5](LdP III)

6.3.4.2. Mitoxantrone

Tappa fondamentale è stata l'approvazione nel 1999 da parte della FDA, del mitoxantrone (derivato delle antracicline ed attivo nella leucemia mieloide acuta) associato ai corticosteroidi, quale standard terapeutico nel carcinoma prostatico

sintomatico ormono-resistente: unico trattamento oncologico approvato per questa patologia in oltre 15 anni.

Due studi di fase III iniziati nei primi anni '90 e pubblicati nel 1996 e nel 1999 (studio canadese: Tannock e studio CALGB 9182) hanno infatti dimostrato la superiorità dell'associazione di mitoxantrone e corticosteroidi (prednisone o idrocortisone) rispetto alla terapia steroidea esclusiva, nel controllo della sintomatologia dolorosa e nella riduzione dei livelli di PSA. Non vi è stata purtroppo alcuna differenza significativa in termini di sopravvivenza globale fra i due gruppi a confronto.[6-7] (LdP I)

La riduzione del dolore e il beneficio funzionale hanno comunque rappresentato un obiettivo importante nel miglioramento della palliazione e della qualità di vita, in questa fase tardiva di malattia.

Alla luce di tali risultati sono stati avviati vari studi prospettici e randomizzati di confronto fra lo standard terapeutico (mitoxantrone e prednisone) e nuovi regimi terapeutici.

6.3.4.3. Taxani

Fra i singoli agenti testati in studi di fase II, i Taxani hanno dimostrato una attività significativa nel carcinoma prostatico ormono-refrattario e in particolare il docetaxel, per la capacità inibitoria non solo sui microtubuli con arresto della mitosi, ma anche sul fattore anti-apoptotico Bcl-2.

Con la somministrazione di docetaxel alla dose di 75 mg/m² ogni 3 settimane, si è potuta osservare una riduzione del PSA superiore al 50% nel 46% dei pazienti trattati e il 28% di remissioni parziali in termini di risposte misurabili.

La promettente attività del docetaxel sia come singolo agente che in combinazione con l'estrामustina, ha giustificato l'avvio di due ampi studi per numero di pazienti arruolati, multicentrici, internazionali, randomizzati di fase III (TAX 327 e SWOG 99-16).[8-9] (LdP I)

I criteri di eleggibilità includevano pazienti con metastasi cliniche o radiologiche e progressione biochimica di malattia.

In entrambi gli studi si è osservato un incremento della sopravvivenza mediana statisticamente significativo, pari a circa due mesi (18 versus 16 mesi SWOG 99-16 e 18.9 versus 16.4 mesi TAX 327) con riduzione del rischio di morte del 24%.

La somministrazione ogni 3 settimane si è dimostrata più attiva e meno tossica di quella settimanale.

Gli effetti collaterali sono risultati accettabili e riguardanti in particolare la neutropenia di grado 3, senza nessuna differenza in morti tossiche rispetto al braccio di confronto con mitoxantrone e prednisone.

Anche la riduzione del dolore e il decremento del PSA sono apparsi significativi.

L'associazione con l'estrामustina ha invece determinato esclusivamente un aumento della tossicità gastroenterica e cardiovascolare, senza miglioramento della sopravvivenza.

Nel maggio del 2004 la "Food and Drug Administration" (FDA) ha approvato il regime chemioterapico con docetaxel trisettimanale (75 mg/m² ogni 3 settimane) associato a prednisone (5 mg due volte al giorno), quale nuovo Standard terapeutico del carcinoma prostatico ormono-refrattario.

Tale schema è rapidamente diventato il trattamento elettivo di I linea in particolare negli Stati Uniti e in Europa.

Per la prima volta, oltre all'effetto palliativo legato alla riduzione del dolore, si è osservato un beneficio in termini di sopravvivenza.

All'ASCO 2006 sono stati presentati i dati relativi al follow-up dopo due anni di trattamento: viene mantenuto il beneficio in sopravvivenza con la somministrazione di docetaxel trisettimanale rispetto al mitoxantrone, e gli stessi risultati sono stati osservati anche nel sottogruppo di pazienti "minimally symptomatic".

Nonostante l'incremento di sopravvivenza sia di soli due mesi, non bisogna interpretare tali dati come una risposta finale, ma come un punto di partenza, con la speranza di non dover più annoverare la neoplasia prostatica tra le patologie resistenti ai trattamenti oncologici.

I risultati di questi studi aprono infatti la strada a nuove strategie terapeutiche di associazione con altri agenti chemioterapici, ormonoterapici e con le nuove terapie geniche.

Attualmente alcuni trials di fase II stanno valutando l'efficacia e la tollerabilità dei taxani in associazione ad altri farmaci (vinorelbina, capecitabina, dietilstilbestrolo etc.) [5] (LdP III)

Nella fase di ormonoresistenza si possono distinguere tre categorie da valutare per individuare i pazienti da sottoporre ai trattamenti oncologici:

- 1) progressione biochimica esclusiva
- 2) progressione biochimica e strumentale in assenza di sintomatologia
- 3) progressione biochimica e strumentale in presenza di malattia sintomatica.

Il vantaggio dimostrato in termini di sopravvivenza rispetto ai precedenti trattamenti potrebbe giustificare l'uso nei pazienti asintomatici.

E' comunque consigliabile non iniziare la chemioterapia prima di 4-6 settimane dall'interruzione dell'ormonoterapia, poiché la risposta clinica a tale sospensione potrebbe confondere la valutazione sull'efficacia del trattamento chemioterapico.

Sebbene i risultati possano apparire modesti, la riduzione del rischio di morte pari al 25%, si confronta favorevolmente con i benefici osservati in altre neoplasie quali il carcinoma avanzato della mammella e del colon.

Sempre sull'esempio di altri tumori solidi, una minore concentrazione di cellule tumorali androgeno-indipendenti potrebbe determinare una risposta clinica maggiore alla chemioterapia e una migliore tollerabilità, considerando che nello studio TAX 327 circa il 16% dei pazienti avevano dovuto interrompere il trattamento a causa degli eventi avversi.

Inoltre risulta difficile rifiutare o ritardare una terapia che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza e riduzione del dolore.

Queste motivazioni supportano la convinzione che possa essere giustificato il trattamento della malattia ormonorefrattaria "minimamente" metastatica.[10]

Gli argomenti a favore di un trattamento dilazionato riguardano invece l'evidenza del medesimo beneficio in termini di sopravvivenza osservato nello studio TAX 327 sia nei pazienti sintomatici che asintomatici, suggerendo la possibilità di posticipare il trattamento chemioterapico sino all'insorgenza dei sintomi.[10-11](LdP VI)

Un modello predittivo dei fattori prognostici influenzabili la storia naturale della malattia potrebbe risultare utile ai fini della scelta terapeutica.

A tal fine, sono stati sviluppati diversi nomogrammi basati su una serie di parametri quali fosfatasi alcalina, PSA, performance status, livello di emoglobina, presenza o meno di metastasi viscerali. I nomogrammi più recenti prendono inoltre in considerazione anche la cinetica del PSA, in particolare il PSA "doubling time"(PSADT) che insieme

al Gleason Score, sembra essere il miglior fattore predittivo di progressione di malattia. [12]

Sono comunque necessarie validazioni prospettiche e allo stato attuale l'utilizzo di tali nomogrammi è limitato alla stratificazione dei pazienti negli studi di fase tre. [13-14]

Due recenti revisioni della letteratura hanno preso in considerazione il “timing” della chemioterapia. [15-16] (LdP IV)

Vengono proposte le seguenti opzioni terapeutiche:

osservazione dei pazienti con basso tempo di raddoppiamento del PSA (PSADT) e asintomatici.

Ormonoterapia con o senza ketoconazolo associato alla terapia radiante e ai difosfonati (ac. Zoledronico) in presenza di metastasi ossee esclusive sintomatiche.

Chemioterapia con docetaxel nei pazienti con rapido tempo di raddoppiamento del PSA e/o malattia sintomatica e /o metastasi viscerali.

La risposta finale ai quesiti sul timing e sulle categorie di pazienti da avviare al trattamento chemioterapico, dipenderanno dai risultati degli studi in corso, di confronto fra chemioterapia in fase precoce e dilazionata.

La somministrazione con docetaxel trisettimanale, approvata come nuovo standard terapeutico, rappresenta la base per studi di combinazione con le nuove promettenti molecole della cosiddetta “target therapy”, ribadendo il principio della necessità di inserimento dei pazienti in studi clinici, come si verifica ormai sempre più frequentemente anche per le altre neoplasie.

Infine non è ancora stata stabilita la durata ottimale della chemioterapia, che nella pratica corrente viene proseguita sino a tossicità inaccettabile” e/o a progressione di malattia.

6.3.4.4. Chemioterapia nei pazienti anziani

Il parametro età anagrafica può essere sufficiente a escludere un trattamento chemioterapico con docetaxel nel paziente anziano ?

Il paziente anziano deve essere valutato e definito tale in base alla valutazione geriatrica multidimensionale (VGM), che considera le condizioni di salute globale (patologie associate + aspetti funzionale, nutrizionale emotivo, cognitivo, socio-economico) indipendentemente dal Performance Status e dall'età anagrafica. [17-18]

Inoltre sempre nello studio Tax 327 anche per i pazienti di età superiore a 75 anni è stato osservato il medesimo beneficio dei pazienti più giovani.

Nei pazienti “anziani” può essere inoltre presa in considerazione la somministrazione settimanale, che in questo sottogruppo di pazienti ha dimostrato miglior tollerabilità con buona risposta biochimica e obiettiva, senza incremento di tossicità in particolare di tipo ematologico. [19]

L'età non può quindi essere considerato l'unico parametro valutabile per tale sottogruppo.

6.3.4.5. Chemioterapia di II linea

Non esiste ad oggi alcun farmaco approvato in II linea nel carcinoma prostatico ormono-refrattario.

In presenza di progressione dopo un intervallo sufficientemente lungo, può essere

giustificata la ripetizione del trattamento con docetaxel.

Alcuni studi hanno valutato la possibilità di “cross over” da docetaxel a mitoxantrone e viceversa.

E' stata valutata la risposta biochimica dopo cross over : l'indice di risposta al docetaxel in II linea, (cioè dopo mitoxantrone) è risultato simile a quello rilevato in I linea.

Il mitoxantrone dopo docetaxel è risultato invece meno attivo rispetto allo stesso docetaxel utilizzato in II linea.

Comunque il mitoxantrone, per la sua comprovata efficacia palliativa, in particolare sul dolore, con sensibile riduzione dell'uso di analgesici, rimane proponibile in I linea nei pazienti con malattia sintomatica e scarsa tolleranza al docetaxel.[16](LdP IV) [15-16-20-21-22]

6.3.4.6. Vinorelbina:

Può essere presa in considerazione come alternativa terapeutica sia in I che in II linea, soprattutto in pazienti anziani e/o cardiopatici.

In particolare lo studio di fase III randomizzato fra vinorelbina + idrocortisone vs idrocortisone (Abratt 2004), non ha dimostrato alcun vantaggio in sopravvivenza, ma risultati considerevoli in termini di “clinical benefit”, di sopravvivenza libera da malattia (PFS) e di risposta biochimica (con riduzione del PSA > 50%).[5]

6.3.4.7. Nuovi farmaci

-Satraplatino

Platino orale di 3° generazione, ha dimostrato attività in vitro contro linee cellulari resistenti ai taxani alle antracicline e ad altri derivati del platino, in diversi tipi di tumori compreso il carcinoma prostatico ormono-resistente (HRPC).

Lo studio EORTC, randomizzato di fase III, ha dimostrato un vantaggio in termini di progression- free survival (PFS) nei confronti di satraplatino + prednisone vs prednisone nei pazienti con HRPC “chemotherapy-naive”.

Si è recentemente concluso lo studio SPARC (Satraplatin and Prednisone Against Refractory Cancer), studio multicentrico, internazionale, randomizzato di fase III di confronto fra Satraplatino + prednisone versus placebo + prednisone nel carcinoma prostatico ormonorefrattario dopo trattamento chemioterapico di I linea [23-24-25]

Sono stati arruolati complessivamente 950 pazienti e i dati presentati all'ASCO e all'ECCO (14) 2007, sono risultati a favore del satraplatino con una riduzione del rischio di PFS (progression- free survival) pari al 33%, e del rischio di progressione della sintomatologia dolorosa pari al 36%. Inoltre è stata osservata anche una riduzione significativa del PSA rispetto al gruppo di controllo (25% vs 12%).

Sono comunque necessari studi futuri per validazioni ulteriori.

-Epotiloni

Nuova classe di agenti citotossici, con meccanismo di azione simile a quello dei taxani, poiché inducono l'inibizione dei microtubuli, l'arresto della mitosi e l'apoptosi in fase G2/M del ciclo cellulare.

Molti pazienti con neoplasia prostatica avanzata, divengono refrattari all'ormonoterapia e alla chemioterapia, inclusi i regimi contenenti taxani, a causa di

svariate mutazioni che coinvolgono non solo i recettori per gli androgeni, ma anche geni oncosoppressori (p53, pTEN), fattori antiapoptotici (bcl-2) e molecole di adesione, oltre alla più nota differenziazione neuroendocrina.

Diversi studi suggeriscono che i meccanismi di resistenza sono più sensibili ad alcuni agenti chemioterapici e meno ad altri.

Ad esempio, la mutazione della p53 aumenta la sensibilità ai taxani e in particolare agli epotiloni rispetto alla p53 non mutata.

Sulla base di questi dati sono in fase di valutazione alcuni studi clinici in particolare con due epotiloni:

- BMS-247550 (ixabepilone) sia in I che in II linea anche in caso di resistenza alla terapia con taxani (ECOG 3803)[4-26-27]

- EPO906 in pazienti pre-trattati, avendo dimostrato attività sia in pazienti taxani-sensibili che refrattari.[11-28] Livello di evidenza III

Per ottenere un miglioramento reale delle possibilità terapeutiche del carcinoma prostatico, sarà necessario applicare la lezione derivante da altri tipi di neoplasie, con studi clinici rivolti alla valutazione non solo della risposta tumorale ma anche del profilo biomolecolare della malattia. Tutto ciò crea inoltre il razionale per un precoce intervento terapeutico anche nelle fasi iniziali di malattia.

6.3.4.8. Target Therapy

Numerose molecole biologiche sono in grado di interferire con tappe fondamentali della cancerogenesi prostatica e rientrano nell'ambito della cosiddetta "target therapy" o terapia mirata.

Queste nuove molecole sono state definite "smart drugs" in quanto dirette verso bersagli molecolari specifici dello sviluppo neoplastico, quali ad esempio i recettori per i fattori di crescita epidermoidale, per l'attivazione della neo-angiogenesi e per i meccanismi anti-apoptotici.[29- 30]

Particolare interesse rivestono in ambito prostatico gli inibitori della porzione tirosin-chinasica recettoriale dell'EGF-R (epidermal growth factor receptor), del PDGF-R (platelet-derived growth factor receptor), VEGF-R (vascular endothelial growth factor receptor), del recettore per l'endotelina A.

L'Atrasentan è un antagonista del recettore per l'endotelina-A implicata nell'attivazione dell'angiogenesi. Due ampi studi randomizzati (M96 e M00-211) presentati all'ASCO 2004, hanno evidenziato riduzione del dolore e del tempo a progressione di malattia rispetto al placebo.[31]

Sono comunque necessari ulteriori studi per verificare i risultati iniziali e l'attività di queste molecole nel carcinoma prostatico, sia come singoli agenti che in associazione con altre terapie.

La Talidomide presenta attività antiangiogenetica tramite l'inibizione delle citochine coinvolte nella crescita dei vasi sanguigni. tale proprietà ha suscitato notevole interesse come potenziale utilizzo in alcune neoplasie.[32]

Testato come singolo agente nel tumore prostatico, non ha però determinato risposte significative. Inoltre in associazione con il docetaxel si è osservata la riduzione del PSA e il miglioramento della sopravvivenza totale e libera da malattia, ma statisticamente non significative, con alta incidenza di eventi tromboembolici.

In un altro studio sempre di fase 2 l'associazione con docetaxel, ha evidenziato

invece un prolungamento della sopravvivenza statisticamente significativo.[5]

Sono necessari studi di fase 3 per determinare se la talidomide presenti attività antitumorale indipendente dal docetaxel.

Tra le terapie mirate si annoverano anche gli anticorpi monoclonali e la vaccinoterapia.

Il Bevacizumab (Avastin), anticorpo monoclonale “umanizzato” diretto contro VEGF-receptor, rientra nella categoria delle molecole antiangiogenetiche, ed è stato approvato recentemente in I linea nel carcinoma del colon-retto metastatico.

Ha dimostrato efficacia anche nel carcinoma prostatico ormono-refrattario, in associazione con docetaxel ed estramustina in studi di fase II (CALGB 90006).[33]

Questi risultati hanno creato i presupposti per uno studio multicentrico attualmente in corso, di confronto fra bevacizumab + docetaxel + prednisone versus docetaxel + prednisone, per valutare l'attività sinergica fra i due farmaci.(trial fase III CALBG)

Il Gefitinib (Iressa), EGF-R inibitore, ha dimostrato effetto citotossico in laboratorio ma scarsa efficacia come agente singolo.[34]

Dati preliminari di associazione con mitoxantrone o con docetaxel + estramustina, sono a favore di un potenziale impiego del Gefitinib nel carcinoma prostatico ormono-refrattario.[35-36]

L'Imatinib (Glivec), PDGF-R inibitore, attivo nella leucemia mieloide cronica e nei Gist (gastrointestinal stromal tumor), sembrerebbe intensificare l'attività di agenti quali il docetaxel e gli epotiloni.[28](LdP V)

6.3.4.9. Vaccinoterapia

In aggiunta al tradizionale ruolo di prevenzione, numerosi vaccini sono in fase di sperimentazione nel trattamento delle neoplasie, in base al razionale della loro capacità di sensibilizzare il sistema immunitario al riconoscimento di antigeni tumorali, con produzione di anticorpi specifici.

APC8015(Provenge) è un vaccino autologo in grado di stimolare la risposta immunitaria cellulo-mediata contro la fosfatasi acida prostatica (PAP), proteina espressa circa nel 95% delle cellule di carcinoma prostatico. Sono in corso alcuni studi in cui i pazienti con Gleason-Score < 7 sembrerebbero beneficiarne in termini di tempo alla progressione e riduzione del dolore.

Altri vaccini utilizzano vettori virali, peptidi carboidratici, DNA, GM-CSF (granulocyte macrophage-colony-stimulating –factor) cellule dendritiche “pulsate” in vario modo (per esempio con il PSA di membrana) per stimolare la risposta immunitaria. [37-38-39]

6.3.4.10. Induttori dell'Apoptosi:

Sono stati attivati protocolli clinici con l'oligonucleotide antisense G3139 che inibisce l'espressione del Bcl-2 implicato nei meccanismi di resistenza all'apoptosi (morte cellulare programmata) e sovraespresso nel carcinoma prostatico ormono-resistente. Studi di fase I-II hanno dimostrato la “sicurezza” di questa molecola sia come singolo agente che in combinazione con i taxani. [40]

E' in corso uno studio di fase III per valutare se l'associazione con il docetaxel migliori l'efficacia terapeutica, rispetto al docetaxel da solo.

Interessante è inoltre la possibile risposta della neoplasia prostatica agli analoghi della somatostatina, in relazione alla differenziazione neuroendocrina riscontrabile sovente nella fase tardiva di malattia, ma che può coesistere anche in fase precoce come cofattore dell'ormonoresistenza.

Il ruolo della differenziazione neuroendocrina è ad oggi ancora incerto, ma potrebbe rappresentare il bersaglio di futuri trattamenti terapeutici.

Non vi sono attualmente evidenze di letteratura che ne giustifichino l'utilizzo nella pratica clinica al di fuori di studi clinici..[41-42]

6.3.4.11. Conclusioni

Le esperienze derivanti dal carcinoma mammario e polmonare, dai tumori stromali gastrointestinali (GIST) e dalla leucemia mieloide cronica, suggeriscono che l'interferenza con un'unica tappa molecolare potrebbe essere inadeguata sia a sensibilizzare le cellule neoplastiche a stimoli pro-apoptotici che a contrastare l'insieme dei meccanismi anti-apoptotici.

Infatti la fase avanzata di malattia è caratterizzata da una dinamica cellulare estremamente rapida e da alterazioni molecolari non assimilabili a quelle presenti negli stadi più precoci.

Quindi l'associazione di più farmaci in grado di modulare l'attività di multipli bersagli e non di uno solo, agendo contemporaneamente a diversi livelli della cancerogenesi, potrebbe offrire opzioni terapeutiche realmente innovative.

La "target therapy" dominerà probabilmente nei prossimi anni la ricerca scientifica, con "trials" clinici di associazione tra più molecole biologiche non solo tra di loro, ma anche con la chemioterapia e con la radioterapia e rivolti ad indagare l'efficacia di tali combinazioni, in tutti gli stadi della neoplasia prostatica.

6.3.4.12. Sintesi e raccomandazioni

Il docetaxel prolunga la sopravvivenza del paziente con ca prostatico metastatico ormonorefrattario	I
La somministrazione ogni 3 settimane del docetaxel si è dimostrata più attiva della somministrazione settimanale	I
L'associazione estramustina con docetaxel ha evidenziato aumento della tossicità cardiovascolare e gastroenterica senza beneficio di sopravvivenza rispetto alla monoterapia con docetaxel	I
Il novantrone migliora il controllo della sintomatologia dolorosa e riduce i livelli di PSA nel paziente con malattia metastatica senza avere un beneficio sulla sopravvivenza globale	I
L'associazione tra estramustina e farmaci quali il taxolo e gli eptiloni potrebbe migliorare la sopravvivenza nel paziente con carcinoma prostatico metastatico ormonorefrattario	III
Fattori pro-apoptotici e vaccini sono terapie in fase di sperimentazione nel trattamento delle neoplasia prostatica	VI

<p>Numerose molecole biologiche che rientrano nell'ambito della cosiddetta "target therapy" dimostrano attività di interferenza con tappe fondamentali della cancerogenesi prostatica</p>	III
A	<p>Il docetaxel ogni 3 settimane è raccomandato in I° linea terapeutica nell'HRPC metastatico</p>
D	<p>L'associazione dell'estrामustina con docetaxel non è indicata</p>
A	<p>Il novantrone è indicato in I° linea ad esclusivo scopo palliativo nei pazienti intolleranti al docetaxel</p>

6.3.4.13. Bibliografia

1. Dreicer R, Carducci M .E-1899: an Eastern Cooperative Oncology Group Study comparing Ketoconazole plus Hydrocortisone with Docetaxel plus Estramustine for asymptomatic , non metastatic AIPC patients with rising PSA levels 2003Reviews in Urology vol.5 suppl.2
2. Eklund J, Kozloff M.Phase II study of mitoxantrone and ketoconazole for HRPC. 2006 America Cancer Society
3. Berry WR, Hathorn JW. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel with or without estramustine phosphate in progressive metastatic HRPC.. Clin Prostate Cancer.2004 Sep; 3(2):104-11
4. Galsky MD, Small EJ et al. Multi-institutional randomised fase II trial of the epothilone B analog ixabepilone (BMS-247550) with or without extramustine phosphate in patient with progressive castrate metastatic prostate cancer. J Clin Oncol.2005; 23:1439-46
5. M,Harrison C, Chemotherapy for Hormone- refractory prostate cancer(review) 2006 The Cochrane Collaboration
6. Tannock IF, Osaba D et al. Chemoteraphy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end point. J Clin Oncol 1996,14,1976.
7. Kantoff PW, Halabi S et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukaemia group B 9182 study.J Clin Oncol 1999, 17,2506
8. Tannock IF,de Wit R et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med.2004;351:1502-1512.
9. Petrylak DP, Tangen CM et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med.2004,351:1513-1520
10. Ryan CJ, Eisenberger M. Chemotherapy for HRPC. Now it's a Question of "When?". JCO.2005; 23:8242-6.
11. Cassandra N.Moore. Update in the management of patients with hormone -refractory prostate cancer. Current Opinion in Urology 2005,15:157-62
12. Simmons.M.N. Natural History of biochemical recurrence after radical prostatectomy: risk assessment for secondary therapy. European Urology 2007, 51: 1175-84

13. Halabi S, Small EJ. Prognostic model for predicting survival in men with HRPC. *JCO* 2003; 21:1232-7
14. Smaletz O, Scher HI, Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *JCO* 2002; 20:3972-82
15. Calabrò F, Sternberg C.N. Current Indications for Chemotherapy in Prostate Cancer Patients. *European Urology*(2006),doi:10.1016/j.eururo.2006.08.013
16. Pienta KJ, Smith D. advances in Prostate Cancer Chemotherapy: A New Era Begins. *CA CancerJ Clin* 2005;55:300 -18
17. Wieland D. Comprehensive Geriatric Assessment. *Cancer Control* 2003;10(6):454-62
18. Extermann M. Studies of Comprehensive in patients with cancer. *Cancer Control* 2003; 10(6): 463-8
19. Ferrero J.M. A Weekly Schedule of Docetaxel for metastatic Hormone-Refractory Prostate Cancer. *Oncology* 2004; 66: 281-287
20. Michels J, Montemurro T. First and second line chemotherapy with docetaxel or mitoxantrone in patients with HRPC. Does sequence matter? *American Cancer Society* 2006;
21. Saad F, Reuther D. Phase II multicenter study using docetaxel/ prednisone in the second line setting for metastatic HRPC in patients progressing after first line mitoxantrone/prednisone. *Proc Annu Meet Am Soc Cclin Onc* 2005; 23:405s
22. Berthold DR, Sternberg CN, Management of advanced prostate cancer after first-line chemotherapy. *JCO* 2005;23:8247-52
23. Kelland LR. An update on satraplatin: the first orally available platinum anticancer drug. *Expert Opin Investig Drug* 2000; 9: 1373-82
24. Sternberg CN, Whelan P et al. Phase III of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs prednisone alone in patient with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology*.2005; 68: 2-9.
25. Petrylac D.P., O Sartor. A phase III, randomized double-blind trial of satraplatin and prednisone vs placebo and prednisone for patients with HRPCThe Prostate Cancer Symposium (ASCO)2007
26. Hussain M, Tangen CM. Ixabepilone is active in chemotherapy- naive patients with HRPC: a SWOG trial S011. *JCO* 2005;23:8724-9
27. Rosenberg JE, Kelly WK. A randomized phase II study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone in patients with taxane-resistant HRPC(abstract) *Proc Annu Meet ASCO* 2005;23:394s
28. Hussain a, Di Paola RS et al. A phase II trial of weekly EPO906 in patients with HRPC. Program and abstract of the 40th American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 5-8,2004; New Orleans, Louisiana. Abstract 4563.
29. Shaffer DR, Scher HI. Prostat cancer: a dinamic illness with shifting targets. *Lancet Oncol* 2003;4: 407-414.
30. Van der Poel HG. Smart drugs in prostate cancer. *Eur Urol* 2004;45:1-17.
31. Vogelzang N, Nelson JB et al. Meta-analysis of clinical trials of atrasentan 10 mg in metastatic hormone-refractory prostate cancer. Program and abstract of the 2005 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium; February 17-19,2005, Orlando,Florida. Abstract 269
32. Retter AS, Ando Y et al. Follow-up analysis of a randomised phase II study of docetaxel and thalidomide in AICP: updated survival data and stratification.

- Program and abstract of the 2005 Multidisciplinary Prostate Cancer Symposium; February 17-19,2005;Orlando, Florida. Abstract 1578.
33. Picus J, Halabi S et al. The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in HRPC: initial results of CALGB 90006.Program and abstract of the 39th Annual meeting of American Society of Clinical Oncology (ASCO); May 31-June 3, 2003; Chicago, Illinois. Abstract 1578.
 - 34.Canil CM, MJ Moore. Randomized phase II of two doses of gefitinib in HRPC: a trial of the National Cancer Institute of Canada-Clinical trials Group. JCO 23: 455
 35. Miller K.Raabe N. ZD1839, is well tolerated in combination with mitoxantrone and prednisone in patients with HRPC.2002Ann. Oncol 3(suppl.5)n.3270
 36. Wilding G, Soulie P. American Results from a pilot phase I trial of Gefitinib combined with docetaxel and estramustine in patients with HRPC. 2006 American Cancer Society
 - 37 .Kaufman HL. Wang W et al. Phase II randomised study of vaccine treatment of advanced prostate cancer: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol. 2004; 22:2122-2132
 - 38.Burch PA, Croghan GA. Immunotherapy (APC8015, Provenge). Targeting Prostatic Acid Phosphatase can induce durable remission of metastatic androgen-independent prostate cancer:a phase II trial.The prostate 2004;60: 197-204
 - 39.So-Rosillo R, Small EJ.Sipuleucel-T (APC8015) for prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2006 Sep;6(9):1163-7.
 - 40.Tolcher AW, Chi K. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. Clin Cancer Res. 2005 May 15;11(10):3854-61.
 - 41.Cerulli C, Sciarra A. Long-term response to combination therapy with estramustine and somatostatin analogue in a patient with androgen ablation-refractory prostate cancer.. Urology. 2004 Dec;64(6):1231.e1-3.
 - 42.A Mosca, A Berruti. Cromogranin A expression in needle biopsies of hormone-sensitive prostate cancer patients predicts the development of hormone-refractoriness.2007(ASCO) Prostate Cancer Symposium

6.3.5. Gestione delle problematiche ossee

6.3.5.1. Osteoporosi da deprivazione androgenica

Si ritiene che gli androgeni, come già dimostrato per gli estrogeni, svolgano un ruolo importante, anche se non ben conosciuto, a livello del tessuto osseo e l'interazione fra androgeni ed estrogeni sembra indispensabile per mantenere un buon tessuto scheletrico [1].

Uno studio condotto su 41 pazienti ha evidenziato come la prevalenza di osteoporosi ed osteopenia in pazienti affetti da carcinoma prostatico non ancora trattati con terapia ormonale sia elevata (34%) [(2) LdP:V].

Il trattamento di deprivazione androgenica (ADT: androgen deprivation therapy) riduce la densità minerale ossea (BMD: bone mineral density) nei pazienti con carcinoma prostatico con e senza metastasi ossee, aumentando il rischio di fratture [3].

In numerosi studi prospettici condotti in pazienti con carcinoma prostatico è stata evidenziata una riduzione della BMD nel 1° anno di trattamento con LHRH-A/ orchietomia [(4) LdP:IV; (5-7) LdP:V] o con BAM [(8-10) (LdP:II)] in una percentuale di casi che varia dallo 0.6 al 5.7%.

Studi retrospettivi con più di 200 pazienti ognuno hanno evidenziato una percentuale di fratture correlate ad ADT che varia dal 6 al 40% [(11) LdP:V; (12;13) LdP:IV].

In uno di questi, pubblicato sul NEJM nel 2005 [(14) LdP:III], condotto su circa 50.000 pazienti, si è evidenziato come fra i pazienti con una sopravvivenza di almeno 5 aa trattati con ADT, il 19.4% aveva sviluppato una frattura ossea, mentre tale complicanza si era verificata solo nel 12.6% della popolazione non trattata. E' stata inoltre evidenziata una correlazione statisticamente significativa tra fratture e dosi di LHRH-A durante il primo anno dopo la diagnosi.

Risultati simili sono stati ottenuti da Melton che ha evidenziato un'incidenza cumulativa di fratture nei pazienti sottoposti ad orchietomia maggiore di quella attesa nella popolazione generale (40% vs 19%) (12).

Due studi randomizzati, condotti su 155 pazienti complessivamente, hanno evidenziato che l'utilizzo della bicalutamide (150 mg/die) riduce la perdita minerale ossea rispetto al trattamento con LHRH-A nei pazienti con carcinoma prostatico che necessitano di terapia ormonale a lungo termine.- [(15) LdP:III; (16) LdP:II].

La prevenzione dell'osteoporosi ADT-correlata prevede (da valutazioni svolte su popolazioni a rischio) (17).

1. il miglioramento dello stile di vita (no tabacco, alcol) e delle abitudini alimentari
2. valutazione e controllo delle eventuali comorbidità che possano predisporre il paziente all'osteoporosi (patologie renali, disordini tiroidei/paratiroidei e gastrointestinali)
3. attività fisica per mantene forza muscolare e prevenire eventuali cadute
4. apporto dietetico appropriato di calcio (1200-1800 mg./die) e vit. D (600-800 UI/die) supplementazione di calcio (500mg./die) e vit. D (400 UI/die) bisfosfonati se osteoporosi
5. misurazione basale e monitoraggio ogni 12 mesi della mineralizzazione ossea (DEXA)

Sebbene la terapia con bisfosfonati non sia approvata per la prevenzione dell'osteoporosi da ADT, alcuni studi hanno evidenziato efficacia dei bisfosfonati nel prevenire la perdita di massa ossea. Due studi randomizzati in 21 pz con metastasi ossee e 47 pazienti senza metastasi [(8;9) LdP:II] hanno evidenziato come la somministrazione di pamidronato in pazienti in trattamento con BAM possa prevenire la perdita minerale ossea dovuta alla terapia ormonale. Uno studio condotto su di un numero maggiore di pazienti (106 pz) con acido zoledronico [(10) LdP:II] rispetto a placebo ha evidenziato come la somministrazione trimestrale di acido zoledronico e.v. per un anno incrementi la BMD a livello del femore e della colonna lombare, dato confermato da Polascik due anni dopo [(18) LdP:IV].

Gli stessi risultati sono stati descritti con l'utilizzo di neridronato [(19) LdP:IV].

Vi sono attualmente studi in corso con acido zoledronico per la prevenzione

dell'osteoporosi ADT indotta.

6.3.5.2. Metastasi ossee da carcinoma prostatico

L'osso è la sede predominante di metastatizzazione da neoplasia prostatica. Infatti circa il 65-75% dei pazienti con carcinoma prostatico svilupperà durante la storia di malattia lesioni ossee e sarà a rischio di complicanze scheletriche [20].

Poiché la maggioranza dei pazienti alla diagnosi di carcinoma prostatico avanzato presenta lesioni ossee come unica sede di disseminazione sistemica di malattia, il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche, riveste in questa patologia una particolare importanza.

La patogenesi delle metastasi ossee nel carcinoma prostatico non è completamente chiarita, anche se alcuni studi [21;22] hanno ipotizzato il ruolo centrale di alcuni meccanismi molecolari quali il rilascio da parte delle cellule tumorali di fattori umorali stimolanti il recruitment e la differenziazione degli osteoclasti (PTHrP e IL-6) e l'attivazione degli osteoblasti (TGF-beta, IGF, BMP); l'amplificazione del riassorbimento e dell'apposizione ossea associata è mediata da fattori di crescita per le cellule tumorali prostatiche prodotti da osteoclasti ed osteoblasti attivati. Questi studi confermano la coesistenza di processi di apposizione (Lesioni osteoaddensanti) e riassorbimento (Lesioni litiche) ossei responsabili dell'aumentata fragilità del tessuto osseo colpito.

La stimolazione dell'attività osteoclastica, in pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario, è sia focale nelle sedi di lesione, sia generalizzata, coinvolgendo cioè tutto lo scheletro ad opera di due meccanismi: a) iperparatiroidismo secondario in risposta alla abnorme fissazione di calcio nel tessuto osseo indotta dalla incrementata stimolazione osteoblastica; b) osteoporosi indotta dall'androgeno deprivazione.

Le zone di neoformazione ossea sono localizzate in sedi differenti da dove avviene il riassorbimento osseo, non contribuendo quindi alla resistenza meccanica ossea. Le lesioni ossee che ne derivano, a dispetto della loro densità aumentata, sono a rischio di complicanze scheletriche come fratture, compressione midollare, cedimenti vertebrali con ridotta mobilità e possono provocare ipercalcemia sintomatica [23].

Inoltre uno studio condotto su 195 uomini consecutivi con diagnosi di adenocarcinoma prostatico con lesioni ossee in corso di soppressione androgenica, ha dimostrato una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza globale tra i pazienti che nel corso della malattia hanno sviluppato o meno una frattura ossea patologica [(24) LdP:V].

E' fondamentale quindi orientare le terapia alla prevenzione degli eventi scheletrici (SRE: Skeletal related events).

6.3.5.3. Bisfosfonati

La relativa lunga sopravvivenza dei pazienti con carcinoma della prostata ormono-indipendente/refrattario dovuta all'avvento della chemioterapia con docetaxel ed all'utilizzo di migliori terapie di supporto, può aumentare l'incidenza di eventi scheletrici quali fratture patologiche (8.9%), compressione midollare (6.2%), dolore, ridotta mobilità e ipercalcemia sintomatica (0.9%) con conseguente peggioramento

dell'autonomia, qualità di vita e performance status [(25;26) LdP:V].

Benché la maggior parte delle lesioni ossee da neoplasia prostatica siano di tipo osteoblastico, l'evidenza sperimentale di una spiccata componente di riassorbimento osseo è il razionale per l'uso di bisfosfonati anche in questo tipo di lesioni [27].

I bisfosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso l'inibizione dell'osteoclastogenesi e l'induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo. I bisfosfonati (Alendronato, Pamidronato e Zoledronato) sono farmaci inibitori del riassorbimento osseo utilizzati nel trattamento dell'ipercalcemia neoplastica, del mieloma multiplo e delle secondarietà ossee, in particolare della prostata e della mammella, con l'intento di ridurre le complicanze scheletriche da metastasi ossee, allontanare il tempo a comparsa di tali complicanze migliorando quindi la qualità della vita dei pazienti [28]. Sono inoltre ampiamente usati per prevenire e trattare l'osteoporosi e nella cura di alcune malattie ossee come il morbo di Paget. I bisfosfonati si legano all'osso preferenzialmente nelle sedi di maggior metabolismo inibendo il riassorbimento ed il rimodellamento osseo tramite il blocco dell'attività osteoclastica; essi hanno un'azione prolungata nel tempo perché restano legati a lungo dopo la loro somministrazione ai cristalli di idrossiapatite [29].

Studi preclinici hanno anche dimostrato che alcuni bisfosfonati come l'acido zoledronico possiedono un potenziale effetto antitumorale e che la loro azione possa essere sinergica alla chemioterapia con taxani [30].

I primi studi clinici che hanno utilizzato bisfosfonati di prima e seconda generazione (quali l'etidronato, il clodronato e l'acido pamidronico) nella gestione dei pazienti con lesioni ossee da neoplasia prostatica, hanno dimostrato una riduzione del riassorbimento osseo con in alcuni casi miglioramento del dolore ma non un'efficacia nel prevenire complicanze ossee [(31;32) LdP:III; (33-35) LdP: II].

Farmaco	N° pazienti	Autore	Riduzione SRE
Etidronato vs Placebo	57	Smith 1989	NO
Clodronato vs Placebo	75	Elomaa 1992	NO
Pamidronato vs Placebo	378	Small 2003	NO
Mitox/pred +/- clodronato	204	Ernst 2003	NO
Clodronato vs Placebo	311	Dearnaley 2003	NO

L'acido zoledronico è stato il primo bisfosfonato ad aver mostrato un'ottima efficacia terapeutica nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico. Infatti uno studio randomizzato controllato in doppio cieco (acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 milligrammi vs placebo) condotto su 643 pazienti con carcinoma prostatico ormonorefrattario e almeno una lesione ossea, ha dimostrato come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione statisticamente significativa del 25% della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche ed ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo alla

insorgenza del primo evento scheletrico. La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti. Questo studio, ha condotto alla delibazione in Italia e in Europa dell'acido zoledronico nella prevenzione di complicanze scheletriche in pazienti con lesioni secondarie ossee da carcinoma prostatico [(36) (LdP:II)].

Nei 122 pazienti che hanno completato 24 mesi di studio è stato confermato il beneficio clinico del trattamento e la riduzione del rischio di sviluppare SRE del 36% ed un allungamento del tempo mediano al primo SRE vs placebo (488 vs 321 giorni rispettivamente [(37) LdP:II]).

I dati attualmente pubblicati riguardanti l'impiego dell'acido zoledronico nel carcinoma prostatico si riferiscono a pazienti con malattia ormono-refrattaria. Non vi sono al momento studi che confermino l'utilità della somministrazione precoce (in fase ormonosensibile) dell'acido zoledronico anche se la sua efficacia è quanto mai ipotizzabile [(38) LdP VI].

I pazienti sottoposti a procedure odontostomatologiche invasive durante il trattamento con bisfosfonati, sono soggetti a rischio per l'osteonecrosi dei mascellari, rara complicanza scatenata da estrazioni dentarie (percentuali oscillanti tra il 70% ed il 90% a seconda degli autori) o da trauma da protesi incongrue. Sono tuttavia descritti casi in cui manca un chiaro evento scatenante [39-42]. Quindi, assume particolare importanza nella gestione di questi pazienti una visita odontostomatologica. Essa va eseguita prima della terapia al fine di eliminare tutti i possibili foci, curare le carie presenti e raggiungere un elevato grado di igiene orale [(43) LdP: VI].

6.3.5.4. Sintesi e raccomandazioni

	L'utilizzo della bicalutamide (150 mg/die) riduce la perdita minerale ossea rispetto al trattamento con LHRH-A nei pazienti con carcinoma prostatico che necessitano di terapia ormonale a lungo termine	II
	I bisfosfonati prevengono la perdita di massa ossea in pazienti sottoposti ad ADT	II
	L'acido zoledronico è l'unico bisfosfonato efficace nel prevenire le complicanze scheletriche nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico	II
A	quando vi sia indicazione all'utilizzo clinico di bicalutamide in alternativa all'LHRH, questa dovrebbe essere preferita nei pazienti osteopenici/osteoporotici	
B	L'uso di bisfosfonati potrebbe essere appropriato nei pazienti osteoporotici "ab inizio" ed in coloro che lo diventano durante il trattamento.	
A	Il trattamento con acido zoledronico fino a scadimento del Performance status o complicanza è consigliato nei pazienti con carcinoma prostatico ormonorefrattario e metastasi ossee	
B	Il trattamento con acido zoledronico nella malattia ormonosensibile dovrebbe essere preso in considerazione nella malattia ossea sintomatica o in caso di evento scheletrico "ab inizio".	

6.3.5.5. Bibliografia

1. Seeman E. Osteoporosis in men: epidemiology, pathophysiology, and treatment possibilities. *Am.J.Med.* 1993;95(5A):22S-8S.
2. Smith MR, McGovern FJ, Fallon MA, Schoenfeld D, Kantoff PW, Finkelstein JS. Low bone mineral density in hormone-naive men with prostate carcinoma. *Cancer* 2001;91(12):2238-45.
3. Diamond TH, Higano CS, Smith MR, Guise TA, Singer FR. Osteoporosis in men with prostate carcinoma receiving androgen-deprivation therapy: recommendations for diagnosis and therapies. *Cancer* 2004;100(5):892-9.
4. Daniell HW, Dunn SR, Ferguson DW, Lomas G, Niazi Z, Stratte PT. Progressive osteoporosis during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J.Urol.* 2000;163(1):181-6.
5. Berruti A, Dogliotti L, Terrone C, Cerutti S, Isaia G, Tarabuzzi R et al. Changes in bone mineral density, lean body mass and fat content as measured by dual energy x-ray absorptiometry in patients with prostate cancer without apparent bone metastases given androgen deprivation therapy. *J.Urol.* 2002;167(6):2361-7.
6. 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(8):1561-6.
7. Mittan D, Lee S, Miller E, Perez RC, Basler JW, Bruder JM. Bone loss following hypogonadism in men with prostate cancer treated with GnRH analogs. *J.Clin. Endocrinol.Metab* 2002;87(8):3656-61.
8. Diamond TH, Winters J, Smith A, De Souza P, Kersley JH, Lynch WJ et al. The antiosteoporotic efficacy of intravenous pamidronate in men with prostate carcinoma receiving combined androgen blockade: a double blind, randomized, placebo-controlled crossover study. *Cancer* 2001;92(6):1444-50.
9. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, Fallon MA, Hayden DL, Schoenfeld DA et al. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N.Engl.J.Med.* 2001;345(13):948-55.
10. Smith MR, Eastham J, Gleason DM, Shasha D, Tchekmedyian S, Zinner N. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for nonmetastatic prostate cancer. *J.Urol.* 2003;169(6):2008-12.
11. Oefelein MG, Ricchuiti V, Conrad W, Seftel A, Bodner D, Goldman H et al. Skeletal fracture associated with androgen suppression induced osteoporosis: the clinical incidence and risk factors for patients with prostate cancer. *J.Urol.* 2001;166(5):1724-8.
12. Melton LJ, III, Alothman KI, Khosla S, Achenbach SJ, Oberg AL, Zincke H. Fracture risk following bilateral orchiectomy. *J.Urol.* 2003;169(5):1747-50.
13. Hatano T, Oishi Y, Furuta A, Iwamuro S, Tashiro K. Incidence of bone fracture

- in patients receiving luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer. *BJU.Int.* 2000;86(4):449-52.
14. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N.Engl.J.Med.* 2005;352(2):154-64.
 15. Sieber PR, Keiller DL, Kahnoski RJ, Gallo J, McFadden S. Bicalutamide 150 mg maintains bone mineral density during monotherapy for localized or locally advanced prostate cancer. *J.Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2272-6, quiz.
 16. Smith MR, Goode M, Zietman AL, McGovern FJ, Lee H, Finkelstein JS. Bicalutamide monotherapy versus leuprolide monotherapy for prostate cancer: effects on bone mineral density and body composition. *J.Clin.Oncol.* 2004;22(13):2546-53.
 17. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol.Clin.North Am.* 2004;31(2):331-52.
 18. Polascik TJ, Given RW, Metzger C, Julian SR, Vestal JC, Karlin GS et al. Open-label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases. *Urology* 2005;66(5):1054-9.
 19. Magno C, Anastasi G, Morabito N, Gaudio A, Maisano D, Franchina F et al. Preventing bone loss during androgen deprivation therapy for prostate cancer: early experience with neridronate. *Eur.Urol.* 2005;47(5):575-80.
 20. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2989-94.
 21. Mundy GR. Mechanisms of bone metastasis. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1546-56.
 22. Loberg RD, Logothetis CJ, Keller ET, Pienta KJ. Pathogenesis and treatment of prostate cancer bone metastases: targeting the lethal phenotype. *J.Clin.Oncol.* 2005;23(32):8232-41.
 23. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. *Cancer* 1997;80(8 Suppl):1588-94.
 24. Oefelein MG, Ricchiuti V, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J.Urol.* 2002;168(3):1005-7.
 25. Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M et al. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J.Urol.* 2000;164(4):1248-53.
 26. Weinfurt KP, Li Y, Castel LD, Saad F, Timbie JW, Glendenning GA et al. The significance of skeletal-related events for the health-related quality of life of patients with metastatic prostate cancer. *Ann.Oncol.* 2005;16(4):579-84.
 27. Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates. *J.Urol.* 2001;166(6):2023-31.
 28. Coleman RE. Bisphosphonates in breast cancer. *Ann.Oncol.* 2005;16(5):687-95.
 29. Michaelson MD, Smith MR. Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases. *J.Clin.Oncol.* 2005;23(32):8219-24.
 30. Brubaker KD, Brown LG, Vessella RL, Corey E. Administration of zoledronic acid enhances the effects of docetaxel on growth of prostate cancer in the bone environment. *BMC.Cancer* 2006;6(1):15.

31. Smith JA, Jr. Palliation of painful bone metastases from prostate cancer using sodium etidronate: results of a randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled study. *J.Urol.* 1989;141(1):85-7.
32. Elomaa I, Kylmala T, Tammela T, Viitanen J, Ottelin J, Ruutu M et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int.Urol.Nephrol.* 1992;24(2):159-66.
33. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J.Clin.Oncol.* 2003;21(23):4277-84.
34. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, Venner PM, Reyno L, Moore MJ et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J.Clin.Oncol.* 2003;21(17):3335-42.
35. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J.Natl.Cancer Inst.* 2003;95(17):1300-11.
36. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J.Natl.Cancer Inst.* 2002;94(19):1458-68.
37. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J.Natl.Cancer Inst.* 2004;96(11):879-82.
38. Saad F, McKiernan J, Eastham J. Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis. *Urol.Oncol.* 2006;24(1):4-12.
39. Tarassoff P, Csermak K. Avascular necrosis of the jaws: risk factors in metastatic cancer patients. *J.Oral.Maxillofac.Surg.* 2003;61(10):1238-9.
40. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J.Oral.Maxillofac.Surg.* 2003;61(9):1104-7.
41. Purcell PM, Boyd IW. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med.J.Aust.* 2005;182(8):417-8.
42. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res.* 2002;62(22):6538-44.
43. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg. Oral Med.Oral Pathol.Oral Radiol.Endod.* 2006;102(4):433-41.

6.4. Terapia di supporto

La prevalenza del dolore nei pazienti con carcinoma prostatico varia dal 55 al 100% (media 72%).[1]

Le cause più frequenti di dolore sono:[1]

1. metastasi ossee
2. metastasi ai tessuti molli
3. metastasi viscerali
4. procedure chirurgiche interventistiche [prostatectomia e biopsia diagnostica]
5. trattamento radiante

Circa il 65-75% dei pazienti con neoplasia prostatica nel corso della malattia sviluppa metastasi ossee.[2] Diversi sono i meccanismi responsabili della sintomatologia dolorosa ossea nei pazienti con cancro prostatico: [1]

1. La rapida crescita tumorale causa un aumento dello spazio midollare ed un innalzamento della pressione interossea [$> 50\text{mmHg}$], che può portare all'attivazione dei nocicettori presenti nell'osso.
2. L'indebolimento della struttura ossea può estrinsecarsi in fratture patologiche.
3. L'edema e l'infiammazione, associate alla crescita neoplastica, possono indurre il rilascio di mediatori chimici che attivano i nocicettori.
4. L'aumento delle prostaglandine conduce ad un'attivazione degli osteoclasti e ad una sensibilizzazione dei nocicettori.

Diversi sono gli approcci al trattamento del dolore [3-23]; consideriamo il trattamento farmacologico analgesico e, più specificamente per il dolore da metastasi ossee, consideriamo l'uso dei bisfosfonati, dei radioisotopi e della radioterapia.

Il beneficio clinico delle terapie sintomatiche nei pazienti con cancro deve essere valutato sulla base di misure soggettive dei sintomi, della qualità di vita [24-38] e del performance status oltre al giudizio di efficacia fornito dal paziente.

Esistono delle scale unidimensionali che misurano esclusivamente l'intensità del dolore (analogiche visive, numeriche, verbali) [39] (allegato 1) e scale multidimensionali che valutano anche altri aspetti della vita del paziente [es Edmonton Symptom Assessment System ESAS(allegato 2) [40], Brief Pain Inventory BPI (allegato 3)] (41)

6.4.1. Trattamento farmacologico analgesico

Non esistono in letteratura linee guida di trattamento farmacologico specifico nei pazienti con tumore prostatico. Quindi, per quanto riguarda il trattamento del dolore da cancro con farmaci analgesici ci riferiamo alle linee guida e raccomandazioni pratiche della Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e alle linee guida dell'Associazione Europea di Cure Palliative (EAPC) [42]. Le linee guida dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per il trattamento del dolore da cancro [43,44], suggeriscono un approccio sequenziale a tre scalini. La sequenza prevede il passaggio da farmaci per il dolore lieve (non oppioidi) a farmaci per il dolore lieve-moderato (oppioidi deboli) a farmaci per il dolore moderato-severo (oppioidi forti), in funzione della persistenza del dolore e della sua intensità. {Tabella 6.4. -1}.

Tabella 6.4. -1: linee guida OMS

3° Gradino	Oppioidi per il dolore moderato-severo (Morfina, metadone, fentanyl, buprenorfina, ossicodone, idromorfone) ± non-oppioidi/ adiuvanti
2° Gradino	Oppioidi per il dolore lieve-moderato (codeina, tramadolo, ossicodone + paracetamolo*) ± non-oppioidi/ adiuvanti
1° Gradino	Non oppioidi per il dolore lieve (paracetamolo, aspirina, FANS) ± adiuvanti

*l'ossicodone, quando usato a basse dosi (5 mg) in associazione al paracetamolo (325 mg) può rientrare nel 2° gradino, a dosi superiori rientra nel 3° gradino.

La tabella mostra la scala dell'OMS e i farmaci disponibili attualmente in Italia.

Ad ogni gradino possono essere associati i farmaci adiuvanti.

I farmaci non-oppioidi, oppioidi e adiuvanti (cortisonici, antiepilettici, anestetici locali, antidepressivi) sono somministrati singolarmente o in associazione secondo il tipo e l'intensità della sintomatologia dolorosa.

Gli antinfiammatori sono raccomandati come primo scalino della scala analgesica dell'OMS o in associazione agli oppioidi per dolore di intensità più severa. Sono inoltre ritenuti particolarmente efficaci nel dolore da metastasi ossee per il loro effetto inibitorio sulla ciclo-ossigenasi e quindi sulla sintesi delle prostaglandine. [45] Una revisione sistematica eseguita nel 2001 ha esaminato 13 trials clinici randomizzati che confrontavano FANS o paracetamolo versus oppioidi minori [in particolare la codeina] da soli o associati nel dolore da cancro.[46]

Questi studi non dimostrano una chiara differenza nell'efficacia dei farmaci del 1° e 2° gradino e non permettono di concludere sui benefici dell'aggiunta degli oppioidi minori [in particolare della codeina, soprattutto se sottodosata] rispetto al solo paracetamolo o ai FANS. LdP I

Gli oppioidi analgesici indicati per il trattamento del dolore da cancro di intensità lieve-moderata sono: codeina, tramadolo [Il DL 19/06/06 ha escluso il tramadolo dalla tabella delle sostanze stupefacenti psicotrope] e destropropossifene. Nonostante la carenza di evidenze, lo Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN] conclude che il tramadolo non ha sostanziali vantaggi clinici rispetto ad altri oppioidi del 2° gradino [47]. LdP : VI

Uno studio pubblicato nel 2005 ha mostrato che il salto del 2° gradino si associa ad una riduzione delle giornate con dolore più intenso, ma con un'aumentata incidenza degli effetti collaterali. [48] LdP : III

I farmaci disponibili per il trattamento del dolore da moderato a severo sono: morfina, metadone, ossicodone, idromorfone, fentanyl, buprenorfina. Per l'utilizzo di tali farmaci si può fare riferimento alle raccomandazioni dell'EAPC {**Tabella 6.4. -2**}

Secondo l'OMS e l'EAPC, una efficace terapia analgesica deve possedere i seguenti requisiti:

- -Prevenire l'insorgenza del dolore; per questo motivo i farmaci non devono essere assunti al bisogno, ma a "orari regolari", tenuto conto della loro emivita plasmatica, biodisponibilità e durata d'azione. La somministrazione al bisogno deve essere riservata per trattare il dolore che sopraggiunge nonostante il paziente sia già in trattamento con farmaci somministrati ad intervalli prefissati [breakthroughpain].
- -Essere di semplice somministrazione. Per questo motivo la somministrazione orale

è ritenuta la migliore.

- -Essere modificata con tempestività quando l'analgescico cessa di essere efficace.
- -Essere personalizzata per quanto riguarda i dosaggi, le vie di somministrazione ed il tipo di farmaco utilizzato.

Un approccio farmacologico al dolore, basato prevalentemente sull'uso corretto degli oppioidi analgesici, consente di controllare il sintomo in circa il 90% dei casi. [49]

6.4.2. Ruolo dei bisfosfonati nel dolore da metastasi ossee

I bisfosfonati giocano un ruolo importante nel trattamento delle complicanze da metastasi ossee [50-85] nei pazienti affetti da mieloma e da tumori solidi.[86] Questi farmaci riducono significativamente il rischio di complicanze scheletriche, ne ritardano l'insorgenza e sono efficaci nel ridurre il dolore osseo. [87]

L'aggiunta dei bisfosfonati alla terapia standard antineoplastica è, perciò, ampiamente accettata nel trattamento dei pazienti con metastasi ossee [88]. Non tutti i bisfosfonati hanno però dimostrato la stessa efficacia.

Negli corso degli ultimi anni studi clinici randomizzati hanno testato l'impiego dei bisfosfonati di prima (clodronato), di seconda [pamidronato] e terza generazione (acido zoledronico e ibandronato) nel trattamento del dolore nei pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma della prostata.

Il clodronato orale ed ev è stato oggetto di studio in molti trials dove è stato valutato il suo effetto sul dolore e sul consumo di analgesici. [89] LdP: II

In uno studio condotto su 209 pazienti con carcinoma prostatico, randomizzati a ricevere o il clodronato (1500 mg) o il placebo ogni 3 settimane in combinazione con mitoxantrone + prednisone [90], è stato dimostrato che questo bisfosfonato non riduce l'intensità del dolore né contribuisce a ridurre il consumo di farmaci analgesici.

Dall'analisi di studi multicentrici randomizzati, anche il pamidronato non ha dimostrato un beneficio clinico in pazienti con carcinoma prostatico. In questi studi, su un totale di 374 pazienti è stato somministrato o il pamidronato (90 mg ev) o il placebo ogni 3 settimane per 27 settimane con lo scopo di ottenere un miglioramento del punteggio del dolore di base stabilito con il BPI. In realtà l'analisi dei punteggi del dolore riportati non ha rivelato cambiamenti clinicamente e statisticamente significativi. Inoltre il pamidronato non ha ridotto l'utilizzo di analgesici. [91] LdP : I

L'acido zoledronico è il primo bisfosfonato che ha mostrato delle risposte cliniche obiettive nei pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma prostatico in termini di riduzione significativa delle complicanze scheletriche e del dolore.[2] LdP : II

In particolare, in uno studio randomizzato di fase III su 422 pazienti con tumore della prostata che hanno ricevuto o 4 mg di acido zoledronico o placebo ogni 3 settimane per 24 mesi, si è osservata una significativa e duratura riduzione del dolore osseo.[92]

L'acido zoledronico è attualmente, in Italia, l'unico bisfosfonato con indicazione approvata nel trattamento delle metastasi ossee da carcinoma prostatico.

In un piccolo studio in aperto, l'ibandronato, al dosaggio di 6 mg ev ogni 4 settimane, si è dimostrato efficace nella riduzione del sintomo dolore in pazienti affetti da carcinoma prostatico con metastasi ossee.[93] Il 92% dei pazienti ha riportato una significativa

Tabella 6.4. -2 : Linee guida EAPC: Raccomandazioni EAPC (3)

- La morfina è l'oppioide di prima scelta per il dolore oncologico moderato-severo
- La via di somministrazione preferibile per la morfina è quella orale
- La via di somministrazione alternativa più valida per la morfina è quella sottocutanea
- Il rapporto morfina orale - morfina sottocutanea varia da 2:1 o 3:1
- L'infusione endovenosa di morfina è preferibile nei soggetti con cateteri venosi, con edema generalizzato, con disturbi della coagulazione, con circolazione periferica compromessa, con eritema post somministrazione sottocutanea
- Il rapporto morfina orale - morfina endovenosa è 1/2, 1/3
- L'utilizzo di fentanyl trans mucosale è efficace nel dolore acuto in pazienti stabilizzati con morfina orale o con altro oppioide
- L'ossicodone e l'idromorfone sono un'alternativa efficace alla morfina per os
- Il metadone è una alternativa efficace alla morfina per os, ma deve essere maneggiato con cura a causa delle variabilità farmacologiche interindividuali
- Il fentanyl transdermico è un'efficace alternativa alla morfina orale, ma andrebbe riservato ai pazienti in terapia con oppioidi a dose stabile
- La somministrazione spinale di oppioidi dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici

riduzione del dolore ed il 39% è risultato essere completamente privo di dolore al termine del trattamento. LdP : III

Questi risultati, però, non sono stati confermati da più ampi studi randomizzati. LdP : I

L'effetto collaterale clinicamente più rilevante dei bisfosfonati è costituito dalla osteonecrosi della mandibola [94-107]. La sua incidenza è rara, stimata attorno al 5-6% a seconda delle casistiche. Il rischio di svilupparla sembra essere associato a traumi, infezioni e interventi chirurgici a carico dei denti. Per questo motivo è raccomandato un controllo preventivo dello stato di salute dentale prima di intraprendere una terapia a base di bisfosfonati. LdP : VI

6.4.3. Ruolo dei radioisotopi nel dolore da metastasi ossee

I radioisotopi [108-131] si sono dimostrati efficaci nel ridurre il dolore da metastasi ossee. In particolare l'uso dello Stronzio⁸⁹ e del Samario¹⁵³ è stato approvato per il trattamento del dolore osseo, mentre il Renio¹⁸⁶ ed il Renio¹⁸⁸ devono ancora essere valutati con studi più ampi.

Il tasso di risposta varia dal 40 al 95% a seconda delle casistiche e il miglioramento incomincia da 1 a 4 settimane dall'inizio del trattamento con una durata, in media, di 18 mesi associato ad una diminuzione significativa del consumo di analgesici.

La somministrazione di bisfosfonati tre giorni dopo la terapia con radionuclidi non riduce l'efficacia di questo trattamento. Inoltre riduce l'ipercalcemia e migliora l'analgesia. Simili risultati favorevoli sono ottenuti con l'associazione tra terapia radiome-

tabolica palliativa e chemioterapia o radioterapia esterna. In questi casi, comunque, sono potenziati gli effetti collaterali [132].

Secondo le linee guida della European Association of Nuclear Medicine (2002) il trattamento con radionuclidi è indicato nel dolore osseo dovuto a metastasi scheletriche plurime ipercaptanti a livello scintigrafico. Le controindicazioni, invece, sono: Hb < 9,0 gr/dl, WBC < 4000/dl, PLT < 100.000/dl, Clearance della creatinina < 30ml/min. I radionuclidi non devono essere somministrati in caso di compressione midollare o in presenza di fratture patologiche.

Stronzio⁸⁹

Diversi studi prospettici randomizzati hanno riportato una percentuale di risposte complete sul dolore che varia dall'8 al 77, con una media del 32%. [133,134] LdP : I

La risposta allo Stronzio⁸⁹ è più efficace nei pazienti con limitato coinvolgimento scheletrico, con lesioni osteoblastiche e con un alto performance status. [135] LdP : V

Lo Stronzio⁸⁹ è più efficace quando dato in dosi ripetute in pazienti che hanno una risposta soddisfacente alla dose iniziale, sebbene la risposta al ritrattamento sia sostanzialmente minore di quella dopo la prima somministrazione. La durata dell'effetto nei pazienti ritrattati è di solito minore, ma questo può essere ricondotto al peggioramento delle condizioni generali del paziente. [136] LdP : II

Alcuni studi riportano una modificazione dei markers tumorali dopo trattamento con Stronzio⁸⁹. In media si registra un decremento del PSA in circa il 37 % dei pazienti trattati. [137] LdP : III

Molti pazienti mostrano una diminuzione delle captazioni scintigrafiche se paragonate con le immagini pretrattamento, il che suggerisce un possibile effetto tumoricida, anche se il livello di evidenza non è ancora chiaro. [133]

Studi che paragonano gli effetti palliativi dell'infusione di Stronzio⁸⁹ con la radioterapia esterna, mostrano una risposta simile in termini di miglioramento del dolore e non vi sono differenze significative nell'overall survival. [138] LdP : I

Samario¹⁵³

Il beneficio sul dolore da metastasi ossea è riscontrabile nel 70-95% dei pazienti ed è indipendente dalla dose somministrata. Alcuni trials clinici hanno esaminato gli effetti terapeutici del Samario¹⁵³ e tutti hanno riportato un certo grado di miglioramento del dolore nel 30-85% dei pazienti. [139] LdP : I

Beneficio della sintomatologia dolorosa si ottiene entro 5-10 giorni e può durare fino a 4 mesi in alcuni pazienti. [140]

Dosi ripetute di Samario¹⁵³ possono migliorare la durata della risposta al dolore e la sopravvivenza. [141] In uno studio randomizzato sono state confrontate due dosi di Samario¹⁵³ (18,5 MBq/kg e 37 MBq/kg) versus placebo. E' stata presa in considerazione l'intensità del dolore per saggiare l'efficacia terapeutica del Samario¹⁵³. Un miglioramento del dolore è stato registrato in entrambe i bracci trattati con il radioisotopo, ma il miglioramento maggiore si è avuto nel gruppo di pazienti trattati con una dose di 37 MBq/kg di Samario¹⁵³. Anche il consumo di analgesici è stato minore nei pazienti trattati con Samario¹⁵³ rispetto a quelli trattati con placebo. [142] LdP : II

Il Samario¹⁵³ si è dimostrato efficace nella riduzione del dolore e nella riduzione dell'uso di analgesici oppioidi, con effetti collaterali moderati e reversibili, nei pazienti affetti da metastasi ossee da carcinoma prostatico. [143] LdP : I

In caso di trattamento con Samario¹⁵³, è possibile la combinazione con i bisfosfo-

nati, ma è consigliata una sospensione di questi ultimi, almeno 2 – 4 settimane prima della terapia con radionuclidi, a causa di una potenziale competizione nell' "uptake" tra bisfosfonati e samario. [132]. LdP : II

Come per tutti gli altri radionuclidi, l'unico effetto collaterale significativo è costituito da una transitoria mielosoppressione con un nadir a 3-5 settimane ed un ripristino dei valori entro 8 settimane. Meno del 10% dei pazienti va incontro ad una tossicità midollare di grado III-IV. [142]

Renio¹⁸⁶

Il Renio¹⁸⁶ è stato valutato in diversi studi clinici per il trattamento delle metastasi ossee sintomatiche, ma il suo utilizzo è ancora sperimentale e, perciò, non incluso nella pratica clinica routinaria. Sono state riportate delle risposte al dolore tra il 38 e l'82% con dosi di Renio¹⁸⁶ variabili tra 1295 MBq e 1406 MBq. Di solito il dolore incomincia a decrescere dopo 1-3 settimane dalla somministrazione e la durata della risposta è di circa 5-12 mesi. Non sembra esservi una correlazione tra la dose di Renio-186 e la risposta al dolore. [144] LdP : III

Renio¹⁸⁸

Il Renio¹⁸⁸ è un radioisotopo clinicamente interessante per il trattamento palliativo delle metastasi ossee dolorose. In uno studio di dose-escalation una diminuzione della sintomatologia dolorosa è stata rilevata nel 64% dei pazienti, soprattutto in quelli trattati con le dosi più elevate. [145] LdP : III

Un altro studio ha randomizzato i pazienti a ricevere una o due dosi di Renio¹⁸⁸ a distanza di 8 settimane. [146]. Nei pazienti sottoposti a due dosi di radioisotopo vi è stato un miglioramento significativo del dolore (in circa il 92%) e della mediana di sopravvivenza rispetto all'altro gruppo di pazienti. LdP : II

Dalla Consensus Conference (Milano, maggio 2007) è emerso che non è possibile indicare un "momento ideale" per indirizzare il paziente ad una valutazione per un eventuale trattamento radiometabolico. LdP : VI

6.4.4. Ruolo della radioterapia nel dolore da metastasi ossee

Il trattamento delle metastasi ossee si avvale anche dell'impiego della radioterapia, soprattutto per la palliazione delle singole localizzazioni dolorose. [147-161]

Dopo la radioterapia si registra una completa risoluzione della sintomatologia dolorosa nel 50% dei pazienti trattati ed una risposta parziale nel 90%. Nel caso specifico dei pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico, il miglioramento del dolore si ha nell' 80-90%. Inoltre con questo trattamento si ottiene l'eliminazione o la riduzione del consumo di analgesici e l'arresto della crescita tumorale locale che altrimenti potrebbe causare la compressione midollare o una frattura patologica. [162]

Il dolore può aumentare di intensità all'inizio del trattamento radiante; dura in genere 2-3 giorni e di solito è predittivo di una buona risposta palliativa. Il miglioramento dei sintomi incomincia 1-2 settimane dopo l'inizio della terapia. Uno studio clinico prospettico randomizzato su 288 pazienti ha dimostrato che una singola dose di 8 Gy è egualmente

efficace di 30 Gy frazionati in 10 somministrazioni. [163] LdP : II

Viceversa, una revisione retrospettiva, che considerava separatamente i vari tipi istologici di tumore metastatico, ha dimostrato una correlazione positiva tra dose totale ed efficacia. In particolare per il carcinoma della prostata si ottengono risultati migliori con una dose totale di 40 Gy rispetto ad una dose inferiore (75% di risoluzione del dolore versus 61%). [164] LdP : IV

Un'altra strategia è quella di comprendere più metastasi in un unico campo esteso, con una dose di 25-30 Gy suddivisa in 8-10 frazioni. La sua tossicità limita, però, l'impiego soprattutto se paragonata al trattamento multiplo localizzato o alla terapia con radioisotopi. [165]

Gli effetti collaterali cronici della radioterapia, come la fatigue, possono costituire un limite alla dose che può essere somministrata. [166] Inoltre, in alcuni pazienti, il miglioramento del sintomo dolore può non avvenire prima di 4 settimane dalla fine del trattamento e in circa il 50% dei pazienti il beneficio dura non più di 6 mesi. [167] LdP : I

E' stato dimostrato che in pazienti affetti da metastasi ossee, la combinazione di radioterapia esterna e radionuclide oltre ad essere ben tollerata, permette una diminuzione del consumo di analgesici e una riduzione della progressione di malattia. [150,168] LdP:I

Anche l'associazione chemioterapia e radioterapia esterna in pazienti metastatici è risultata efficace e ben tollerata. [169] LP:III

6.4.5. Sintesi e raccomandazioni

Il rapporto morfina orale/ morfina sottocutanea/endovenosa è 2:1 , 3:1	II
L'utilizzo di fentanyl trans mucosale è efficace nel dolore acuto in pazienti stabilizzati con morfina orale o con altro oppioide	II
L'ossicodone ha la stessa efficacia della morfina per os	II
Il metadone ha la stessa efficacia della morfina per os, ma presenta variabilità farmacologiche interindividuali	VI
Il fentanyl transdermico ha la stessa efficacia della morfina orale ma richiede titolazione	III
La somministrazione intratecale o peridurale è in grado di recuperare efficacia terapeutica nei pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici	III
L'acido zoledronico è attualmente l'unico bisfosfonato efficace per la palliazione del dolore da metastasi ossee da carcinoma prostatico	II
La terapia radio metabolica con Samario-153 o Stronzio-89 è efficace per la palliazione del dolore da metastasi ossee da carcinoma prostatico	I
La terapia radiometabolica può indurre mielotossicità senza significative differenze fra i diversi radionuclidi	III
La radioterapia esterna è efficace per la palliazione del dolore da metastasi ossee da carcinoma prostatico	I
Una singola dose di 8 Gy è ugualmente efficace a un trattamento di 30 Gy frazionati	I

	L'associazione di radioterapia esterna e radiometabolica ha dimostrato una maggiore efficacia in termini di risposta e durata della palliazione antalgica rispetto alla sola radioterapia esterna senza un significativo aumento di tossicità	I
	L'associazione di terapia antitumorale e radioterapia esterna ha dimostrato una maggiore efficacia in termini di risposta e durata della palliazione antalgica rispetto alla sola radioterapia esterna senza un significativo aumento di tossicità	III
B	La morfina è l'oppioide di prima scelta per il dolore oncologico moderato-severo	
B	La via di somministrazione preferibile per la morfina è quella orale	
B	La via di somministrazione alternativa più valida per la morfina è quella sottocutanea	
B	L'infusione endovenosa di morfina è preferibile nei soggetti con cateteri venosi, con edema generalizzato, con disturbi della coagulazione, con circolazione periferica compromessa, con eritema post somministrazione sottocutanea	
B	Ossicodone e metadone sono trattamenti alternativi appropriati alla morfina	
B	il fentanyl transdermico è un trattamento alternativo appropriato nei pazienti già in terapia con oppioidi a dose stabile	
B	il fentanyl transmucosale può essere utilizzato nel dolore acuto incidente in pazienti stabilizzati con altro oppioide	
B	La somministrazione intratecale o peridurale di oppioidi dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti che manifestano analgesia inadeguata nonostante l'uso ottimale di oppioidi sistemici	
A	La terapia palliativa con acido zoledronico è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee	
A	La terapia radiometabolica è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee non in trattamento con farmaci antitumorali	
A	La radioterapia esterna è un approccio terapeutico appropriato nei pazienti con dolore da metastasi ossee	

6.4.6. Bibliografia

1. Bonica JJ Cancer pain In: Bonica JJ, Chapman R, Loeser J, editors Textbook of pain, 403
2. Saad F et al Rationale for zoledronic acid therapy in men with hormone-sensitive prostate cancer with or without bone metastasis Urol Oncol: Seminars and Original Investigations 2006; 24: 4-12
3. Olson KB et al Pain management in patients with advanced prostate cancer On-

- cology (Williston Park) 1999 Nov; 13(11): 1537-49
4. Shah Syed GM et al Effective and economical option for pain palliation in prostate cancer with skeletal metastases: 32P therapy revisited Nucl Med Commun. 1999 Aug; 20(8): 697-702
 5. Martel CL et al Current strategies in the management of hormone refractory prostate cancer Cancer Treat Rev. 2003 Jun; 29(3): 171-87
 6. Bagi CM Targeting of therapeutic agents to bone to treat metastatic cancer Adv Drug Deliv Rev. 2005 May 25; 57(7): 995-1010
 7. Vogel CL et al Safety and pain palliation of zoledronic acid in patients with breast cancer, prostate cancer or multiple myeloma who previously received bisphosphonate therapy Oncologist. 2004; 9(6): 687-695
 8. Smith MR Osteoclast-target therapy for prostate cancer Curr Treat Options Oncol. 2004 Oct; 5(5): 367-75
 9. Palger RC et al Strategies for management of prostate cancer-related bone pain Drugs Aging. 2001; 18(12): 899-911
 10. Kaya E et al Prostate cancer: palliative care and pain relief Prostate Cancer Prostatic Dis 2004; 7(4): 311-15
 11. Auclerc G et al Management of advanced prostate cancer Oncologist 2000; 5(1): 36-44
 12. Carlin BI et al The natural history, skeletal complications and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma Cancer Suppl 2000 Jun; 88(12): 2989-94
 13. Sur RL et al A prospective randomized comparison of extensive prostate biopsy to standard biopsy with assessment of diagnostic yield, biopsy pain and morbidity Prostate Cancer Prostatic Dis 2004; 7(2): 126-31
 14. Naughton CK et al Pain and morbidity of transrectal ultrasound guided prostate biopsy: a prospective randomized trial of 6 versus 12 cores J Urol 2000 Jan; 163(1): 168-71
 15. Aus G et al EAU guidelines on prostate cancer Eur Urol 2005; 48:546-551
 16. Peyromaure M et al Pain and morbidity of an extensive prostate 10-biopsy protocol: a prospective study in 289 patients J Urol 2002 Jan; 167(1): 218-21
 17. Scherr D et al National comprehensive cancer network guidelines for the management of prostate cancer Urology 2003; 61(suppl 2A): 14-24
 18. Droz JP et al Prostate cancer: management of advanced disease Ann Oncol 2002; 13(suppl 4): 89-94
 19. Remzi M et al Morbidity of laparoscopic extraperitoneal versus transperitoneal radical prostatectomy versus open retropubic radical prostatectomy Eur Urol 2005; 48: 83-89
 20. Katz J et al Pre-emptive analgesia using intravenous fentanyl plus low-dose ketamine for radical prostatectomy under general anesthesia does not produce short-term or long-term reductions in pain or analgesic use Pain 2004; 110:707-718
 21. Gupta A et al Postoperative analgesia after radical retropubic prostatectomy: a double-blind comparison between low thoracic epidural and patient-controlled intravenous analgesia Anesthesiology 2006 Oct; 105(4):784-93
 22. Snijdelaar DG et al A randomized, controlled study of peri-operative low dose s(+)-ketamine in combination with postoperative patient-controlled s(+)-ketamine and morphine after radical prostatectomy Anaesthesia 2004 Mar; 59(3): 222-228

23. Konstantinos H Prostate cancer in the elderly *Intern. Urol. Nephrol* 2005; 37: 797-806
24. Van Veldhuizen PJ et al Treatment of vitamin D deficiency in patients with metastatic prostate cancer may improve bone pain and muscle strength *J Urol.* 2000 Jan; 163(1): 187-90
25. Saad F et al Skeletal morbidity in men with prostate cancer: quality of life considerations throughout the continuum of care *Eur Urol.* 2004 Dec; 46(6): 731-40
26. Segal RJ et al Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer *J Clin Oncol* 2003 May 1 ; 21(9): 1653-59
27. Johansson JE et al Efficacy of epoetin beta on haemoglobin, quality of life, and transfusion needs in patients with anemia due to hormone-refractory prostate cancer . A randomized study *Scand J Urol Nephrol.* 2001 Sept; 35(4): 288-94
28. Trask PC Quality of life and emotional distress in advanced prostate cancer survivors undergoing chemotherapy *Health Qual Life Outcomes* 2004 Jul 23; 2:37
29. Fialka-Moser V et al Cancer rehabilitation: particularly with aspects on physical impairments *J Rehabil Med* 2003 Jul; 35(4): 153-62
30. Adolfsson J Health-related quality of life assessment in patients with advanced cancer of the prostate *Pharmacoeconomics* 2003; 21(4): 241-47
31. Dowling AJ et al A retrospective analysis of the relationship between changes in serum PSA, palliative response and survival following systemic treatment in a Canadian randomized trial for symptomatic hormone-refractory prostate cancer *Ann Oncol* 2001 Jun; 12(6): 773-78
32. Osoba D et al Health-related quality of life in men with metastatic prostate cancer treated with prednisone alone or mitoxantrone and prednisone *J Clin Oncol* 1999 Jun; 17(6): 1654-63
33. Esper P et al Supportive care, pain management and quality of life in advanced prostate cancer *Urol Clin North Am.* 1999 May 26(2): 375-89
34. Zaidat OO et al Treatment of spinal epidural metastasis improves patient survival and functional state *Neurology* 2002 May 14; 58(9): 1360-66
35. Iscoe NA et al Prostate cancer: palliative care *CMAJ* 1999 Feb 9; 160(3): 365-71
36. Sandblom G et al A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer *Br J Cancer* 2004; 90: 1163-68
37. Bacon CG et al The association of treatment-related symptoms with quality of life outcomes for localized prostate carcinoma patients *Cancer* 2002, 94: 862-71
38. Sandblom G et al Pain and health-related quality of life in a geographically defined population of men with prostate cancer *Br J Cancer* 2001; 85(4): 497-503
39. Caraceni A et al Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an expert working group of the European Association of Palliative Care *Symptom Manage* 2002; 23: 239-55
40. Moro C et al Edmonton Symptom Assessment Scale (ESAS): Italian validation in two palliative care settings. *Supportive Care Cancer* 2006; 14: 30-7
41. Caraceni A et al A validation study of the Italian version of the Brief Pain Inventory (Breve Questionario per la Valutazione del Dolore). *Pain* 1996; 65: 87-92
42. Hanks GW et al Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations *Br J Cancer* 2001; 84(5): 587-93
43. World Health Organization Cancer pain relief Geneva 1986
44. World Health Organization Cancer pain relief, 2nd edition Geneva 1996

45. Mercadante S. Dolore osseo maligno In: Valutazione , diagnosi e trattamento del dolore da cancro Masson ed 2001; 115-20
46. Agency for Healthcare Research and Quality.Evidence Report Technology Assessment: n°35, 2001
47. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Control of pain in patients with cancer SIGN Publication N°44, 2000
48. Maltoni M. et al A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy Support Care Cancer 2005; 13: 888-94
49. Zech DF et al Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study Pain 1995; 63:65-76
50. Body JJ Bisphosphonates for malignancy-related bone disease: current status, future developments Support.Care Cancer 2006 May; 14(5):408-18
51. Saad F et al Role of bisphosphonates in prostate cancer Eur Urol. 2004 Jan; 45(1): 26-34
52. Fulfaro F et al The use of zoledronic acid in patients with bone metastases from prostate carcinoma: effect on analgesic response and bone metabolism biomarkers J Chemother. 2005 Oct; 17(5): 555-59
53. Polascik TJ et al Open-label trial evaluating the safety and efficacy of zoledronic acid in preventing bone loss in patients with hormone-sensitive prostate cancer and bone metastases Urology 2005 Nov; 66(5): 1054-59
54. Michaelson MD et al Bisphosphonates for treatment and prevention of bone metastases J Clin Oncol 2005 Nov 10; 23(32): 8219-8224
55. Saad F et al Zoledronic acid is effective in preventing and delaying skeletal events in patients with bone metastases secondary to genitourinary cancers BJU Int. 2005 Nov; 96(7): 964-69
56. Saad F Clinical benefit of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in advanced prostate cancer Clin Prostate Cancer. 2005 Jun; 4(1):31-37
57. Brown JE et al The role of bisphosphonates in breast and prostate cancers Endocr Relat Cancer. 2004 Jun; 11(2): 207-24
58. Tiffany NM et al Imatinib mesylate and zoledronic acid in androgen-independent prostate cancer Urology 2004 May; 63(5): 935-39
59. Saad F Zoledronic acid significantly reduces pathologic fractures in patients with advanced-stage prostate cancer metastatic to bone Clin Prostate Cancer 2002 Dec; 1(3): 145-152
60. Posadas EM et al The emerging role of bisphosphonates in prostate cancer Am J Ther 2004 Jan-Feb; 11(1): 60-73
61. Smith MR Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer J Urol 2003 Dec; 170(6 Pt 2): S55-57
62. Guise TA et al Role of bisphosphonates in prostate cancer bone metastases Semin Oncol. 2003 Oct; 30(5) 717-23
63. Dearnaley D et al A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer J Natl Cancer Inst. 2003 Sep 3; 95(17): 1300-311
64. Heidenreich A. Bisphosphonates in the management of metastatic prostate cancer Oncology 2003; 65 Suppl 1: 5-11
65. Hoskin PJ Bisphosphonates and radiation therapy for palliation of metastatic bone disease Cancer Treat Rev. 2003 Aug; 29(4): 321-27

66. Eaton CL et al Pathophysiology of bone metastases from prostate cancer and the role of bisphosphonates in treatment *Cancer Treat Rev.* 2003 Jun; 29(3):189-98
67. Dawson NA, Therapeutic benefit of bisphosphonates in the management of prostate cancer-related bone disease *Expert Opin Pharmacother.* 2003 May; 4(5): 705-16
68. Saad F Treatment of bone complications in advanced prostate cancer: rationale for bisphosphonate use and results of a phase III trial with zoledronic acid *Semin Oncol.* 2002 Dec; 29(6 Suppl 21): 19-27
69. Gilbert SM et al The role of intravenous zoledronic acid in the management of high-risk prostate cancer *Curr Opin Urol.* 2003 Mar; 13(2): 133-35
70. Rosen L et al Broad clinical activity of zoledronic acid in osteolytic to osteoblastic bone lesions in patients with a broad range of solid tumors *Am J Clin Oncol.* 2002 Dec; 25(6 Suppl 1): S19-24
71. Major PP et al Efficacy of bisphosphonates in the management of skeletal complications of bone metastases and selection of clinical endpoints *Am J Clin Oncol.* 2002 Dec; 25(6 Suppl 1): S10-18
72. Lipton A et al The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate *Cancer Invest.* 2002; 20 Suppl 2:45-54
73. Saad F et al A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma *J Natl Cancer Inst.* 2002 Oct 2; 94(19): 1458-68
74. Body JJ et al Bisphosphonates for cancer patients: why, how and when? *Support Care Cancer.* 2002 Jul; 10(5): 399-407
75. Mercadante S The use of bisphosphonates in the management of bone metastatic prostate cancer *Curr Urol Rep.* 2002 Jun; 3(3): 244-49
76. Berruti A et al Metabolic bone disease induced by prostate cancer: rationale for the use of bisphosphonates *J Urol.* 2001 Dec; 166(6): 2023-31
77. Hamdy NA et al The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates *Semin Nucl Med.* 2001 Jan; 31(1): 62-68
78. Heidenreich A et al The use of bisphosphonates for the palliative treatment of painful bone metastasis due to hormone refractory prostate cancer
79. Papapoulos SE et al Bisphosphonates in the management of prostate carcinoma metastatic to the skeleton *Cancer* 2000 Jun 15; 88(12 Suppl):3047-53
80. Pelger RC et al Effects of the bisphosphonate olpadronate in patients with carcinoma of the prostate metastatic to the skeleton *Bone* 1998 Apr; 22(4): 403-08
81. Bloomfield DJ Should bisphosphonates be part of the standard therapy of patients with multiple myeloma or bone metastases from other cancers? An evidence-based review *J Clin Oncol.* 1998 Mar; 16(3): 1218-25
82. Brown JE et al The role of bisphosphonates in breast and prostate cancer *Endocr Relat Cancer* 2004 Jun; 11(2): 207-24
83. Rodrigues P et al Use of bisphosphonates can dramatically improve pain in advanced hormone-refractory prostate cancer patients *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7(4): 350-54
84. Heidenreich A et al Ibandronate in the treatment of prostate cancer associated painful osseous metastases *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5(3): 231-35

85. Conte PF et al Safety of intravenous and oral bisphosphonates and compliance with dosing regimens *Oncologist* 2004; 9(suppl 4): 28-37
86. Lipton A Management of metastatic bone disease and hypercalcemia of malignancy *Am J Cancer* 2003; 2: 427-38
87. Saad F The role of intravenous bisphosphonates in the management of prostate cancer: treatment guidelines *Am J Urol Rev* 2004; 2(suppl 2): 9-15
88. Saad F et al Natural history and treatment of bone complications in prostate cancer *Eur Urol* 2006; 49:429-40
89. Gulley J et al Clodronate in the prevention and treatment of skeletal metastases *Expert Rev Anticancer Ther* 2005; 5(2): 221-30
90. Ernst DS et al Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain *J Clin Oncol.* 2003 Sep 1; 21(17): 3335-42
91. Small EJ et al Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer *J Clin Oncol.* 2003 Dec 1; 21(23): 4277-84
92. Saad F et al Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 879-82
93. Saad F et al The role of bisphosphonates in hormone-refractory prostate cancer *World J Urol* 2005; 23: 14-18
94. Ruggiero SL et al Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34
95. Wutzl A et al Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonate treatment in cancer patients *Wien Klin Wochenschr* 2006 Aug; 118 (15-16): 473-78
96. Pickett FA Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a literature review and clinical practice guidelines *J Den Hyg* 2006; 80 (3): 10
97. Dannemann C et al Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws *Swiss Med WKLy* 2006 Aug 5; 136(31-32): 504-9
98. Landesberg R et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: conclusions based on an analysis of case series *Dent Today* 2006 Aug; 25 (8): 52-7
99. Vescovi P et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: a possible treatment ? *J Oral Maxillofac Surg* 2006 Sept; 64(9): 1460-62
100. Kademani D et al Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy *Mayo Clin Proc.* 2006 Aug; 81(8): 1100-03
101. Ponte Fernandez N et al Bisphosphonates and oral pathology I. General and preventive aspects *Med Oral Patol* 2006 Aug 1; 11(5): E396-400
102. American Dental Association Council on Scientific Affairs Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations *J Am Dent Assoc* 2006 Aug; 137(8): 1144-50
103. Nase JB et al Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment *J Am Dent Assoc* 2006 Aug; 137(8): 1115-19
104. Barker K et al Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a guide for the general dental practitioner *Dent Update* 2006 Jun; 33(5): 270-72
105. Chianussi S et al Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws *Dentomaxillofac Radiol* 2006 Jul; 35(4): 236-43

106. van Poznak C et al Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates *Oncology (Williston Park)* 2006 Aug; 20(9): 1053-62
107. Marx RE et al Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws : a growing epidemic *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-17
108. Liepe K et al Systemic radionuclide therapy in pain palliation *Am J Hosp Palliat Care* 2005 Nov-Dec; 22(6): 457-64
109. Liepe K et al The benefit of bone-seeking radiopharmaceuticals in the treatment of metastatic bone pain *J Cancer Res Clin Oncol* 2005 Jan; 131(1): 60-66
110. Oyen WJ et al Nuclear medicine techniques for the diagnosis and therapy of prostate carcinoma *Eur Urol.* 2001 Sep; 40(3): 294-99
111. Tu SM et al Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial *Lancet* 2001 Feb 3; 357(9253): 336-41
112. Jager PL et al Treatment with radioactive (89)strontium for patients with bone metastases from prostate cancer *BJU Int.* 2000 Nov; 86(8): 929-34
113. Gunawardana DH et al Results of strontium-89 therapy in patients with prostate cancer resistant to chemotherapy *Clin Nucl Med.* 2004 Feb; 29(2): 81-85
114. Ashayeri E et al Strontium 89 in the treatment of pain due to diffuse osseous metastases: a university hospital experience *J Natl Med Assoc* 2002 Aug; 94(8): 706-11
115. Kraeber-Bodere F et al Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement *Eur J Nucl Med.* 2000 Oct; 27(10):1487-93
116. Kucuk NO et al Palliative analgesic effect of Re-186 HEDP in various cancer patients with bone metastases *Ann Nucl Med.* 2000 Aug; 14(4): 239-45
117. Tennval J et al Palliative radiation with a radiolabeled diphosphonate (rhenium-186 etidronate) in patients with hormone-refractory disseminated prostate carcinoma *Scand J Urol Nephrol* 2000 Jun; 34(3): 188-93
118. Nilsson S et al Palliation of bone pain in prostate cancer using chemotherapy and strontium-89. A randomized phase II study *J Pain Symptom Manage* 2005 Apr; 29(4): 352-57
119. Oosterhof GO et al Strontium(89) chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Genitourinary Group *Eur Urol* 2003 Nov; 44(5): 519-26
120. Liepe K et al Therapeutic efficiency of rhenium-188-HEDP in human cancer skeletal metastases *Br J Cancer* 2003 Aug 18; 89(4): 625-29
121. Sartor O Radioisotopic treatment of bone pain from metastatic prostate cancer *Curr Oncol Rep* 2003 May; 5(3): 258-62
122. Han SH et al The PLACORHEN study: a double-blind, placebo-controlled, randomized radionuclide study with (186)Re-etidronate in hormone-resistant prostate cancer patients with painful bone metastases. Placebo Controlled Rhenium Study *J Nucl Med* 2002 Sep; 43(9): 1150-56
123. Sciuto R et al Effects of low-dose cisplatin on 89Sr therapy for painful bone metastases from prostate cancer: a randomized clinical trial *J Nucl Med* 2002 Jan; 43(1): 79-86
124. Windsor PM Predictors of response to strontium-89 (Metastron) in skeletal

- metastases from prostate cancer: report of a single centre's 10-year experience
Clin Oncol (R Coll Radiol) 2001; 13(3): 219-27
125. Kolesnikov-Gauthier H et al Evaluation of toxicity and efficacy of ¹⁸⁶Re-hydroxyethylidene diphosphonate in patients with painful bone metastases of prostate or breast cancer *J Nucl Med* 2000 Oct; 41(10): 1689-94
 126. Dickie GJ et al Strontium and samarium therapy for bone metastases from prostate carcinoma *Australas Radiol* 1999 Nov; 43(4): 476-79
 127. McEwan AJ Palliative therapy with bone seeking radiopharmaceuticals *Cancer Biother Radiopharm* 1998 Dec; 13(6): 413-26
 128. Kalkner KM et al ⁸⁹Strontium in the management of painful skeletal metastases *Anticancer Res* 2000 Mar-Apr; 20(2B)
 129. Giammarile F et al Bone pain palliation with strontium-89 in cancer patients with bone metastases *Q J Nucl Med* 2001 Mar; 45(1): 78-83
 130. Liepe K et al Dosimetry of ¹⁸⁸Re-hydroxyethylidene diphosphonate in human prostate cancer skeletal metastases *J Nucl Med* 2003 Jun; 44(6): 953-60
 131. Giannakenas C et al Preliminary results of the use of Re-186-HEDP for palliation of pain in patients with metastatic bone disease *Am J Clin Oncol* 2000 Feb; 23(1): 83-88
 132. Baczyk M et al Sr versus Sm-EDTMP: comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast carcinoma *Nucl Med Commun* 2007; 28: 245-250
 133. Finlay IG et al Radioisotopes for the palliation of metastatic bone cancer: a systemic review *Lancet Oncol* 2005; 6: 393-400
 134. Baziotis N et al Strontium-89 chloride in the treatment of bone metastases from breast cancer *Oncology* 1998; 55: 377-81
 135. Dafermou A et al A multicentre observational study of radionuclide therapy in patients with painful bone metastases of prostate cancer *Eur J Nucl Med* 2001 Jul; 28(7): 788-98
 136. Fuster D et al Treatment of metastatic bone pain with repeated doses of strontium-89 in patients with prostate neoplasm *Rev Esp Med Nucl* 2000; 19: 270-74
 137. Turner SL et al Less pain does equal better quality of life following strontium-89 therapy for metastatic prostate cancer *Br J Cancer* 2001 Feb 2; 84(3): 297-302
 138. Bauman G et al Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastasis-a systemic review *Radiother Oncol* 2005 Jun; 75(3): 258-70
 139. Li L et al Samarium-153-EDTMP bone uptake rate and its relation to therapeutic effect *Chin Med J* 2002; 115: 1096-98
 140. Dolezal J Systemic radionuclide therapy with Samarium-153-EDTMP for painful bone metastases *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2000; 3(2): 161-63
 141. Sartor O et al Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer *Urology* 2004 May; 63(5): 940-45
 142. Resche I et al A dose-controlled study of ¹⁵³Sm-ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases *Eur J Cancer* 1997; 33: 1583-91
 143. Sartor O Overview of Samarium Sm 153 Lexidronam in the treatment of painful metastatic bone disease *Rev Urol* 2004, vol 6(suppl 10): S3-S12

144. Sciuto R et al Short and long term effects of ^{186}Re -1,1-hydroxyethylidene diphosphonate in the treatment of painful bone metastases *J Nucl Med* 2000 Apr; 41(4): 647-54
145. Palmedo H et al Dose escalation study with rhenium-188 hydroxyethylidene diphosphonate in prostate cancer patients with osseous metastases *Eur J Nucl Med* 2000 Feb; 27(2): 123-30
146. Palmedo H et al Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate *J Clin Oncol* 2003; 21: 2869-75
147. Chow E et al Radiotherapeutic approaches to metastatic disease *World J Urol* 2003 Sep; 21(4): 229-42
148. Mc Murtry CT et al Metastatic prostate cancer: complications and treatment *J Am Geriatr Soc* 2003 Aug; 51(8): 1136-42
149. Di Lorenzo G et al External beam radiotherapy in bone metastatic prostate cancer: impact on patients' pain relief and quality of life *Oncol Rep* 2003 Mar-Apr; 10(2): 399-404
150. Thurman SA et al Radiation therapy for the treatment of locally advanced and metastatic prostate cancer *Hematol Oncol Clin North Am* 2001 Jun; 15(3): 423-43
151. Salazar OM et al Fractionated half-body irradiation (HBI) for the rapid palliation of widespread, symptomatic, metastatic bone disease: a randomized phase III trial of the International Atomic Energy Agency (IAEA) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 Jul 1; 50(3): 765-75
152. Roos DE et al A role for radiotherapy in neuropathic bone pain: preliminary response rates from a prospective trial *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000 Mar 1; 46(4): 975-81
153. Korb L Radiotherapy for the palliation of prostate cancer *Semin Surg Oncol* 2000 Jan-Feb; 18(1): 75-79
154. Friedland J Local and systemic radiation for palliation of metastatic disease *Urol Clin North Am* 1999 May; 26(2): 391-402
155. Aass N et al Pre and post treatment daily life function in patients with hormone resistant prostate carcinoma treated with radiotherapy for spinal cord compression *Radiother Oncol* 2005 Mar; 74(3): 259-65
156. Biswal BM Assessment of the usefulness of hemibody irradiation in painful bone metastasis *J Indian Med Assoc* 2004 Mar; 102(3): 133-34
157. Skolyszewski J et al The efficiency and tolerance of half-body irradiation (HBI) in patients with multiple metastases. The Krakow experience *Strahlenther Onkol* 2001 Sep; 177(9): 482-86
158. Kovner F et al Radiation therapy of metastatic spinal cord compression. Multidisciplinary team diagnosis and treatment *J Neurooncol* 1999 Mar; 42(1):85-92
159. Nielsen OS et al Randomized trial of single dose versus fractionated palliative radiotherapy of bone metastases *Radiother Oncol* 1998 Jun; 233-40
160. Kalkner KM et al Pain figures are unsuitable for determination of palliative radiotherapy portals in patients with hormone refractory prostatic cancer *Anti-cancer Res* 1998 May-Jun; 18(3B): 1983-87
161. Wu JS et al Meta-analysis of dose-fractionation radiotherapy trials for the palliation of painful bone metastases *Intern J Radiat Oncol* 2003; 55:594-605

162. Ok JH et al Medical and surgical palliative care of patients with urological malignancies J Urol 2005 Oct; vol 174: 1177-182
163. Hartsell WF et al Randomized trial of short versus long course radiotherapy for palliation of painful bone metastases J Natl Cancer Inst 2005 Jun 1; 97(11): 798-804
164. Pinski J et al Prostate cancer metastases to bone: pathophysiology, pain management and the promise of targeted therapy Eur J Cancer 2005; 41:932-40
165. Smith MR et al Management of bone metastases: external beam radiation therapy, radiopharmaceuticals and bisphosphonates In: Kantoff PW, Carroll PK, D'Amico AV eds. Prostate cancer principles and practice. 2002; 595-601
166. Dearnaley DP et al Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomized trial Lancet 1999; 353: 267-72
167. Falkmer U et al A systematic overview of radiation therapy effects in skeletal metastases Acta Oncol 2003; 42: 620-33
168. Porter AT et al **Strontium-89 as an adjuvant to external beam radiation improves pain relief and delays disease progression in advanced prostate cancer: results of a randomized controlled trial** Semin Oncol 1993 Jun; 20 (3 Suppl 2): 38-43
169. Falandry C et al Metastatic prostate cancer treatment in the elderly Bull Cancer 2007 Jul; 94(7 Suppl): F89-96

6.4.7. Allegati

Allegato 1

BRIEF PAIN INVENTORY

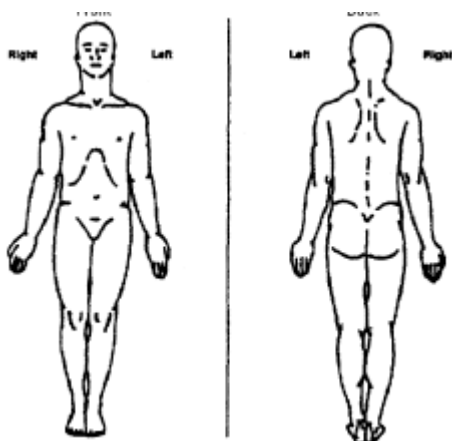
Nel corso della vita la maggior parte di noi ha avuto di tanto in tanto qualche dolore (come un leggero mal di testa, uno strappo muscolare, e un mal di denti).

1) Oggi ha avuto un dolore diverso da questi dolori di tutti i giorni ?

1. SI

2.NO

2) Tratteggi sul disegno le parti dove sente dolore. Metta una x sulla parte che fa più male.



3) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore peggiore nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore

il dolore più forte immaginabile

4) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore più lieve nelle ultime 24 ore.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore

il dolore più forte immaginabile

5) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive l'intensità del suo dolore in media nelle ultime 24 ore

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore

il dolore più forte immaginabile

6) Valuti il suo dolore facendo un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto dolore ha in questo momento

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Nessun dolore

il dolore più forte immaginabile

7) Che terapie o medicine sta ricevendo per il suo dolore ?

.....

.....

8) Nella ultime 24 ore quanto sollievo ha ricevuto dalle terapie o dalle medicine ? Faccia un cerchio intorno alla percentuale che meglio descrive quanto sollievo del dolore ha avuto.

0% 10% 20% 30% 40% 50% 60% 70% 80%
90% 100%

9) Faccia un cerchio intorno al numero che meglio descrive quanto, nelle ultime 24 ore, il dolore ha interferito con:

A. LA SUA ATTIVITA' IN GENERALE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce

Interferisce completamente

B. IL SUO UMORE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce

Interferisce completamente

C. LA SUA CAPACITA' DI CAMMINARE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce

Interferisce completamente

D. LA SUA NORMALE CAPACITA' LAVORATIVA (include sia il lavoro fuori che in casa)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce

Interferisce completamente

E. LA SUE RELAZIONI CON ALTRE PERSONE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce

Interferisce completamente

F. IL SONNO

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce

Interferisce completamente

G. IL SUO GUSTO DI VIVERE

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Non interferisce

Interferisce completamente

Allegato 2

Scala Analogica Visiva (VAS)



Scale Numeriche (NRS)

Nessun dolore 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 Il Peggior dolore

Scala Verbale

DOLORE DA FERMO

nessuno	0
molto lieve	1
lieve	2
moderato	3
forte	4
molto forte	5

Allegato 3

ESAS

La preghiamo di rispondere a tutte le domande del questionario facendo una crocetta sul numero che meglio descrive la sua situazione in questo momento (esempio: 5)

Nel corso di questa giornata ha avuto:													
Dolore	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore dolore possibile
Stanchezza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore stanchezza possibile
Nausea	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore nausea possibile
Depressione	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore depressione possibile
Ansia	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore ansia possibile
Sonnolenza	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore sonnolenza possibile
Mancanza di appetito	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore inappetenza possibile
Malessere	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore malessere possibile
Difficoltà a respirare	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	La peggiore difficoltà a respirare possibile
Altro	Per niente	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Il peggiore possibile

Cognome e nome del paziente _____

Data di compilazione _____

Compilato da me stesso o da me dettato a qualcuno

Compilato da un medico o un infermiere

Compilato da un familiare

Motivo della compilazione da parte del medico, o dell'infermiere o del familiare :

- rifiuto del paziente
- problemi fisici/cognitivi gravi del paziente
- problemi organizzativi
- altro motivo (specificare)

.....

6.5. Terapia chirurgica

6.5.1. Introduzione

Con il termine di prostatectomia radicale si intende l'asportazione in blocco di prostata e vescicole seminali e la successiva anastomosi vescico-uretrale. Viene solitamente preceduto da una linfoadenectomia pelvica i cui limiti di dissezione variano in funzione dell'estensione della stessa (*VEDI 6.5.10.*).

L'intervento di "prostato-vesciculectomia radicale" venne descritto per la prima volta all'inizio del 20° secolo da Young [1] che utilizzò l'approccio perineale. Qualche anno dopo Memmelaar e Millin pubblicarono per la prima volta la loro esperienza con la prostatectomia radicale retropubica [2]. Nel 1982, Walsh e Donker [3] descrivono in dettaglio l'anatomia del "complesso venoso dorsale" ed il decorso dei "fasci neurovascolari" dando l'avvio all'era della "prostatactomia radicale nerve-sparing".

Ad oggi l'intervento di prostatectomia radicale è l'unico trattamento per CaP localizzato che ha mostrato, in uno studio prospettico randomizzato con un follow-up medio di 8.2 anni, una riduzione della mortalità globale e tumore-specifica, una riduzione del rischio di metastasi e della progressione locale di malattia, rispetto al trattamento conservativo [4,5] (II). I risultati oncologici e funzionali migliorano in funzione della buona selezione dei pazienti e dell'esperienza del chirurgo. Quest'ultima infatti si associa a migliori risultati oncologici associati a minima morbilità intra e post-operatoria [6,7,8,9,10,11,12] (III).

6.5.2. Indicazioni all'intervento

L'obiettivo della chirurgia del CaP è l'eradicazione della malattia.

La selezione del paziente dipende da stadio clinico, aspettativa di vita, condizioni psico-fisiche.

In generale è ritenuto candidabile ad intervento di prostatectomia radicale con intenti curativi il paziente con neoplasia clinicamente localizzata ($\leq T2b$), con aspettativa di vita di almeno 10 anni e condizioni generali soddisfacenti.

Un rigido criterio di età probabilmente non è accettabile alla luce anche del prolungamento della vita media [13] anche se resta il fatto comunque che i risultati della chirurgia, indipendentemente dal tipo di approccio, si modificheranno anche in funzione dell'età [14] (IV). In una recente rivisitazione di 1753 pazienti affetti da CaP e sottoposti a prostatectomia radicale, la stratificazione in funzione dell'età mostra che i pazienti più giovani presentano rispetto ai pazienti anziani ghiandole prostatiche di dimensioni inferiori, Gleason score biotipici inferiori, minori metastasi linfonodali, maggiori core biotipici positivi per tumore. L'analisi multivariata dimostra un tasso di recidiva biochimica superiore nei pazienti di età superiore ai 70 anni rispetto alle classi di pazienti di età inferiore a 50 anni e tra 51-70 anni [15] (IV).

Occorre invece sottolineare che il periodo di tempo che intercorre tra "diagnosi" ed "intervento chirurgico" non modifica il "tasso di successo" della chirurgia. La sopravvivenza libera da ripresa biochimica di malattia, a 5 e 10 anni, di pazienti affetti

da CaP e sottoposti a prostatectomia radicale retropubica (RRP) entro 60 giorni dalla diagnosi è sovrapponibile a quella di pazienti che vanno incontro a RRP entro 60-90 giorni, 91-120 giorni o 120-150 giorni dalla diagnosi (82% e 78%, 86% e 78%, 86% e 75%, e 86% e 82%, rispettivamente) [16]. Questo ritardo può variare sino a 180 gg o addirittura un anno senza produrre modificazioni significative dei risultati della chirurgia [17-18-19] (IV).

Gli approcci chirurgici, open e non, maggiormente utilizzati a livello internazionale e su cui è possibile ottenere informazioni scientificamente valide sono:

- - **prostatectomia radicale retropubica**
- - **prostatectomia radicale perineale**
- - **prostatectomia radicale laparoscopica**
- - **prostatectomia radicale robotica**

6.5.3. Prostatectomia radicale retropubica (RRP)

L'intervento viene effettuato attraverso una incisione mediana che va dall'ombelico alla sinfisi pubica; superati i piani muscolari si procede solitamente alla linfadenectomia pelvica di stadiazione, quindi si procede alla prostatectomia radicale le cui fasi si possono riassumere nei seguenti punti:

- 1) sezione dei legamenti pubo-prostatici
- 2) legatura del complesso venoso dorsale
- 3) sezione dell'uretra
- 4) mobilizzazione della prostata delle vescicole seminali e sezione dei vasi deferenti per via retrograda (durante questo step la tecnica può modificarsi in funzione dell'intento nerve sparing o meno)
- 5) sezione della giunzione prostatico-vescicale
- 6) eventuale ricostruzione del collo vescicale
- 7) posizionamento del catetere vescicale ed anastomosi vescico-uretrale.

aspetti favorevoli:

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

aspetti sfavorevoli:

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

6.5.4. Complicanze intra-operatorie, precoci e tardive

La prostatectomia radicale è considerata un intervento di chirurgia maggiore e come tale non scevro da complicanze. Su un campione di oltre 11.000 pazienti [20] la mortalità entro 30 giorni dall'intervento è stata dello 0.5% e l'insorgenza di complicanze è stata del 20.4%. L'età oltre ad essere associata all'insorgenza di complicanze chirurgiche si dimostra correlata a complicanze respiratorie e cardiache **{Tabella 6.5. -1}**

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

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

Tabella 6.5. -1: Mortalità e complicanze a 30 giorni dall'intervento di RRP [20]				
	Tutti i pz (N = 11010)	< 60 anni (N = 3199)	60-69 (N = 6587)	70-79 (N = 1217)
MORTALITÀ	53 (0.48%)	6 (0.19%)	38 (0.58%)	8 (0.66%)
COMPLICANZE				
Tutte	2246 (20.40%)	560 (17.51%)	1356 (20.59%)	327 (26.87%)
Cardiache	309 (2.81%)	52 (1.63%)	187 (2.84%)	69 (5.67%)
Respiratorie	293 (2.66%)	76 (2.38%)	169 (2.57%)	47 (3.86%)
Vascolari	215 (1.95%)	41 (1.28%)	148 (2.25%)	26 (2.14%)
Ferita	555 (5.04%)	138 (4.31%)	342 (5.19%)	73 (6.00%)
Genitourinarie	829 (7.53%)	214 (6.69%)	502 (7.62%)	111 (9.12%)
Miscellanea medica	427 (3.88%)	112 (3.50%)	255 (3.87%)	59 (4.85%)
Miscellanea chirurgica	576 (5.23%)	154 (4.81%)	351 (5.33%)	71 (5.83%)

La **{Tabella 6.5. -2}** riassume le complicanze più frequentemente riportate dopo prostatectomia radicale

Come già accennato i risultati variano in funzione dell'esperienza chirurgica dell'operatore [6-10] (IV).

Per quanto riguarda l'incidenza delle stenosi dell'anastomosi recentemente è stata valutata la loro correlazione ad età, Gleason score, tecnica chirurgica, perdita ematica intra-operatoria e perdita urinosa al primo controllo cistografico. In un campione, prospetticamente valutato, di 708 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale da un singolo operatore, gli unici fattori correlati positivamente all'insorgenza di stenosi dell'anastomosi sono stati la perdita ematica post-operatoria e il calibro del neo-collo ricostruito [11] (IV).

Impotenza ed incontinenza meritano una trattazione separata, bisogna comunque

Tabella 6.5. -2: Complicanze dopo prostatectomia radicale [20-21-22-23-24-25-26] (V-VI)

COMPLICANZA	INCIDENZA
• Mortalità peri-operatoria	0.0-2.1
• Sanguinamento maggiore	1.0-11.5
• Perforazione rettale	0.0-5.4
• Trombosi Venosa Profonda	0.0-8.3
• Embolia Polmonare	0.8-7.7
• Linfocele	1.0-3.0
• Stravaso urinario, fistole urinose	0.3-15.4
• Lieve stress incontinenza	4.0-50.0
• Severa stress incontinenza	0.0-15.4
• Impotenza	29.0-100.0
• Stenosi del collo vescicale	0.5-14.6
• Stenosi ureterali	0.0-0.7
• Stenosi uretrali	2.0-9.0

sottolineare che le incidenze riportate in letteratura sono spesso oltremodo ottimistiche e variabili. Una recente rivisitazione dei risultati del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center circa potenza e continenza post-RRP di pazienti con normali funzioni pre-operatorie, dimostra come in pazienti giovani (età media 58), PSA pre-operatorio medio di 6.9 ng/mL, la percentuale di quelli liberi da malattia e perfettamente continenti e potenti è del 30% a 12 mesi, 42% a 24 mesi, 47% a 36 mesi e 53% a 48 mesi dall'intervento [12] (V).

6.5.5. Disfunzione erettile dopo RRP

Prima del 1980 la prostatectomia radicale era associata a complicanze severe: sanguinamento, impotenza nella quasi totalità dei casi ed incontinenza severa tra il 10 ed il 25% dei casi.

La migliore conoscenza dell'anatomia chirurgica ha contribuito in maniera determinante al miglioramento della tecnica chirurgica e conseguentemente dei risultati.

In pazienti ben selezionati i tassi di potenza e continenza riportati, dopo tecniche nerve sparing, sono del 62-86% e 92-95% rispettivamente [27]. Va tenuta in considerazione la possibilità che queste tecniche, che per definizione sono meno demolitive di altre, possano comportare un aumento del riscontro di malattia residua e quindi di recidiva locale di malattia. Ciononostante poco successo hanno avuto gli algoritmi decisionali per ridurre, in caso di tecniche nerve sparing, la persistenza di margini chirurgici positivi [28]. I pazienti con malattia prostatica poco differenziata, estensione apicale della malattia, tumore palpabile intra-operatoriamente non sono suscettibili di tecniche nerve-sparing [29,30,31] (IV).

La **tabella 6.5. -3** riassume le caratteristiche ideali dei pazienti suscettibili di tecnica nerve sparing [32].

Tabella 6.5. -3: Criteri di selezione per RRP nerve-sparing [31, 26, 27, 33, 34, 35,36](IV-V,A)

- Età < 65 aa

- PSA < 10 ng/dl

- Gleason score < 7

- < 20% di neoplasia per singolo prelievo biptico

- < 1/3 di prelievi biptici interessati da neoplasia

- T1-T2

- Potenza pre-operatoria conservata e documentata (questionario validato, fattori di rischio per DE). Se dubbio > NPT +/- Doppler dinamico)

Buoni risultati (potenza post-operatoria nel 40% circa) si ottengono anche con le tecniche nerve-sparing monolaterali [37,38], mentre il ruolo dell'impianto di nervo surale necessita di ulteriori conferme [35,39]. In un modello sperimentale inoltre Walsh dimostra che per la corretta riuscita della tecnica nerve-sparing è importante non utilizzare alcuna fonte di energia (monopolare, bipolare, ultrasuoni) nelle immediate vicinanze dei fasci neuro-vascolari [40] (II,B).

In generale dalla letteratura emergono le seguenti considerazioni:

- * il recupero della potenza si correla con l'età, lo stadio clinico e patologico, la tecnica chirurgica;
- * con l'avanzare dell'età il recupero della funzione sessuale è migliore nei pazienti in cui sono stati preservati entrambi i fasci neurovascolari;
- * i pazienti che hanno un migliore recupero della funzione sessuale sono quelli più giovani e con neoplasia intraprostatica;
- * le differenze tra le casistiche possono essere spiegate sulla scorta della diversa età dei pazienti operati e sul diverso tipo di intervento chirurgico eseguito;
- * l'incidenza dei margini chirurgici positivi, dopo preservazione dei fasci neurovascolari è risultata nell'esperienza di Walsh pari al 4, 7% [32].

6.5.6. Incontinenza dopo RRP

Per ciò che riguarda il problema della incontinenza urinaria, l'approccio "anatomico" descritto da Walsh nella asportazione radicale della prostata ha consentito di ridurre l'incidenza della incontinenza urinaria postoperatoria [3] (V,B). I meccanismi ai quali viene riconosciuto un possibile ruolo nella prevenzione della incontinenza sono essenzialmente tre:

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

Predire con certezza il tempo di recupero della continenza dopo prostatectomia radicale rimane un problema irrisolvibile [40]. La ragione sta nella molteplicità dei fattori che intervengono nel determinismo dell'incontinenza dopo l'intervento. Preoperatoriamente, l'età del paziente, la funzione urinaria, le dimensioni della prostata,

Tabella 6.5. -4: Funzione urinaria post RRP					
Funzione urinaria	Basale	6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi	60 Mesi
% continenza:					
Continenza totale	87	23	35	39	35
Perdite occasionali	10	52	49	50	51
Perdite frequenti	3	19	13	9	11
Incontinenza totale	1	6	3	2	3
% Frequenza episodi incontinenza:					
Nessuno	87	20	32	36	34
2/giorno o meno	11	47	50	49	52
Più di 2/giorno	3	33	18	15	15
# Assorbenti impiegati:					
Nessuno	97	44	69	73	74
1-2/giorno	2	40	24	23	22
3 o più/giorno	1	16	8	4	4
% Frequenza minzionale (<2 ore):					
No/raramente	60	32	52	54	56
metà delle volte o meno	28	46	33	35	34
più di metà delle volte	11	22	16	11	10
% percezione del problema:					
Nessun problema	87	24	42	47	45
lieve	10	47	42	42	42
moderato/severo	3	29	16	11	13
Punteggio globale funzione urinaria (range 0-100)	91	59	71	75	75

la capacità vescicale e la compliance, possono modificare la continenza post-chirurgica [41,42,43] (IV). Intra-operatoriamente, la tecnica chirurgica e il grado di preservazione dei fasci neurovascolari si correlano come fattori indipendenti al recupero della continenza a lungo termine [43].

In due recenti pubblicazioni si dimostra come, per esempio, la ricostruzione posteriore del raddomiosfintere dopo prostatectomia radicale, sia open che laparoscopica, produca un più rapido recupero della continenza [44,45] (IV) rispetto alla tecnica tradizionale. L'impiego di questa tecnica garantirebbe la continenza nel 72%, 78.8% e 86.3% dei pazienti a 3, 30 e 90 giorni dalla rimozione del catetere, rispetto al 14%, 30% e 46% della tecnica tradizionale. Ad un anno il tasso di continenza riportato per le due tecniche è del 96% e 90% rispettivamente. L'incidenza storica dell'incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale varia dal 2, 5 al 47% dei casi in relazione alla definizione di incontinenza utilizzata [46]. Alcuni Autori infatti ritengono presente una incontinenza in tutti i pazienti (minima incontinenza da stress), mentre altri considerano nei loro dati solo l'incontinenza totale.

La standardizzazione proposta da Walsh, prevede:

*una continenza completa, se il paziente non fa uso di assorbenti;

*un'incontinenza minima, che si verifica prevalentemente sotto stress (colpi di tosse,

Valsalva, riso) e che è tale da richiedere non più di un assorbente al giorno;
 *un'incontinenza severa, se è tale da richiedere due o più assorbenti al giorno.

In quest'ultima forma rientra anche la cosiddetta incontinenza totale.

Il Prostate Cancer Outcomes Study costituisce probabilmente l'analisi più attenta dei risultati funzionali di continenza e potenza dopo prostatectomia radicale. Del campione di 1288 pazienti sottoposti a RRP, il 14% riporta perdita urinaria frequente o totale a 60 mesi dall'intervento (10% a 24 mesi, $p < 0.007$). Il 28% riferisce erezioni soddisfacenti (22% a 24 mesi, $p < 0.003$) [47,48] (V).

Le **tabelle 6.5. - 4 e -5** riportano i risultati dello studio:

Per il mantenimento della continenza sono importanti adeguate misure volte ad assicurare la massima lunghezza di uretra membranosa durante la dissezione apicale. Una recente analisi multivariata effettuata su un campione di 482 pazienti valutati prospetticamente, mostra una correlazione positiva tra continenza post-operatoria e continenza pre-operatoria, età, tecnica nerve-sparing e tecnica nerve-sparing in funzione dell'età ($p < 0.05$), la preservazione del collo invece non modifica significativamente i risultati [49] (V). In studio prospettico randomizzato si dimostra che l'eversione della mucosa vescicale non riduce né l'incontinenza post-operatoria né l'incidenza di sclerosi del collo vescicale [50] (II).

L'asportazione delle vescicole seminali è insito nella definizione di "prostatectomia

Tabella 6.5. -5: Funzione sessuale post RRP

Funzione sessuale	Basale	6 Mesi	12 Mesi	24 Mesi	60 Mesi
% Interesse nella'attività sessuale:					
Nessuno	7	29	15	17	18
lieve/moderato	53	53	61	63	59
alto	40	18	24	21	23
% frequenza attività sessuale:					
assente	15	62	44	44	46
1/mese o di più	37	22	0	30	28
1/settimana o di più	49	16	26	26	26
% Erezioni efficaci:					
No	17	89	81	75	71
Si	81	9	17	22	28
% Difficoltà nel mantenimento dell'erezione:					
nessuna	51	2	5	8	9
lieve/moderata	30	8	13	18	21
severa	11	12	17	17	14
assenza di erezione	9	78	65	57	55
% percezione del problema:					
Nessun Problema	57	12	15	18	23
Lieve	23	18	24	28	31
Moderata/severa	20	70	61	54	46
Punteggio globale funzione sessuale (range 0-100)	72	26	36	38	39

radicale”. Ciononostante alcuni autori hanno proposto l’asportazione parziale delle stesse al fine di evitare danni alle componenti motorie e sensitive del plesso pelvico intimamente in contatto con l’apice delle vescicole seminali. In uno studio prospettico alcuni autori, in un campione di 54 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, hanno riportato una percentuale di continenza nel gruppo con parziale risparmio delle vescicole seminali del 60% a 6 settimane e del 95% a sei mesi. Questa percentuale risultava superiore a quella del gruppo di confronto (prostatectomia radicale standard), 18% e 82% a sei settimane e a sei mesi rispettivamente [51] (II).

Gli stessi autori dimostravano che la descritta tecnica non modificava il follow-up oncologico di questi pazienti. Il residuo delle vescicole seminali non determina infatti una differente variazione del PSA totale nel corso degli anni [52]. (II)

Recentemente il concetto del parziale risparmio delle vescicole seminali viene ripreso e proposto da altri autori, che sottolineano come il risparmio di queste strutture possa rendere più efficaci le tecniche nerve-sparing [53]

Non avendo a disposizione dati a lungo termine circa la sopravvivenza libera da malattia ed in funzione inoltre dell’elevata percentuale di margini positivi (14.3%) [53], la tecnica proposta non può essere ad oggi considerata un “must”, ma semplicemente una possibilità degna di essere menzionata (IV).

La lunghezza dell’uretra membranosa pre-intervento risulta invece importante per il recupero della continenza. In uno studio prospettico condotto su 211 pazienti, si dimostra, stratificando i risultati per età e tecnica chirurgica, che la lunghezza dell’uretra (misurata tramite RMN endoretale) si correla al tempo di recupero della continenza ($p < 0.02$). Ad 1 anno dalla chirurgia l’89% dei pazienti con lunghezza dell’uretra $= o >$ a 12 mm. risulta continente rispetto al 77% con lunghezza $<$ 12 mm. [54] (V).

6.5.7. Sopravvivenza libera da malattia

La **tabella 6.5. -6** riassume la probabilità di sopravvivenza libera da malattia di alcune delle più importanti casistiche a nostra disposizione.

Dato interessante dello studio di Simon e Soloway è che nei 936 pazienti il 37% presentasse margini chirurgici positivi e solamente il 19% di questi è andato incontro a progressione biochimica di malattia rispetto al 7% dei pazienti con margini negativi ($p < 0.01$). L’analisi multivariata ha inoltre dimostrato come nel determinismo della recidiva biochimica contribuiscano, PSA $>$ 20ng/ml, Stadio clinico T2 o superiore, Gleason Score \Rightarrow a 7, interessamento delle vescicole seminali, estensione extraprostatica della malattia.

Interessanti da ricordare sono anche i risultati di una recente analisi dei risultati stratificati per età di pazienti andati incontro a prostatectomia radicale [61]. La sopravvivenza libera da malattia a 5, 10, e 15 anni, di pazienti con età inferiore a 50 anni è sovrapponibile a quella di pazienti tra 50 e 59 anni (88%, 81%, e 69% versus 87%, 78%, e 71%, rispettivamente). I pazienti più giovani hanno rispetto a pazienti tra 60 e 69 anni una minore probabilità di estensione extraprostatica (25% versus 31%; $P < 0.02$), minor interessamento delle vescicole seminali (2% versus 6%; $P < 0.03$), e minori margini positivi (3% versus 9%; $P < 0.03$). La malattia risulta di solito clinicamente localizzata (65% versus 49%; $P < 0.0001$), e la sopravvivenza libera da malattia a 5, 10, e 15-anni è

Tabella 6.5. -6: Risultati della prostatectomia radicale

Studio	No. pazienti	follow-up Medio (mesi)	sopravv. PSA-free 5-anni (%)	sopravv. PSA-free 10-anni (%)
Simon, Soloway 2006 (55)	936	45.8	88,5*	-
Han, et al., 2003[56]	2091**	5,9 anni	84	72
Hull, et al. 2002 (57)	1000	53	75	
Catalona & Smith, 1998 (58)	1778	48	-	81***
Trapasso, et al., 1994 (59)	601	34	69	47
Zincke, et al., 1994 (60)	3170	60	70	52
* 45.8 mesi				
** 15 anni, 61%.				
*** 7 anni				

di 84%, 74%, and 67% ($P < 0.09$). queste differenze diventano ancora più importanti in pazienti di 70 anni (61).

L'incidenza dei margini chirurgici positivi è riportata in letteratura con una frequenza che varia dal 6% al 41% e si è ridotta notevolmente negli ultimi anni [62,63,64]. Numerosi studi sottolineano come la presenza di margine chirurgico positivo modifichi la prognosi comportando una recidiva biochimica di malattia a 5 anni dal 42% al 64% dei pazienti [62,65,66]. Una recente pubblicazione del Memorial Sloan-Kettering su 1389 pazienti mette in evidenza come il margine chirurgico positivo sia presente nel 12,9% dei pazienti sottoposti ad intervento [67]. Il suo riscontro risulta essere un fattore indipendente per la progressione biochimica di malattia a 10 anni, così come il Gleason Score ($p < 0.0005$), l'estensione extracapsulare ($p < 0.0005$), interessamento delle vescicole seminali ($p < 0.0005$), la malattia linfonodale ($p < 0.0005$) ed il PSA pre-operatorio ($p < 0.0001$)(67) (V).

L'ipotesi che l'entità dell'emotrasfusioni potesse, mediante un effetto immunomodulatore, determinare un incremento della percentuale di ripresa biochimica di malattia, si è dimostrata infondata. In un campione di 1412 pazienti, con una percentuale di emotrasfusione del 56,7%, la recidiva biochimica ($PSA > 0.5$ ng/ml) è stata evidenziata nell'11.0% e nel 26.0% dei pazienti senza e con trasfusioni rispettivamente (p - n.s.). Nessuna differenza inoltre tra sangue autologo ed eterologo [68](V).

Due recenti analisi condotte grazie all'impiego dei dati del CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor), un registro con oltre 10.018 uomini affetti da CaP, ha valutato l'impatto dell'obesità sulla prognosi della malattia e sui risultati della chirurgia (69,70). In un primo studio [69] si dimostra, su 2952 pazienti, (29% BMI normale, 51% sovrappeso, 16% obesi, 5% grandi obesi) come i pazienti obesi siano più giovani, ipertesi, diabetici e con un livello educativo inferiore. Anche se non esiste correlazione tra BMI e Gleason score ($p = 0.57$), questi pazienti appartengono più frequentemente a categorie a rischio pre-intervento ($p = 0.018$). Questo si traduce [70] in un'associazione significativa tra BMI e recidiva di malattia ($P = 0.028$). I grandi obesi ($BMI > 35$ kg/m²) hanno infatti una probabilità 1.69 superiore rispetto ai normo-peso ($BMI < 25.0$ kg/m²), dato confermato anche da altri recenti studi che sottolineano anche come la BMI incida negativamente sulla tecnica chirurgica, producendo un rischio di

incisione capsulare nel 30% dei pazienti sovrappeso (OR 1.30, 95% CI 0.92 - 1.83), nel 57% dei pazienti obesi o super obesi. [71-72] (V)

6.5.8. Rimozione del catetere vescicale

Questo più che altri argomenti può essere considerato una variabile costante nel corso degli anni. Numerosi gli studi che sottolineano come la rimozione precoce del catetere vescicale a partire dalla terza giornata post-operatoria dopo RRP open sia fattibile e non produca significative complicanze [73-79] (II-V). La letteratura ricorda che esiste però un 19.3% di pazienti che dopo la rimozione precoce dello stesso vada incontro a RAU entro 48 ore e richieda la ricateterizzazione, con il rischio di ledere una anastomosi vescico-uretrale ancora debole [80,81]. Resta quindi all'esperienza e alla prudenza dell'operatore la decisione finale.

6.5.9. Pazienti candidabili all'intervento

Nelle malattie incidentali T1a (CaP in meno del 5% del tessuto resecato), il rischio di progressione biochimica di CaP è del 5% a 5 anni ma del 50% a 10-13 anni [82](V). Per quanto riguarda i tumori prostatici incidentali T1b (più del 5% del tessuto resecato) invece la progressione biochimica a 5 anni è quasi la regola quindi il trattamento radicale è sempre auspicabile [82](V).

Più recentemente per quanto riguarda i tumori T1a è stata riportata una sopravvivenza libera da malattia a 5 e 10 anni del 93% e 87% [83]. Dato interessante è stato trovato nella correlazione tra quantità di tessuto resecato e rischio di progressione ($P = 0.04$). I pazienti con resezioni superiori a 30 grammi presentano nel 100% dei casi assenza di malattia a 10 rispetto al 73% dei pazienti con resezioni < 12 g. Gleason score, volume tumorale, numero dei chips interessati, e HG PIN non sono risultati associati in alcun modo [83](V).

Questi dati sottolineano l'importanza di una corretta diagnosi. Non esistono ancora dati scientificamente attendibili in letteratura che confermino l'utilità di Re-Turp o mapping bioptico per la corretta stadiazione della malattia.

Il trattamento dei tumori prostatici identificati a causa della variazione patologica del PSA, T1c, deve essere aggressivo, dato che più del 30% risultano localmente avanzati [84]. La presenza di PIN non deve essere considerate un'indicazione all'intervento anche se va tenuto in considerazione che la letteratura riporta la comparsa di adenocarcinoma prostatico nel 30% e nell'80% dei pazienti rispettivamente a 5 e 10 anni dalla diagnosi di HGPIN. Fondamentale quindi il Follow-up stretto e l'eventuale ripetizione delle biopsie prostatiche [85].

La prostatectomia radicale è indicata nei tumori di stadio T2 e l'aspettativa di vita dopo l'intervento è superiore a 10 anni [86]. La prognosi è eccellente se la malattia è confinata alla prostata [87]. Nei T2a la progressione a 10 anni della malattia non trattata è 35-55%, percentuale che arriva al 70% nei casi T2b [88]. Dati confermati da importanti studi multicentrici che riportano un miglioramento della sopravvivenza nei pazienti operati rispetto a quelli sottoposti a WW [4].

Le pubblicazioni circa il trattamento dei tumori T3 sono poche (88-95)(V).

Il trattamento chirurgico è solitamente scoraggiato per via del rischio di malattia residua, locale e/o a distanza, e malattia linfonodale [96-99]. Bisogna comunque ricordare che circa il 15% dei pazienti T3 sono sovrastadiati e l'8% sottostadiati [90], ed inoltre che seppur la progressione libera da malattia è riportata attorno al 20% a 5 anni, la percentuale arriva al 60% in pazienti con PSA pre-operatorio < 10 ng/mL [95](V).

Si rimanda al capitolo dedicato circa il trattamento ormonale e/o radioterapico di questi pazienti.

6.5.10. Linfadenomectomia

Il ruolo della linfadenomectomia nel tumore della prostata è ancora oggi fonte di un acceso dibattito scientifico.

Risulta ben documentato ormai come il rischio di morte per tumore della prostata è 1.5 superiore in pazienti con singola metastasi linfonodale rispetto a quelli senza. Questo rischio sale a 6.1 volte se vi sono due Ln metastatici [100](V). Nomogrammi come quello di Partin o di Scardino-Kattan, sono a disposizione nella pratica clinica per predire l'interessamento linfonodale, anche se probabilmente il loro limite è quello di basarsi sulla sola dissezione linfonodale otturatoria [101-102].

Non esiste inoltre consenso circa l'estensione della linfadenomectomia, sul numero minimo di linfonodi da asportare o se questa possa essere evitata nei pazienti a basso rischio.

In linea di massima è diffusa la pratica di limitare la procedura alla fossa otturatoria al fine di ridurre la morbilità per i pazienti ma con la naturale riduzione della sensibilità [103]. Dati recenti indicherebbero come un numero significativo di linfonodi metastatici verrebbero lasciati in sede se si limitasse la linfadenomectomia alla fossa otturatori [104]. Si dimostra infatti che in 365 pazienti con PSA medio di 11.9 ng/ml. (range 0.4 to 172), con un numero medio di linfonodi asportati pari a 21 (range 6 - 50), la positività linfonodale era presente nel 24%, con un numero di LN positivi medio di 2 (range 1 - 19). Dato interessante che il 58% dei pazienti presentava concomitanti metastasi a livello dei linfonodi iliaci interni e addirittura questi linfonodi erano gli unici positivi nel 19% dei pazienti.

Questi dati sono stati confermati anche da altri studi, uno dei quali prospettico randomizzato [105-106](II).

La linfadenectomia addirittura si dimostrerebbe utile non solo per la stadiazione della malattia ma anche per la prognosi della stessa [107] (V).

Di parere contrario sembrano altri autori che rivalutando una numerosa casistica di oltre 7000 pazienti di età media di 65 anni e PSA pre-operatorio di 6.6 ng/ml riportano una sopravvivenza libera da malattia a 10 anni nel 63% dei casi, 95% liberi da progressione sistemica, e 98% liberi da morte tumore-specifica [108]. Il numero dei linfonodi asportati non risultava associato alla progressione locale, sistemica o alla morte (V).

Interessanti gli studio sul linfonodo sentinella nel tumore della prostata mediante impiego di radioisotopi marcati e laparoscopia. Recentemente alcuni autori dimostrano che il 72% delle metastasi linfonodali del linfonodo identificato come "sentinella"

interessassero sedi extra-otturatorie [109].

Molto di recente un altro lavoro del gruppo di P. Scardino ha cercato di trovare un'associazione tra numero di linfonodi asportati e progressione della malattia. L'analisi condotta su oltre 5,000 non è riuscita a fornire informazioni conclusive.[110]

A P. Walsh si deve un importante confronto diretto tra linfadenectomia otturatoria e linfadenectomia estesa [111](V).

2,135 pazienti sottoposti a linfadenectomia estesa confrontati con 1,865 pazienti sottoposti a linfadenectomia otturatoria sono stati confrontati in termini di sopravvivenza libera da malattia.

Numero di linfonodi asportati (media 11.6 vs 8.9, $p < 0.0001$) e riscontro di metastasi linfonodali (3.2% vs 1.1%, $p < 0.0001$) è risultato superiore nella linfadenectomia estesa. Dato ancor più interessante è che tra i pazienti con patologia linfonodale la sopravvivenza libera da malattia è stata a 5 anni del 43% se linfadenectomia estesa rispetto al 10% per la linfadenectomia limitata [111] (V).

Vale la pena ricordare la nuova ipotesi di nomogramma per la previsione di metastasi linfonodali extra-otturatorie. Gli autori stratificando una popolazione di 565 pazienti in funzione della localizzazione delle metastasi linfonodali (otturatori, iliaci esterni, iliaci interni) riportano un'accuratezza del nomogramma nel predire metastasi non otturatorie dell'80.2%. Si sottolinea il fatto che le metastasi non otturatorie sono state identificate nel 55.5% dei pazienti e che addirittura il 33.3% di queste erano esclusivamente extra-otturatorie [112] (V).

6.5.11. Prostatectomia radicale perineale

Consiste nella asportazione della prostata e delle vescicole seminali attraverso una incisione perineale tra retto e radice dello scroto. Rispetto alla tecnica tradizionale sopradescritta presenta il vantaggio di una migliore esposizione dell'apice prostatico, che rende più precisa l'anastomosi vescico uretrale.

aspetti favorevoli:

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

aspetti sfavorevoli:

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

Anche se alcuni lavori suggeriscono che l'approccio trans-perineale sia gravato da un aumento dei margini positivi, il dato non è stato confermato [113-114].

E' recente un confronto tra le tecniche Retropubica, perineale e laparoscopica [115] (V). Le caratteristiche basali degli oltre 400 pazienti inclusi nello studio risultavano tutte sovrapponibili eccetto che per il PSA pre-operatorio (21.4 ng/ml, 13.2 ng/ml, and 11.6 ng/ml per la retropubica, perineale e laparoscopica, $p < 0.05$) e per la frequenza degli stadi T1c (31.7%, 47.1% and 63.5%, rispettivamente, $p < 0.05$). Il tempo operatorio è risultato superiore per l'approccio laparoscopico (285 min) rispetto alle tecniche retropubica e perineale (197 min e 178 min.), maggiori trasfusioni per la prostatectomia retropubica (26.2% versus 15.9% e 2.9% per la perineale e laparoscopica), maggiore tempo di cateterizzazione (15.9 gg versus 11.7 gg e 6.8 gg), maggiore degenza ospedaliera (15.2 gg versus 8.5 gg and 7.4 gg) ($p < 0.05$). Le complicanze mediche riportate con le tre tecniche, Retropubica, perineale e laparoscopica, sono state dell' 8.3%, 4.2% e 5.1%, e le complicanze chirurgiche 16.5%, 12.7% e 13.1%. Gli stadi pT2 nel 62.1%, 72.2% e 75.9%, (retropubica, perineale e laparoscopica). Margini positivi nei tumori pT2 nel 19%, 14% e 22%. La sopravvivenza libera da malattia risultava infine sovrapponibile (75%, 85.2% e 84.1%) (91.7%, 95.8% e 90.4% nelle malattie localizzate) [115]. Lo stesso gruppo riporta la differente localizzazione dei margini chirurgici positivi per le tre tecniche [116]. Per le tecniche studiate, retropubica, perineale e laparoscopica le sedi di localizzazione dei margini positivi sono state rispettivamente:

- apice 50%, 33.3%, e 44.4%
- collo vescicale 29.1%, 41.7%, e 13.9%,
- postero-lateralmente 20.8%, 25%, e 41.6%,

Uno dei limiti dell'approccio perineale come già sottolineato risiederebbe nell'impossibilità di effettuare la linfadenomectomia. In realtà alcuni autori sottolineano

Tabella 6.5.-7: % di Complicanze e (N°) della Prostatectomia perineale (V)

Autore	N° Pz	Lesioni rettili	Stenosi Anastomosi	Fistole	Infezioni Ferite	Neuropressia	Trasfusioni	Altro
Gibbons [119]	207	5 (10)	18 (39)	2				Colostomia 2
Frazier [120]	122	7 (8)	0.8 (1)†	0.8 (1)	0			Epididimite 0.8
Weldon [121]	220	1 (3)	1 (3)	0	2 (4)	5 (12)		
Parra [122]	500	2.4	2	0	4			
Brehmer [123]	200	6 (12)	5	1.5 (3)	1.5 (3)	2.5 (5)	14 (28)	Lesione uretere (1)
Ruiz-Deya [124]	250	2 (4)	3 (7)	0.4 (1)	0.4 (1)	0	11	
Lance [125]	190	4.9	3.5	0.8	9.5 (30)			Colostomia 0.8% (5)
Gillitzer [126]	630	5.9 (37)	2.7 (17)	0.8 (5)	0.3 (2)	0.6 (4)	5.9 (37)	Epididimite 2.2 (14)

come questo non vada a modificare a medio termine i risultati oncologici della chirurgia [117] rispetto all'approccio retropubico, inoltre anche i risultati funzionali tra le due tecniche, grazie a confronti con campioni cospicui, sarebbero sovrapponibili [118].

La **tabella 6.5. -7** riporta il tasso di complicanze di alcune tra le più importanti casistiche operatorie pubblicate in letteratura.

Risultati oltremodo ottimali sono stati riportati da recente valutazione prospettica di 508 pazienti consecutivi sottoposti a prostatectomia perineale (singolo operatore). La sopravvivenza libera da progressione biochimica è stata riportata nel 96.3%, 79.4%, e 69.4%, rispettivamente per malattia confinata, malattia con interessamento (ma non superamento) della capsula, malattia con margini positivi in assenza di interessamento delle vescicole seminali (follow-up medio di 4 anni; range 3–114 mesi). Margini positive nel 18% dei casi. Continenza urinaria a 1, 3, 6, 12 mesi del 38%, 65%, 88% e 96% rispettivamente. Funzione erettile soddisfacente nell' 80% dei pazienti sottoposti a tecnica nerve-sparing. La necessità di trasfusioni si è presentata nell'1% dei casi; stenosi dell'anastomosi nel 2% dei pazienti. [127]

6.5.12. Prostatectomia radicale laparoscopica e robotica

Gli ultimi dieci anni rappresentano sicuramente un momento di trasformazione per la chirurgia radicale della prostata. L'acquisizione delle tecniche di prostatectomia laparoscopica e/o robotica diventa obiettivo principale di molti urologi. Le nuove tecniche offrono sicuramente il vantaggio della mini-invasività e, a fronte di tempi operatori più lunghi rispetto alle tecniche open, la riduzione di giorni di degenza.

Recentemente Rebecca Tooher pubblica un'attenta review sistematica della letteratura con l'obiettivo di valutare i risultati della chirurgia laparoscopica/robotica della prostatectomia radicale [128] (III).

Il confronto riguarda la pubblicazione ottenuta tra il 1996 ed il Dicembre 2004 che confrontano:

- prostatectomia radicale trans-peritoneale
- prostatectomia radicale extraperitoneale
- prostatectomia radicale robotica

tra loro e rispetto a

- prostatectomia radicale retropubica
- prostatectomia radicale perineale

Nessuno dei 30 studi analizzati risulta essere randomizzato; 21 studi confrontano la laparoscopia con la prostatectomia open per un totale di 2,301 e 1,757 pazienti rispettivamente; 9 studi confrontano tra di loro i differenti approcci laparoscopici, per un totale di 1,148 pazienti.

Le tecniche laparoscopiche, con poche differenze non significative tra i diversi approcci, risultano essere paragonabili in termini di sicurezza alle tecniche open (% di complicanze simili). Si riconferma, in 6 degli studi valutati, l'importanza dell'esperienza dell'operatore per l'ottenimento di migliori risultati.

La laparoscopia offre la possibilità di ridurre le perdite ematiche e di conseguenza il ricorso ad emotrasfusioni. In termini di efficienza, a fronte di tempi operatori più lunghi,

la laparoscopia si caratterizza per i minori giorni cateterizzazione e ospedalizzazione. Margini positivi e sopravvivenza libera da malattia risultano simili, così come potenza e continenza (dati non sempre esaurientemente riportati per questi ultimi due aspetti). [128] (III).

Le {tabelle 6.5. -8 e -9} riassumono gli studi oggetto della review

Il livello di evidenza scientifica migliora recentemente grazie alla pubblicazione di uno studio di confronto prospettico randomizzato tra la tecnica open (RRP) e quella laparoscopica [159] (II). 120 pazienti consecutivi randomizzati verso prostatectomia

TABELLA 6.5. -8: Studi di confronto tra RRP [prostatectomia radicale retropubica] e TLRP [prostatectomia radicale laparoscopica trans-peritoneale], EERP [prostatectomia radicale laparoscopica extra-peritoneale], RALRP [prostatectomia radicale laparoscopica robotica]

Autore	Nazione	Le	Procedure [N° Pz]	Follow-up
TLRP vs RRP:				
Bhayani [129]	USA	III	TLRP (33), RRP (24)	1 mese
Hara [130]	Giappone	III	TLRP (52), RRP (54)	8.1, 7.9 mesi
Khedis [131] (abstract)	Francia	III	TLRP (140), RRP (162)	2 mesi
Martorana [132]	Italia	III	TLRP (50), RRP (50)	Immediato postop
Brown [133]	USA	III	TLRP (60), RRP (60)	1 mese
Salomon [134]	Francia	III	TLRP (235), RRP (184),(119)	15, 53, 45 Mesi
Atallah [135]* (LdPtter to editor)	Francia	III	TLRP (59), RRP (115)	Immediato postop
Bickert [136]	USA	III	TLRP (40), RRP (14)	circa 2 Mesi
Egawa [137]	Giappone	III	TLRP (34), RRP (49)	14, 34 mesi
Fromont [138]	Francia	III	TLRP (139), RRP (139)	Immediato postop
Mitka [139] (abstract)	USA	III	TLRP (37), RRP (37)	Immediato postop
Namiki [140] (abstract)	Giappone	III	TLRP [34], RRP [78]	12 Mesi
Rassweiler [141]	Germania	III	TLRP/438, RRP/219	8–30, 67 mesi
EERP vs RRP:				
Kimura [142] (abstract)	Giappone	III	EERP/93, RRP/114	12 Mesi
Roumeguere [143]	Belgio	III	EERP/85, RRP/77	12 Mesi
Artibani [144]	Italia	III	EERP/71, RRP/50	10.3, 10.1 Mesi
RALRP vs RRP:				
Binder [145] (abstract)	Germania	III	RALRP/50, RRP/50	Immediato postop
Sokoloff [146] (abstract)	USA	III	RALRP/51, RRP/50	12 Mesi
Webster [147] (abstract)	USA	III	RALRP/99, RRP/71	Immediato postop
Tewari [148]	USA	III	RALRP/200, RRP/100	7.7, 18.3 Mesi
Ahlering [149]	USA	III	RALRP/60, RRP/60	Immediato postop

TABELLA 6.5.-9 : studi di confronto tra TLRP [prostatectomia radicale laparoscopica trans-peritoneale), EERP [prostatectomia radicale laparoscopica extra-peritoneale), RALRP [prostatectomia radicale laparoscopica robotica)

Autore	Nazione	Le	Procedure [N° Pz]	Follow-up
EERP vs TLRP:				
Erdogru [150]	Germania	III	EERP (53), TLRP (53)	12 Mesi
Cathelineau [151]	Francia	III	EERP (100), TLRP (100)	- - -
Eden [152]	Inghilterra	III	EERP (100), TLRP (100)	24 Mesi
Ghavamian [153]	USA	III	EERP (20), TLRP (40)	Immediato postop
Nakagawa [154] (abstract)	Giappone	III	EERP (90), TLRP (30)	Immediato postop
Ruiz [155]	Francia	III	EERP (165), TLRP (165)	13.1, 33.8 Mesi
RALRP vs TLRP:				
Antiphon[156]	Francia	III	RALRP (16), TLRP (16)	6.9, 18.9 Mesi
Menon [157]	USA	III	RALRP (40), TLRP (40)	3.0, 8.5 Mesi
Wood [158] (abstract)	USA	III	RALRP [10], TLRP [10]	Immediato postop

retropubica o laparoscopica. Tempi operatori medi ridotti per la RRP (media+/-SD, 170+/-34.2 vs 235+/-49.9 min, $p<0.001$). Perdite ematiche inferiori per la laparoscopia (media +/-SD, 853.3+/-485 vs 257.3+/-177 ml, $p<0.001$), anche se nessun paziente è stato rioperato per sanguinamento. Maggior consumo di analgesici per il gruppo “open”. Anastomosi continente (controllo cistografico) nel 86% e 66% a favore della laparoscopia. Complicanze peri- e post-operatorie comparabili. [159].

Per quanto riguarda la tecnica robotica, recentemente, Mani Menon ha riportato i risultati funzionali ed oncologici di quella che ad oggi è la casistica più numerosa a nostra disposizione, 1142 pazienti degli oltre 2500 operati. Con un follow-up mediano di 36 mesi (range: 12–66), la sopravvivenza libera da recidiva biochimica “ipotizzata” a 5 anni è del 91,6% rispetto all’attuale 97,7%. Solamente lo 0.8% dei pazienti riporta incontinenza totale a 12 mesi; il 95.2% utilizza un’assorbente o meno al giorno (84% controllo totale). Il 51% ritorna ai valori pre-operatori di potenza sessuale. [160](V).

La prostatectomia radicale retropubica, grazie alle complete informazioni a disposizione, resta il gold-standard per il trattamento chirurgico del CaP confinato (LdP II).

A maggio 2008 sono stati pubblicati i risultati di uno studio prospettico con ampia casistica [161] (LdP II) che mette in evidenza l’incremento di rischio di incontinenza del 44% nei pazienti sottoposti a prostatectomia laparoscopica rispetto a quelli sottoposti a RRP.

Le tecniche laparoscopiche e robotiche offrono sovrapponibili vantaggi in termini di risultati oncologici a breve termine (margini chirurgici). Solamente l’attento follow-up su pazienti inclusi in grossi studi prospettici randomizzati potrà fornire le informazioni necessarie per quanto riguarda i risultati oncologici (margini chirurgici) e funzionali (potenza e continenza) a medio/lungo termine.

6.5.13. Sintesi e Raccomandazioni

La prostatectomia radicale è l'unico trattamento curativo per CaP localizzato per il quale è disponibile uno studio di confronto verso osservazione e che ha mostrato una riduzione della mortalità globale e tumore-specifica, una riduzione del rischio di metastasi e della progressione locale di malattia, rispetto al trattamento conservativo.	II
I migliori risultati in termini di sopravvivenza liberi da malattia dopo intervento di prostatectomia radicale si ottengono in pazienti giovani (< 70 anni)	IV
La precoce esecuzione della procedura chirurgica rispetto alla diagnosi di malattia non modifica la prognosi. Questo ritardo può variare sino a 180 gg o addirittura un anno senza produrre modificazioni	IV
I pazienti con malattia a rischio intermedio/alto o con particolari caratteristiche alla diagnosi (percentuale di malattia presente > 20% (per singolo frustolo) o > 1/3 (sul totale dei frustoli) o estensione apicale della malattia) sono a maggior rischio di ripresa biochimica di malattia in caso di chirurgia nerve-sparing.	IV
L'utilizzo di fonte di energia a scopo emostatico (monopolare, bipolare, ultrasuoni) nelle immediate vicinanze dei fasci neuro-vascolari può compromettere l'integrità degli stessi	IV
la preservazione del collo vescicale e l'eversione della mucosa vescicale non modifica il tasso di recupero della continenza né l'incidenza di stenosi dell'anastomosi dopo prostatectomia radicale	IV
La preservazione della lunghezza del moncone uretrale è direttamente correlata con la preservazione della continenza a un anno	IV
La preservazione dell'apice delle vescicole seminali migliora la percentuale di continenza dopo prostatectomia radicale a 6 mesi rispetto alla tecnica standard, non determinando differenti variazioni del PSA totale a 30 mesi	II
Esiste un sottogruppo di pazienti cT3 per i quali l'intervento chirurgico esclusivo consente una DFS intorno al 20% a 5 anni (60% nei pazienti con PSA inferiore a 10)	IV
Circa il 15% dei pazienti cT3 sono in realtà pT2	IV
L'esecuzione della linfadenectomia estesa migliora la sopravvivenza libera da malattia rispetto alla linfadenectomia limitata.	IV
Non è possibile stabilire in quali pazienti la linfadenectomia può essere evitata	IV
Le tecniche laparoscopiche e robotiche offrono sovrapponibili vantaggi in termini di risultati oncologici a breve termine (margini chirurgici) rispetto alla prostatectomia radicale retropubica.	II
A	La prostatectomia radicale è indicata nei tumori a basso rischio in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni.

A	Nel cT3 e più in generale per le classi di rischio intermedio/alto deve essere preso in considerazione un trattamento multimodale
C	Il trattamento chirurgico come unica opzione terapeutica è considerabile in un sottogruppo di pazienti in classe di rischio intermedio (cT3 → pT2, iPSA < 10, pGleason ≤ 3+4, margini chirurgici negativi)
D	La chirurgia nerve-sparing è sconsigliabile nei pazienti con malattia a rischio intermedio/alto o con particolari caratteristiche alla diagnosi (percentuale di malattia presente > 20% (per singolo frustolo) o > 1/3 (sul totale dei frustoli) o estensione apicale della malattia)
D	E' sconsigliabile l'utilizzo di fonte di energia a scopo emostatico (monopolare, bipolare, ultrasuoni) nella chirurgia nerve sparing
C	Non esistono dati per consigliare la preservazione del collo vescicale e l'eversione della mucosa vescicale in corso di prostatectomia radicale al fine di migliorare la continenza e ridurre il rischio di stenosi
A	E' consigliabile preservare la maggior lunghezza possibile del moncone uretrale in corso di prostatectomia radicale al fine di conservare la continenza
B	Può essere presa in considerazione la preservazione dell'apice delle vescicole seminali per migliorare la continenza precoce nei pazienti a basso rischio
C	Non è possibile stabilire in quali pazienti la linfoadenectomia può essere evitata
B	Qualora si decida di eseguire la linfoadenectomia, questa dovrebbe comprendere i linfonodi iliaci interni, iliaci esterni e otturatori
A	L'outcome oncologico deve essere valutato mediante la cinetica del PSA

6.5.14. Bibliografia

1. Young H. Radical perineal prostatectomy. Johns Hopkins Hosp Bull 1905;16:315-321.
2. Memmelaar J, Millin T. Total prostatovesiculectomy; retropubic approach. J Urol 1949;62:340-348.
3. Walsh PC, Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. J Urol 1982;128:492-497.
4. Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F, Salo JO, Folmerz P, Haggman M, Andersson SO, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Palmgren J, Adami H-O, Johansson JE, Norlen BJ, for the Scandinavia Prostatic Cancer Group Study Number 4. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. N Engl J Med 2002;347:781-789.
- 5 - Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Haggman M, Andersson SO, Bratell S, Spangberg A, Busch C, Nordling S, Garmo H, Palmgren J, Adami HO, Norlen

- BJ, Johansson JE; Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005 May 12;352(19):1977-84.
6. Potosky AL, Warren JL. Radical prostatectomy: does higher volume lead to better quality? *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1906-1907.
 - 7- Bianco FJ Jr, Riedel ER, Begg CB, Kattan MW, Scardino PT. Variations among high volume surgeons in the rate of complications after radical prostatectomy: further evidence that technique matters. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):2099-103.
 8. Lepor H, Nieder AM, Ferrandino MN. Intraoperative and postoperative complications of radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1,000 cases. *J Urol* 2001;166:1729-1733.
 - 9 Augustin H, Hammerer P, Graefen M, Palisaar J, Noldus J, Fernandez S, Huland H. Intraoperative and perioperative morbidity of contemporary radical retropubic prostatectomy in a consecutive series of 1243 patients: results of a single centre between 1999 and 2002. *Eur Urol* 2003;43:113-118.
 10. Maffezzini M, Seveso M, Taverna G, Giusti G, Benetti A, Graziotti P. Evaluation of complications and results in a contemporary series of 300 consecutive radical retropubic prostatectomies with the anatomic approach at a single institution. *Urology* 2003;61:982-986.
 11. Huang G, Lepor H. Factors predisposing to the development of anastomotic strictures in a single-surgeon series of radical retropubic prostatectomies. *BJU Int.* 2006 Feb;97(2):255-8.
 12. Saranchuk JW, Kattan MW, Elkin E, Touijer AK, Scardino PT, Eastham JA. Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005 Jun 20;23(18):4146-51.
 13. Corral DA, Bahnson RR. Survival of men with clinically localized prostate cancer detected in the eighth decade of life. *J Urol* 1994;151:1326-1329.
 - 14 - Khan MA, Han M, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. *Urology.* 2003 Jul;62(1):86-91; discussion 91-2. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003.
 - 15- Freedland SJ, Presti JC Jr, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, Dorey F, Amling CL; SEARCH Database Study Group. Do younger men have better biochemical outcomes after radical prostatectomy? *Urology.* 2004 Mar;63(3):518-22.
 - 16- Khan MA, Mangold LA, Epstein JI, Boitnott JK, Walsh PC, Partin AW. Impact of surgical delay on long-term cancer control for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1835-9.
 - 17- Freedland SJ, Kane CJ, Amling CL, Aronson WJ, Presti JC Jr, Terris MK; SEARCH Database Study Group. Delay of radical prostatectomy and risk of biochemical progression in men with low risk prostate cancer. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1298-302; discussion 1302-3.
 - 18- Vickers AJ, Bianco FJ Jr, Boorjian S, Scardino PT, Eastham JA. Does a delay between diagnosis and radical prostatectomy increase the risk of disease recurrence? *Cancer.* 2006 Feb 1;106(3):576-80.
 - 19- Boorjian SA, Bianco FJ Jr, Scardino PT, Eastham JA. Does the time from biopsy to surgery affect biochemical recurrence after radical prostatectomy? *BJU Int.* 2005 Oct;96(6):773-6.
 - 20 Alibhai SM, Leach M, Tomlinson G, Krahn MD, Fleshner N, Holowaty E, Naglie G. 30-day mortality and major complications after radical prostatectomy: influence of age and comorbidity. *J Natl Cancer Inst.* 2005 Oct 19;97(20):1525-32.

21. Catalona WJ: Surgical management of prostate cancer: contemporary results with anatomic radical prostatectomy. *Cancer*, 1995; 75, 7, 1903-1908
22. Davidson PJ, Van Den Ouden D, Schroeder FH: Radical prostatectomy: prospective assessment of mortality and morbidity. *Eur Urol*, 1996; 29:2: 168-173
23. Licht MR, Klein EA: Early hospital discharge after radical retropubic prostatectomy: impact on cost and complication rate. *Urology*, 1994; 44:700-704
24. Murphy GP, Mettlin C, Menck H, Winchester DP, Davidson AM. National patterns of prostate cancer treatment by radical prostatectomy: results of a survey by the American College of Surgeons Commission on Cancer. *J Urol* 1994;152:1817-1819.
25. Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Engl J Med* 2002;346:1138-1144.
- 26 EAU Prostate Cancer Guidelines 2006
- 27 Walsh PC, Surgery and the reduction of mortality from prostate cancer, *N Engl J Med*, Vol. 347, No. 11, September 12, 2002
28. Shah O, Robbins DA, Melamed J, Lepor H. The New York University nerve sparing algorithm decreases the rate of positive surgical margins following radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003;169:2147-2152.
29. Huland H, Hubner D, Henke RP. Systemic biopsies and digital rectal examination to identify the nervesparing side for radical prostatectomy without risk of positive margin in patients with clinical stage T2, N0 prostatic carcinoma. *Urology* 1994;44:211-214.
30. Noldus J, Michl U, Graefen M, Haese A, Hammerer P, Huland H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 2002;42:118-124.
31. Sokoloff M, Brendler C. Indications and contraindications for nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Clin N Am* 2001;28:535-543.
32. Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: results at 10 years. *J Urol* 1994;152:1831-1836.
33. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett Al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000;55:58-61.
34. Stephenson RA, Mori M, Hsieh YC, Beer TM, Stanford JL, Gilliland FD, Hoffman RM, Potosky AL. Treatment of erectile dysfunction following therapy for clinically localized prostate cancer: patient reported use and outcomes from the Surveillance, Epidemiology, and End Results Prostate Cancer Outcomes Study. *J Urol*. 2005 Aug;174(2):646-50.
- 35 Meuleman EJ, Mulders PF. Erectile function after radical prostatectomy: a review. *Eur Urol*. 2003 Feb;43(2):95-101; discussion 101-2.
- 36 Tsuzuki T, Hernandez DJ, Aydin H, Trock B, Walsh PC, Epstein JI. Prediction of extraprostatic extension in the neurovascular bundle based on prostate needle biopsy pathology, serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *J. Urol*. 2005 Feb;173(2):450-3.
- 37 Van der AA F, Joniau S, De Ridder D, Van Poppel H. Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2003;6:61-65.
- 38 Catalona WJ, Bigg SW. Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. *J Urol*. 1990 Mar;143(3):538-43.

39. Rabbani F, McKiernan JM, Disa JJ, Scardino PT. Sural nerve transplant. Preserving potency after radical prostatectomy. *Contemporary Urology* 2002;50-60.
- 40 Ong AM, Su LM, Varkarakis I, Inagaki T, Link RE, Bhayani SB, Patriciu A, Crain B, Walsh PC. Nerve sparing radical prostatectomy: effects of hemostatic energy sources on the recovery of cavernous nerve function in a canine model. *J Urol.* 2004 Oct;172(4 Pt 1):1318-22.
- 41 Touijer K. Urinary Continence after Radical Prostatectomy: "Beauty is in the Eye of the Beholder". *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):879-80
- 42 Catalona WJ, Carvalhal GF, Mager DE, et al. Potency, continence and complication rates in 1,870 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol* 1999;162:433.
- 43 Eastham JA, Kattan MW, Rogers E, et al. Risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. *J Urol* 1996;156:1707.
- 44 Rocco F, Carmignani L, Acquati P, Gadda F, Dell'Orto P, Rocco B, Bozzini G, Gazzano G, Morabito A Restoration of posterior aspect of rhabdosphincter shortens continence time after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2201-6.
- 45 Rocco B, Gregori A, Stener S, Santoro L, et al. Posterior reconstruction of the rhabdosphincter allows a rapid recovery of continence after transperitoneal videolaparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2007 Apr;51(4):996-1003
46. Rudy DC, Woodside JR, Jeffrey R: Urodynamic evaluation of incontinence in patients undergoing modified Campbell radical retropubic prostatectomy: a prospective study. *J Urol,* 1984; 132: 708-712
- 47 Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, Hamilton A, Hoffman RM, Stephenson RA, Potosky AL, Stanford JL. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol.* 2005 May;173(5):1701-5.
- 48 Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000;283:354.
- 49 Wei JT, Dunn RL, Marcovich R, Montie JE, Sanda MG. Prospective assessment of patient reported urinary continence after radical prostatectomy. *J Urol.* 2000 Sep;164(3 Pt 1):744-8.
- 50 Strougi M, Paranhos M, Leite KM, Dall'Oglio M, Nesrallah L The influence of bladder neck mucosal eversion and early urinary extravasation on patient outcome after radical retropubic prostatectomy: a prospective controlled trial. *BJU Int.* 2005 Apr;95(6):757-60.
- 51 John H, Hauri D. Seminal vesicle-sparing radical prostatectomy: a novel concept to restore early urinary continence. *Urology.* 2000 Jun;55(6):820-4.
- 52 John H, Hauri D, Maake C. The effect of seminal vesicle-sparing radical prostatectomy on serum prostate-specific antigen level. *BJU Int.* 2003 Dec;92(9):920-3.
- 53 Montorsi F, Salonia A, Suardi N, Gallina A, Zanni G, Briganti A, Deho' F, Naspro R, Farina E, Rigatti P. Improving the preservation of the urethral sphincter and neurovascular bundles during open radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol.* 2005 Dec;48(6):938-45.
- 54 Coakley FV, Eberhardt S, Kattan MW, Wei DC, Scardino PT, Hricak H. Urinary continence after radical retropubic prostatectomy: relationship with membranous urethral length on preoperative endorectal magnetic resonance imaging. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):1032-5.

- 55 Simon MA, Kim S, Soloway MS. Prostate specific antigen recurrence rates are low after radical retropubic prostatectomy and positive margins. *J Urol.* 2006 Jan;175(1):140-4;
56. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003 Feb;169(2):517-23.
57. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002;167:528-534.
58. Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol.* 1998 Dec;160(6 Pt 2):2428-34.
59. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J Urol* 1994;152:1821-1825.
60. Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994;152:1850-1857
- 61 Khan MA, Han M, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Long-term cancer control of radical prostatectomy in men younger than 50 years of age: update 2003. *Urology.* 2003 Jul;62(1):86-91.
62. Ohori, M. and Scardino, P. T.: Localized prostate cancer. *Curr Probl Surg*, 39: 833, 2002
63. Han, M., Partin, A. W., Pound, C. R. Epstein, J. I. and Walsh, P. C.: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy. The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am*, 28: 555, 2001
64. Epstein, J. I.: Pathologic assessment of the surgical specimen. *Urol Clin North Am*, 28: 567, 2001
- 65 Blute, M. L., Bostwick, D. G., Seay, T. M., Martin, S. K., Slezak, J. M., Bergstralh, E. J. et al: Pathologic classification of prostate carcinoma: the impact of margin status. *Cancer*, 82: 902, 1998
- 66 Epstein, J. I., Partin, A. W., Sauvageot, J. and Walsh, P. C.: Prediction of progression following radical prostatectomy. A multivariate analysis of 721 men with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol*, 20: 286, 1996
- 67 Swindle P, Eastham JA, Ohori M, Kattan MW, Wheeler T, Maru N, Slawin K, Scardino PT. Do margins matter? The prognostic significance of positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol.* 2005 Sep;174(3):903-7.
- 68 Paul R, Schmid R, Busch R, van Randenborgh H, Alschibaja M, Scholer S, Hartung R. Influence of blood transfusions during radical retropubic prostatectomy on disease outcome. *Urology.* 2006 Jan;67(1):137-41.
- 69 Kane CJ, Bassett WW, Sadetsky N, Silva S, Wallace K, Pasta DJ, Cooperberg MR, Chan JM, Carroll PR. Obesity and prostate cancer clinical risk factors at presentation: data from CaPSURE. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):732-6.
- 70 Bassett WW, Cooperberg MR, Sadetsky N, Silva S, DuChane J, Pasta DJ, Chan JM, Anast JW, Carroll PR, Kane CJ. Impact of obesity on prostate cancer recurrence after radical prostatectomy: data from CaPSURE. *Urology.* 2005 Nov;66(5):1060-5.
- 71 Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Humphreys EB, Nielsen ME, Mangold LA, Isaacs

- WB, Partin AW. Obesity and risk of biochemical progression following radical prostatectomy at a tertiary care referral center. *J Urol*. 2005 Sep;174(3):919-22.
- 72 Freedland SJ, Grubb KA, Yiu SK, Nielsen ME, Mangold LA, Isaacs WB, Epstein JI, Partin AW. Obesity and capsular incision at the time of open retropubic radical prostatectomy. *J Urol*. 2005 Nov;174(5):1798-801;
- 73 Nieder AM, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS. Neither alpha-blocker therapy nor cystography is required before early catheter removal after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2005 Feb;95(3):323-5.
- 74 Tiguert R, Rigaud J, Fradet Y. Safety and outcome of early catheter removal after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2004 Mar;63(3):513-7.
- 75 Santis WF, Hoffman MA, Dewolf WC. Early catheter removal in 100 consecutive patients undergoing radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*. 2000 Jun;85(9):1067-8.
- 76 Souto CA, Rhoden EL, De Conti R, Chammas M Jr, Laste SE, Fornari A, Ribeiro EP, Scholl L, Teloken C, Souto JC. Urethral catheter removal 7 or 14 days after radical retropubic prostatectomy: clinical implications and complications in a randomized study. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2004 Oct;59(5):262-5.
- 77 Koch MO, Nayee AH, Sloan J, Gardner T, Wahle GR, Bihrl R, Foster RS. Early catheter removal after radical retropubic prostatectomy: long-term follow-up. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2170-2.
- 78 Noguchi M, Shimada A, Yahara J, Suekane S, Noda S. Early catheter removal 3 days after radical retropubic prostatectomy. *Int J Urol*. 2004 Nov;11(11):983-8.
- 79 Varkarakis J, Wirtenberger W, Pinggera GM, Berger A, Harabayashi T, Bartsch G, Horninger W. Evaluation of urinary extravasation and results after continence-preserving radical retropubic prostatectomy. *BJU Int*. 2004 Nov;94(7):991-5.
- 80 Lepor H, Nieder AM, Fraiman MC. Early removal of urinary catheter after radical retropubic prostatectomy is both feasible and desirable. *Urology*. 2001 Sep;58(3):425-9.
- 81 Patel R, Lepor H. Removal of urinary catheter on postoperative day 3 or 4 after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2003 Jan;61(1):156-60.
- 82 Lowe BA, Listrom MB. Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol* 1988;140:1340-1344.
- 83 Cheng L, Bergstralh EJ, Scherer BG, Neumann RM, Blute ML, Zincke H, Bostwick DG. Predictors of cancer progression in T1a prostate adenocarcinoma. *Cancer*. 1999 Mar 15;85(6):1300-4
- 84 Elgamal AA, Van Poppel HP, Van de Voorde WM, Van Dorpe JA, Oyen RH, Baert LV. Impalpable invisible stage T1c prostate cancer: characteristics and clinical relevance in 100 radical prostatectomy specimens - a different view. *J Urol* 1997;157:244-250.
- 85 Sakr WA, Haas GP, Cassin BF, Pontes JE, Crissman JD. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993;150:379-385
- 86 Schroder FH, Van den Ouden D, Davidson P. The role of surgery in the cure of prostatic carcinoma. *Eur Urol Update Series* 1992;1:18-23.
- 87 Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate-specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy. Patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997;24:395-406.
- 88 Gravensen PH, Nielsen KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy

- versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A fifteen-year follow-up. *Urology* 1990;36:493-498.
- 89 Van den Ouden D, Davidson PJ, Hop W, Schroder FH. Radical prostatectomy as monotherapy for locally advanced (stage T3) prostate cancer. *J Urol* 1994;151:646-651.
 90. Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol* 1995;154:1447-1452.
 - 91 Di Silverio F, D'Eramo G, Buscarini M, Sciarra A, Casale P, Di Nicola S, Loreto A, Seccareccia F, De Vita R. Gleason score, pathological stage and serum PSA levels as predictors of disease-free survival in C-D1 prostatic cancer patients submitted to radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol* 1996;30:316-321.
 92. Gerber GS, Thisted RA, Chodak GW, Schroder FH, Frohmuller HG, Scardino PT, Paulson DF, Middleton AW Jr, Rukstalis DB, Smith JA Jr, Ohori M, Theiss M, Schellhammer PF. Results of radical prostatectomy in men with locally advanced prostate cancer: multi-institutional pooled analysis. *Eur Urol* 1997;32:385-390.
 93. Theiss M, Langer W, Hofmockel G, Frohmuller H. [Radical prostatectomy as primary monotherapy in capsule penetrating prostatic carcinoma. 15 years outcome.] *Urologe A* 1997;36:343-347.
 94. Van den Ouden D, Hop W, Schroder FH. Progression in and survival of patients with locally advanced prostate cancer (T3) treated with radical prostatectomy as monotherapy. *J Urol* 1998;160:1392-1397.
 95. Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel L, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000;38:372-379.
 96. Powell IJ, Tangen CM, Miller GJ, Lowe BA, Haas G, Carroll PR, Osswald MB, de Vere White R, Thompson IM, Crawford ED. Neoadjuvant therapy before radical prostatectomy for clinical T3/T4 carcinoma of the prostate: 5-year follow-up, Phase II SWOG study 9109. *J Urol* 2002;168:2016-2019.
 97. Hodgson D, Warde P, Gospodarowicz M. The management of locally advanced prostate cancer. *Urol Oncol* 1998;4:3-12.
 - 98 Fallon B, Williams RD. Current options in the management of clinical stage C prostatic carcinoma. *Urol Clin North Am* 1990;17:853-866.
 99. Boccon-Gibod L, Bertaccini A, Bono AV, Dev Sarmah B, Hoeltl W, Mottet N, Tunn U, Zamboglou N. Management of locally advanced prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract* 2003;57:187-194.
 - 100 Cheng L, Zincke H, Blute M, Bergstralh E, Scherer B, Bostwick D. G.: Risk of prostate carcinoma death in patients with lymph node metastasis. *Cancer*, 91: 66, 2001
 - 101 Partin, A. W., Kattan, M. W., Subong, E. N., Walsh, P. C., Wojno, K. J., Oesterling, J. E. et al: Combination of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA*, 277: 1445, 1997
 - 102 Brendler, C. B., Cleeve, L. K., Anderson, E. E. and Paulson, D. F.: Staging pelvic lymphadenectomy for carcinoma of the prostate risk versus benefit. *J Urol*, 124: 849, 1980
 - 103 Cagiannos I, Karakiewicz P, Eastham JA, Ohori M, Rabbani F, Gerigk C, Reuter V,

- Graefen M, Hammerer PG, Erbersdobler A, Huland H, Kupelian P, Klein E, Quinn DI, Henshall SM, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD, Morash CG, Scardino PT, Kattan MWA. A preoperative nomogram identifying decreased risk of positive pelvic lymph-nodes in patients with prostate cancer. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1798-803.
- 104 Bader, P., Burkhard, F. C., Markwalder, R. and Studer, U. E.: Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol*, 168: 514, 2002
- 105 Heidenreich A, Varga Z, Von Knobloch R. Extended pelvic lymphadenectomy in patients undergoing radical prostatectomy: high incidence of lymph node metastasis. *J Urol.* 2002 Apr;167(4):1681-6.
- 106 Clark T, Parekh DJ, Cookson MS, Chang SS, Smith ER Jr, Wells N, Smith JA Jr. Randomized prospective evaluation of extended versus limited lymph node dissection in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2003 Jan;169(1):145-7.
- 107 Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE. Disease progression and survival of patients with positive lymph nodes after radical prostatectomy. Is there a chance of cure? *J Urol.* 2003 Mar;169(3):849-54.
- 108 Di Marco DS, Zincke H, Sebo TJ, Slezak J, Bergstralh EJ, Blute ML. The extent of lymphadenectomy for pT1XNO prostate cancer does not affect prostate cancer outcome in the prostate specific antigen era. *J Urol.* 2005 Apr;173(4):1121-5.
- 109 Jeschke S, Nambirajan T, Leeb K, Ziegerhofer J, Segal W, Janetschek G. Detection of early lymph node metastases in prostate cancer by laparoscopic radioisotope guided sentinel lymph node dissection. *J Urol.* 2005 Jun;173(6):1943-6.
- 110 Masterson TA, Bianco FJ Jr, Vickers AJ, DiBlasio CJ, Fearn PA, Rabbani F, Eastham JA, Scardino PT. The association between total and positive lymph node counts, and disease progression in clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1320-4.
- 111 Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840-4.
- 112 Briganti A, Chun FK, Salonia A, Zanni G, Gallina A, Deho F, Suardi N, Pozzo LF, Valiquette L, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. A Nomogram for Staging of Exclusive Nonobturator Lymph Node Metastases in Men with Localized Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2007 Jan;51(1):112-9; discussion 119-20
- 113 Boccon-Gibod L, Ravery V, Vortos D, Toublanc M, Delmas V. 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
- 114 Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R. Patterns of positive specimen margins and detectable prostate specific antigen after radical perineal prostatectomy. *J Urol* 1995;153:1565-1569.
- 115 Salomon L, Levrel O, de la Taille A, Anastasiadis AG, Saint F, Zaki S, Vordos D, Cicco A, Olsson Ldp, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical prostatectomy by the retropubic, perineal and laparoscopic approach: 12 years of experience in one center. *Eur Urol.* 2002 Aug;42(2):104-10.
- 116 Salomon L, Anastasiadis AG, Levrel O, Katz R, Saint F, de la Taille A, Cicco A, Vordos D, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-

- confined prostate cancer. *Urology*. 2003 Feb;61(2):386-90.
- 117 Salomon L, Hoznek A, Lefrere-Belda MA, Bellot J, Chopin DK, Abbou CC. Nondissection of pelvic lymph nodes does not influence the results of perineal radical prostatectomy in selected patients. *Eur Urol*. 2000 Mar;37(3):297-300.
 - 118 Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, Powell CR, Pulos E, Moul JW, McLeod DG, Cornum RL, Brantley Thrasher J. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int*. 2001 Jan;87(1):61-5.
 - 119 Gibbons, R. P., Correa, R. J., Jr., Brannen, G. E. and Mason, J. T.: Total prostatectomy for localized prostatic cancer. *J Urol*, 131: 73, 1984
 120. Frazier, H. A., Robertson, J. E. and Paulson, D. F.: Radical prostatectomy: the pros and cons of the perineal versus retropubic approach. *J Urol*, 147: 888, 1992
 121. Weldon, V. E., Tavel, F. R. and Neuwirth, H.: Continence, potency and morbidity after radical perineal prostatectomy. *J Urol*, 158: 1470, 1997
 122. Parra, R. O.: Analysis of an experience with 500 radical perineal prostatectomies in localized prostate cancer. *J Urol*, suppl., 163: 284, abstract 1265, 2000
 123. Brehmer, B., Borchers, H., Kirschner-Hermanns, R., Biesterfeld, S. and Jakse, G.: Perioperative morbidity of the extended radical perineal prostatectomy. *Eur Urol*, 40: 139, 2001
 124. Ruiz-Deya, G., Davis, R., Srivastav, S. K., Wise, A. M. and Thomas, R.: Outpatient radical prostatectomy: impact of standard perineal approach on patient outcome. *J Urol*, 166: 581, 2001
 125. Lance, R. S., Freidrichs, P. A., Kane, C., Powell, C. R., Pulos, E., Moul, J. W. et al: A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int*, 87: 61, 2001
 - 126 Gillitzer R, Melchior SW, Hampel C, Wiesner C, Fichtner J, ThUroff JW. Specific complications of radical perineal prostatectomy: a single institution study of more than 600 cases. *J Urol*. 2004 Jul;172(1):124-8.
 - 127 Harris MJ. Radical perineal prostatectomy: cost efficient, outcome effective, minimallyinvasive prostate cancer management. *Eur Urol*. 2003 Sep;44(3):303-8.
 - 128 Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol*. 2006 Jun;175(6):2011-7.
 - 129 Bhayani, S. B., Pavlovich, C. P., Hsu, T. S., Sullivan, W. and Su, L. M.: Prospective comparison of short-term convalescence: laparoscopic radical prostatectomy versus open radicalretropubic prostatectomy. *Urology*, 61: 612, 2003
 130. Hara, I., Kawabata, G., Miyake, H., Nakamura, I., Hara, S., Okada, H. et al: Comparison of quality of life following laparoscopic and open prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 169: 2045, 2003
 131. Khedisi, M., Huyghe, E., Soulie, M., Seguin, P., Mouly, P. and Plante, P.: Comparison of carcinological results between laparoscopic and retropubic radical prostatectomy. *BJU Int*, 94: 222, 2004
 132. Martorana, G., Manferrari, F., Bertaccini, A., Malizia, M., Palmieri, F., Severini, E. et al: Laparoscopic radical prostatectomy: oncological evaluation in the early phase of the learning curve comparing to retropubic approach. *Arch Ital Urol Androl*, 76: 1, 2004
 133. Brown, J. A., Garlitz, C., Gomella, L. G., McGinnis, D. E., Diamond, S. M. and Strup,

- S. E.: Perioperative morbidity of laparoscopic radical prostatectomy compared with open radical retropubic prostatectomy. *Urol Oncol*, 22: 102, 2004
134. Salomon, L., Anastasiadis, A. G., Levrel, O., Katz, R., Saint, F., de la Taille, A. et al: Location of positive surgical margins after retropubic, perineal, and laparoscopic radical prostatectomy for organ-confined prostate cancer. *Urology*, 61: 386, 2003
135. Atallah, F., Khedis, M., Seguin, P., Fourcade, O. and Samii, K.: Postoperative analgesia and recovery after open and laparoscopic prostatectomy. *Anesth Analg*, 99: 1878, 2004
136. Bickert, D. and Frickel, D.: Laparoscopic radical prostatectomy. *AORN J*, 75: 762, 2002
137. Egawa, S., Kuruma, H., Suyama, K., Iwamura, M. and Baba, S.: Delayed recovery of urinary continence after laparoscopic radical prostatectomy. *Int J Urol*, 10: 207, 2003
138. Fromont, G., Guillonnet, B., Validire, P. and Vallancien, G.: Laparoscopic radical prostatectomy: preliminary pathologic evaluation. *Urology*, 60: 661, 2002
139. Mitka, M.: Laparoscopic prostate surgery suggested. *JAMA*, 286: 2224, 2001
140. Namiki, S., Egawa, S., Baba, S., Usui, Y., Terachi, T., Terai, A. et al: Recovery of quality of life following laparoscopic or open radical prostatectomy. *BJU Int*, suppl., 94: 104, 2004
141. Rassweiler, J., Seemann, O., Schulze, M., Teber, D., Hatzinger, M. and Frede, T.: Laparoscopic versus open radical prostatectomy: a comparative study at a single institution. *J Urol*, 169: 1689, 2003
142. Kimura, K., Matuura, O., Kamihira, O., Isobe, Y., Sasa, N., Hattori, R. et al: Open vs laparoscopic radical prostatectomy: a retrospective comparative study at Nagoya. *BJU Int*, suppl., 94: 52, 2004
143. Roumeguere, T., Bollens, R., Vanden Bossche, M., Rochet, D., Bialek, D., Hoffman, P. et al: Radical prostatectomy: a prospective comparison of oncological and functional results between open and laparoscopic approaches. *World J Urol*, 20: 360, 2003
144. Artibani, W., Grosso, G., Novara, G., Pecoraro, G., Sidoti, O., Sarti, A. et al: Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol*, 44: 401, 2003
145. Binder, J., Bantas, W., Wolfram, M., Winter, S., Jones, J., Beecken, W. D. et al: Telerobotic laparoscopic radical prostatectomy vs. open retropubic radical prostatectomy—a single center matched-pair controlled study. *J Urol*, suppl., 167: 343, abstract 1360, 2002
146. Sokoloff, M., Chien, G., Orvieto, M., Zagaja, G., Brendler, C. and Shalhav, A.: Robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy: our experience at 1 year. *BJU Int*, 94: 219, 2004
147. Webster, T. M., Herrell, S. D., III, Baumgartner, R. G., Anderson, L. and Smith, J. A., Jr.: Robotic assisted laparoscopic prostatectomy versus radical retropubic prostatectomy: assessment of perioperative pain. *J Urol*, suppl., 171: 44, abstract 165, 2004
148. Tewari, A., Srivasatava, A., Menon, M. and Members of the VIP Team: A prospective comparison of radical retropubic and robot-assisted prostatectomy: experience in one institution. *BJU Int*, 92: 205, 2003
149. Ahlering, T. E., Woo, D., Eichel, L., Lee, D. I., Edwards, R. and Skarecky, D. W.:

- Robot-assisted versus open radical prostatectomy: a comparison of one surgeon's outcomes. *Urology*, 63: 819, 2004
- 150 Erdogru, T., Teber, D., Frede, T., Marrero, R., Hammady, A., Seeman, O. et al: Comparison of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy using matchpair analysis. *Eur Urol*, 46: 312, 2004
 151. Cathelineau, X., Cahill, D., Widmer, H., Rozet, F., Baumert, H. and Vallancien, G.: Transperitoneal or extraperitoneal approach for laparoscopic radical prostatectomy: a false debate over a real challenge. *J Urol*, 171: 714, 2004
 152. Eden, C. G., King, D., Kooiman, G. G., Adams, T. H., Sullivan, M. E. and Vass, J. A.: Transperitoneal or extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: does the approach matter? *J Urol*, 172: 2218, 2004
 153. Ghavamian, R., Schenk, G., Hoenig, D. M., Williot, P. and Melman, A.: Overcoming the steep learning curve of laparoscopic radical prostatectomy: single-surgeon experience. *J Endourol*, 18: 567, 2004
 - 154 Nakagawa, K., Miyajima, A., Ohigashi, T., Nakashima, J., Marumo and Murai, M.: Laparoscopic radical prostatectomy: its progression and optimization. *BJU Int*, 94: 52, 2004
 155. Ruiz, L., Salomon, L., Hoznek, A., Vordos, D., Yiou, R., de la Taille, A. et al: Comparison of early oncologic results of laparoscopic radical prostatectomy by extraperitoneal versus transperitoneal approach. *Eur Urol*, 46: 50, 2004
 156. Antiphon, P., Hoznek, A., Benyoussef, A., de la Taille, A., Cicco, A., Elard, S. et al: Complete solo laparoscopic radical prostatectomy: initial experience. *Urology*, 61: 724, 2003
 157. Menon, M., Shrivastava, A., Tewari, A., Sarle, R., Hemal, A., Peabody, J. O. et al: Laparoscopic and robot assisted radical prostatectomy: establishment of a structured program and preliminary analysis of outcomes. *J Urol*, 168: 945, 2002
 158. Wood, D. P. and Wolf, J. S., Jr.: Oncology rather than laparoscopy surgical experience is more important in learning to perform a robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy. *J Urol*, suppl., 171: 215, abstract 813, 2004
 - 159 Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, Riva M, Centemero A, Zanoni M, Rigatti L, Rigatti P. Intra- and peri-operative outcomes comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur Urol*. 2006 Jul;50(1):98-104.
 - 160 Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, Peabody JO. Vattikuti Institute Prostatectomy: Contemporary Technique and Analysis of Results. *Eur Urol*. 2007 Mar;51(3):648-57
 - 161 Touijer K, Eastman JA, Secin FP, Otero JR, Serio A, Stasi J, Sanchez-Sala R, Vickers A, Reuter VE, Scardino PT, Guilloneu B: Comprehensive prospective comparative analysis of outcome between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol*, 2008, May, 179, 1811-1817.

6.5.15. Radioterapia adiuvante

Fino al 36-60% dei pazienti sottoposti a RP per CaP clinicamente organo confinato possono manifestare una recidiva biochimica, con maggiore rischio per la classe pT3-4 o per la presenza di margini positivi [1-2] -LdP IV

La radioterapia adiuvante (ART), trattamento generalmente eseguito entro 6 mesi dalla chirurgia, è storicamente considerata come terapia utile in presenza di possibile residuo microscopico di malattia dopo prostatectomia radicale (RP) o di fattori prognostici considerati sfavorevoli [3-7] LdP IV. Due studi randomizzati multicentrici di fase III dell'European Organisation for Research and Treatment Cancer (EORTC-22911) [8,9] e del Southwestern Oncology Group (SWOG-8794) [10] hanno riscontrato non solo un vantaggio in termini di controllo biochimico ma anche di sopravvivenza libera da malattia ($p=0.004$). Gli effetti del trattamento sono manifesti in tutti i sottogruppi di pazienti con pT2-3N0M0 (UICC TNM) e con almeno un fattore di rischio patologico di ripresa di malattia, quale: superamento capsulare, infiltrazione delle vescicole seminali, margini chirurgici positivi o interessamento dell'apice prostatico-LdP I. In entrambi gli studi il fallimento locale nei pazienti non trattati con radioterapia rappresenta la quota preponderante degli insuccessi terapeutici, giustificando il razionale che sottintende il trattamento immediato [8,11] -LdP I.

La revisione centralizzata dei preparati istologici di circa metà dei pazienti reclutati nello studio EORTC sottolinea l'importanza dello status dei margini nel definire la prognosi, ribadendo l'utilità della ART nei casi con margini positivi, indipendentemente dalla coesistenza di altri fattori di rischio [12] - LdP II.

Lo studio SWOG-8794 [10,11] sui risultati a 10 anni dalla ART, non ha prodotto dati significativi riguardo la progressione libera da metastasi ($p=0.06$), anche se la quota di pazienti che evidenziano metastasi viene dimezzata (16% vs 7%), e per la sopravvivenza globale ($p=0.16$); per contro, è evidente il ruolo della ART nel ritardare l'inizio della terapia ormonale e la manifestazione degli effetti iatrogeni ad essa correlati ($p<0.001$) LdP II. Risulta non ancora codificata da studi randomizzati l'indicazione all'irradiazione del drenaggio linfatico pelvico nei casi di interessamento linfonodale o in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (valore primario di Gleason ≥ 4 , infiltrazione delle vescicole seminali ed elevato valore di PSA alla diagnosi) senza un campionamento chirurgico adeguato. I risultati sul controllo biochimico sembrano non riflettersi sulla sopravvivenza libera da malattia (LdP IV) [12].

Le dosi di radioterapia indicate con livello di efficacia II, sono 60-64 Gy 18,10I, sebbene in letteratura [3-7,13,14] siano riportate dosi comprese in un range da 45 a 72 Gy (LdP IV) ed il trial SWOG-8794 suggerisca oltre al ruolo prognostico del valore di PSA post-operatorio la necessità di utilizzare dosi differenti in funzione del volume tumorale residuo, di cui il livello di PSA è rappresentativo -LdP II [9]. Lo studio randomizzato SWOG-8794 [10] descrive una tossicità genito-urinaria post-attinica che si manifesta con stenosi uretrale nel 17,8% ed incontinenza nel 6,3% rispetto al 9,5% e 2,8% del gruppo controllo, mentre una tossicità rettale significativa viene descritta nel 3,3% dei pazienti LdP II. Nello studio EORTC-22911 [6] l'incidenza di eventi di tossicità di grado 3 viene riportata nel 4,2% dei pazienti trattati con ART contro il 2,6% in quelli sottoposti alla sola chirurgia- LdP II. L'analisi di un sottogruppo di questi pazienti (interim analysis) non ha documentato un aumento del rischio di incontinenza urinaria indotto dalla

ART [15]. Non vengono tuttavia riportate differenze statisticamente significative sulla qualità di vita.[9] Sarebbe in ogni caso preferibile impiegare tecniche di radioterapia conformazionale (3D-CRT) o con modulazione d'intensità del fascio (IMRT) in quanto associate a minor morbilità.

Attualmente la terapia ormonale (OT) concomitante alla ART non può rappresentare il trattamento standard, mancando dati sufficientemente robusti per giustificare tale associazione [16,17]; sono comunque attesi i risultati dello studio RTOG P-0011 [18] sulla sopravvivenza globale in pazienti ad alto rischio con pT2-3N0 che mette a confronto la ART + bicalutamide rispetto alla sola ART.

In aiuto nella discussione tra clinico e paziente per la scelta dell'opzione terapeutica ottimale è stato sviluppato e validato un nomogramma [19] predittivo del rischio di fallimento terapeutico a 10 anni dalla RP (LdP III).

6.5.15.1. Sintesi e raccomandazioni

La radioterapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, nei pazienti a rischio, presenta un vantaggio rispetto all'osservazione in termini di controllo biochimico. LPE I	I
Non è emerso un vantaggio in termini di sopravvivenza assoluta e libera da metastasi per la scarsità di eventi nel braccio di controllo.	I
A	È consigliabile offrire la La RT adiuvante al paziente con margini positivi
B	La RT adiuvante può essere presa in considerazione nei pazienti pT3

6.5.15.2. Bibliografia

1. Pettus JA, Weight CJ, Thompson CJ et al. Biochemical failure in men following radical repropubic prostatectomy: impact of surgical margin status and location J Urol 2004;172:129-32.
2. Bastian PJ, Gonzalgo ML, Aronson WJ, et al. clinical and pathologic after radical prostatectomy for prostate cancer patients with a preoperative Gleason sum of 8 to 10. Cancer 2006;107:1265-72.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Prostate specific antigen outcome based on the extent of extracapsular extension and margin status in patients with seminal vesicle negative prostate carcinoma of Gleason score or 7. Cancer 2000;88:2110-2115.
4. Valicenti RK, Chervoneva I, Gomella LG, et al. Importance of margin extent as a predictor of outcome after adjuvant radiotherapy for Gleason7 pT3N0 prostate cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004;58:1093-1097.
5. Vargas C, Kestin LL, Weed DW, et al. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor

pathologic features.

Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005;61:714-724.

6. Teh BS, Bastasch MD, Mai WY, et al. Longterm benefits of elective radiotherapy after prostatectomy for patients with positive surgical margins. J Urol 2006;175:2097-2101.
7. Grossfeld, GD, Tigrani, VS, Nudell, D, et al. Management of a positive surgical margin after radical prostatectomy: decision analysis. Urology, 2000;164: 93-100.
8. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). Lancet. 2005;366(9485):572-8.
9. Collette L, van Poppel H, Bolla M, et al. Patients at high risk of progression after radical prostatectomy: do they all benefit from immediate post-operative irradiation. Eur J Cancer. 2005 ;41(17):2662-72.
10. Thompson IM, Tangen CM, Paradello J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer. JAMA 2006;296:2329-35.
11. Swanson PS, Hussey MA, Tangen CM, et al. Predominant Treatment failure in post prostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. JCO,2007;25:2225-2229.
12. Van der Kwast TH, Bolla M, Van Poppel H, et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. JCO,2007;25:4178-4186
13. Cozzarini C, Bolognesi A, Ceresoli LG, et al. Role of postoperative radiotherapy after pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy: a single institute experience of 415 patients. IJROBP 2004;59(3):674-83.
14. Petrovic Z, Lieskovsky G, Langholz B, et al. Postoperative radiotherapy in 423 patients with pT3N0 prostate cancer. IJROBP 2002;53(3):600-9.
15. Van Cangh PJ, Richard F, Lorge F, et al. Adjuvant radiation therapy does not cause urinary incontinence after radical prostatectomy: results of a prospective randomized study. J Urol. 1998;159(1):164-6.
16. Corn BW, Winter K, Pilepich MV. Does androgen suppression enhance the efficacy of postoperative irradiation? A secondary analysis of RTOG-85-31. Urology,1999;54:495-502
17. King CR, Presti JC, Gill H et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: does transient androgen suppression improve outcomes? IJROBP,2004;59(2):341-347.
18. Phase III randomized study of adjuvant therapy for high risk pT2-3N0 prostate cancer. RTOG protocol No: P-0011
19. Stephenson AJ, Scardino PI, Eastham JA, et al. postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. JCO 2005 Oct1;23(28):7005-12.

6.6. Radioterapia a fasci esterni

6.6.1. Introduzione

La **radioterapia a fasci esterni, (RTE)** è una tecnica di trattamento che utilizza le alte energie (>6MeV) degli acceleratori lineari (LINAC) per l'irradiazione transcutanea degli organi pelvici. I risultati ottenuti dalla RTE, nel trattamento con intento radicale dei pazienti con carcinoma della prostata, e riferiti a migliaia di pazienti trattati nelle ultime tre decadi sono estesamente riportate dalla letteratura. Inoltre, il suo impiego è consigliato dalle Linee Guida prodotte nell'ambito dei più prestigiosi gruppi di lavoro che si sono occupati della cura di questa neoplasia dalla seconda metà degli anni '90.

6.6.2. Efficacia della RTE

La RTE è considerata come una valida alternativa terapeutica alla prostatectomia radicale (PR) - (LdP VI) anche se attualmente non sono disponibili i dati di studi randomizzati che mettano a confronto l'efficacia terapeutica delle due metodiche. Infatti, in letteratura viene riportato un solo studio randomizzato [1] ma i risultati riferiti non possono essere considerati attendibili in quanto il campione è esiguo (45 pz per braccio) e disomogeneo (T2b-T3, any GPS e any PSA), le dosi di ERT inadeguate (< 70 Gy) ed i trattamenti locali sono stati associati a differenti modalità di terapia ormonale (TO). Comunque, i dati riferiti ad ampie casistiche mono- o multi-istituzionali, che confrontano gruppi di pazienti omogenei in termini di fattori prognostici (FP) alla diagnosi, attestano che la RTE può essere considerata come una valida alternativa alla RRP in quanto garantisce risultati terapeutici sovrapponibili in termini di sopravvivenza libera da recidiva biochimica (SbNED) {**tab. 6.6. -1**} [2-4] - (LdP III), anche se, date le notevoli differenze nell'età media dei pazienti, non è possibile confrontare l'Overall Survival.

In radioterapia, la recidiva biochimica può essere definita sia come tre risalite consecutive del PSA [5] sia come un incremento di PSA > 2,0 ng/ml rispetto al valore di PSA più basso (nadir PSA) raggiunto nel follow up [6]. Questa seconda definizione viene attualmente ritenuta più efficace per indicare la durata della SbNED, e quindi dovrebbe essere preferita [7](LdP III). Un'altra condizione fondamentale per la valutazione dell'efficacia terapeutica è rappresentata dalla qualità del follow up, la cui durata non deve essere minore di 5 anni [7] - (LdP VI). Al contrario l'esecuzione della biopsia dopo RTE non può essere considerato come un criterio di valutazione del risultato, al di fuori di studi clinici controllati, in quanto non è mai stata dimostrata una correlazione con i principali indici di sopravvivenza [8] - (LdP VI).

6.6.3. Selezione dei pazienti

Il trattamento di RTE con intento radicale, risulta indicato in tutti i pazienti con diagnosi clinica e/o strumentale di malattia non metastatica (T1-4 NX-1 M0) con

Tabella 6.6. -1 – RTE vs prostatectomia: confronto di efficacia

Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio	Fattori Prognostici riconsiderati	RTE n.pz	RRP n.pz	SbNED	
				RTE	RRP
Martinez AA [2] (1994-2000) retrospettivo monoistituzionale	PSA ≤ 10 ng/ml e GPS ≤ 6	225	157	Risultati a 7 anni (≤70 Gy) 69%	Risultati a 7 anni 67%
D'Amico A [3] (1988-2000) retrospettivo monoistituzionale	Classi di rischio (NCCN)	381	2254	Risultati a 8 anni (≤ 70 Gy)	Risultati a 8 anni
	Basso			78%	88%
	Intermedio			65%	79%
	Alto			40%	33%
Kupelian P [4] (1990-1998) retrospettivo multistituzionale	Classi di rischio (NCCN)	628	1054	Risultati a 8 anni	Risultati a 8 anni
	Basso			90%	70%
	Intermedio / Alto			50% (< 72 Gy) 82% (≥ 72 Gy)	86%
Totale pazienti valutati		1234	3465		

anamnesi negativa di pregressa irradiazione pelvica e con una aspettativa di vita, definita in funzione del riconoscimento di patologie concomitanti, superiore a 5 anni [9-12] - (LdP VI). Alcune condizioni patologiche associate (es. diabete insulinodipendente, rettocolite ulcerosa, IBP associata a grave deficit minzionale) o terapie farmacologiche in atto, qualora non possano essere corrette prima di avviare il trattamento radiante, possono essere considerate come una controindicazione relativa alla esecuzione di RTE (LdP VI).

D'altra parte, in letteratura vengono riportati numerosi FP, riconosciuti alla diagnosi, in grado di condizionare la risposta alla RTE in termini di sopravvivenza assoluta (SA), sopravvivenza causa-specifica (SC-S) e SbNED. Alcuni di questi indicatori sono correlati al paziente, altri si riferiscono alle caratteristiche (biologiche, dimensionali) della neoplasia ed altri ancora si rifanno alle modalità di esecuzione della ERT (intervallo di attesa tra la formulazione della diagnosi e l'avvio del trattamento, tecnica di irradiazione, dose totale).

6.6.3.1. Fattori Prognostici (FP) correlati al paziente

I principali FP correlati al paziente sono rappresentati dall'anamnesi positiva per carcinoma della prostata (familiarità), dalla razza, dall'età e dalla concentrazione di emoglobina {tab. 6.6. -2}.

- **Familiarità** - non deve essere considerata un FP sfavorevole allo svolgimento della RTE - (LdP III). Hanus et al [13] hanno analizzato i dati riferiti a 1164 pazienti con carcinoma della prostata sottoposti a RTE con intento di radicalità, 148 con

anamnesi familiare positiva, senza rilevare differenze statisticamente significative in termini di outcome terapeutico. Il dato è stato confermato da Ray ME et al [14] dell'Università del Michigan, in una serie di 538 pazienti, 97 dei quali con anamnesi familiare positiva, trattati con RTE tra il 1983 ed il 2001.

- **Razza** - non deve essere considerata un FP sfavorevole allo svolgimento della RTE - (LdP III). Questa affermazione viene riportata in numerosi studi retrospettivi monoistituzionali ma è avvalorata soprattutto dai risultati di una metanalisi svolta da Roach M et al [15] su più di 2000 pazienti sottoposti a ERT esclusiva o in associazione con TO, arruolati in 4 studi randomizzati condotti in ambito RTOG nell'arco di tempo compreso tra il 1975 ed il 2002. Il medesimo rilievo viene riportato da Jani AB et al [16] in una serie di 458 pazienti con un follow-up medio di 4 anni.
- **Età** – l'età non sembra rappresentare un FP sfavorevole allo svolgimento della RTE - (LdP III), per quanto i dati della letteratura non permettano di definire, per le diverse fasce di età, la sua effettiva valenza prognostica, in termini di SC-S e SbNED. Infatti, per quanto concerne i pazienti anziani (>70 anni) non sembra emergere un rapporto prognosticamente sfavorevole tra RTE ed età, così come attestato dai dati di Johnstone PA et al [17] e Jani AB et al [16] riferiti a due serie che raccolgono complessivamente più di 1500 pazienti. D'altra parte D'Amico AV et al [18] in un gruppo di 380 pazienti sottoposti a RTE in un unico centro nel periodo compreso tra il 1987 ed il 2000, rileva un impatto prognostico sfavorevole, statisticamente significativo, in termini di sopravvivenza causa specifica nei pazienti di età > 75 anni inclusi nella classe di rischio alta. Di non univoca interpretazione sono invece, i dati relativi ai soggetti giovani (≤60 anni) in quanto riferiti complessivamente ad un campione esiguo di pazienti (< 250). Infatti, mentre Rosser CJ et al [19] riporta un rischio di fallimento biochimico più elevato, e statisticamente significativo in 98 pazienti sottoposti a RTE, Zelefsky MJ et al [20] e Nguyen TD et al [21] in due serie che raccolgono complessivamente 135 pz non hanno rilevato nessuna differenza sia in termini di controllo locale che di sopravvivenza libera da recidiva biochimica.
- **Concentrazione Hb** - non deve essere considerata un FP sfavorevole allo svolgimento della ERT - (LdP III). Questa affermazione è supportata dai risultati di una analisi multivariata condotta da Parker C et al [22] su un campione di 706 pazienti sottoposti a RTE esclusiva o in associazione con TO neoadiuvante ($p>0.3$) nel periodo compreso tra il 1987 ed il 2000.

6.6.3.2. Fattori Prognostici correlati alla neoplasia (FPCN)

Dall'analisi della letteratura emergono due gruppi di FP legati alla neoplasia: i FP *convenzionali* ed quelli *non-convenzionali*.

FPCN convenzionali

Sono rappresentati dall'estensione locoloregionale della malattia (TNM), dalle sue caratteristiche istopatologiche (GPS) e dal valore del PSA alla diagnosi, analizzati singolarmente oppure associati tra loro a formare gruppi o classi di rischio (valutazione multifattoriale).

Tabella 6.6. -2 – RTE: FP correlati al paziente

<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>FP</i>	<i>SA %</i>	<i>SC-S %</i>	<i>SbNED %</i>	<i>Conclusioni</i>
Hanus MC [13] (1987 – 1996) retrospettivo monoistituzionale	1164	Familiarità (f)			5 aa	Non esiste correlazione tra sopravvivenza SbNED e familiarità (p=0.171)
		Pz senza f : 1016			58	
		Pz con f : 148			54	
Ray ME [14] (1983 – 2001) retrospettivo monoistituzionale	538	Familiarità (f)			10 aa	Non esiste correlazione tra sopravvivenza SbNED e familiarità (p=0.94)
		Pz senza f : 441			40	
		Pz con f : 97			38	
Roach M 3 rd [15] (1975 – 1992) retrospettivo multistituzionale	2012	Razza	10 aa	10 aa		Non esiste correlazione tra SA e SC-S e razza (p=0.13 e P=0.10)
		caucasici :1821	43	68		
		afroamericani:191	38	65		
Jani AB [16] (1992 – 2002) retrospettivo monoistituzionale	458	Razza			4 aa	Non esiste correlazione tra SbNED e razza (p=0.469)
		caucasici: 219			70	
		afroamericani:239			74	
		Età				Non esiste correlazione tra SbNED ed età (p=0.959)
		< 60 : 54			78	
		60-69 : 185			77	
Johnstone PA [17] (1988 – 2000) retrospettivo multistituzionale	1018	Età			10 aa	Non esiste correlazione tra SbNED ed età (p=0.408)
		≤ 60 : 67			55	
		61-70 : 368			52	
		> 70 : 583			47	
D'Amico AV [18] (1987 – 2000) retrospettivo monoistituzionale	381	Età	8 aa	8 aa		Esiste correlazione tra SC-S ed età (p=0.002) solo se over 75 aa ed in classe di rischio alta
		≤ 75 : 277	55	68		
		> 75 : 104	17	34		
Rosser CJ [19] (1987 – 1998) retrospettivo monoistituzionale	964	Età			7 aa	Esiste correlazione tra SbNED ed età ≤ 60 aa (p=0.027)
		≤ 60 : 98			47	
		> 60 : 866			59	
Zeleftsky MJ [20] (1988 – 2000) retrospettivo monoistituzionale	740	Età			7 aa	Non esiste correlazione tra SbNED ed età ≤ 60 aa (p=0.48)
		≤ 60 : 96			79	
		> 60 : 644			78	
Nguyen TD [21] (1990 – 2001) retrospettivo multistituzionale	39	Età			5 aa	Sembra che non esista correlazione tra SbNED ed età ≤ 55 aa
		≤ 55			88	
Parker C [22] (1987 – 2000) retrospettivo monoistituzionale	1049	Emoglobinemia (Hb) ERT esclusiva : 536 ERT+NAAD* : 513				Non esiste correlazione tra SbNED ed il valore di Hb pre-ERT esclusiva (p=0.98) o associata a NAAD (p= 0.24)
Totale pazienti valutati	8363	* NAAD : Neoadjuvant Androgen Deprivation				

- **Estensione locoregionale – T.** Una elevata valenza prognostica viene riconosciuta al valore di T in numerose casistiche mono- e multi-istituzionali {tab. 6.6. -3} [23-26] - (LdP III) ma attualmente risulta difficile definire l'effettiva importanza di questo singolo FP in quanto i dati riferiti alla sopravvivenza complessiva (SC), alla SCS ed alla sopravvivenza bNED vengono spesso riportati sotto forma di classi o gruppi di rischio.
- **Estensione locoregionale – N.** La letteratura è piuttosto avara di dati riferiti al trattamento radiante dei pazienti con interessamento linfatico accertato {tab. 6.6. -4} [27-29]. Comunque i risultati dei due studi randomizzati pubblicati inducono a ritenere la compromissione clinica dei linfonodi pelvici come un FP sfavorevole che sconsiglia l'uso della ERT esclusiva, in quanto la sopravvivenza libera da segni clinici di malattia (ScNED), la SA e la SC-S a dieci anni, risultano statisticamente inferiori rispetto a quelle rilevate nei pazienti trattati con l'associazione con TO - (LdP II).
- **Caratteristiche istopatologiche – GPS (Gleason Pattern Score).** Al valore del GPS è riconosciuta una elevata valenza prognostica in numerose casistiche mono- e multi-istituzionali {tab. 6.6. -5} [22,25,30-33] - (LdP III). Valori di GPS ≥ 8 sono da considerarsi come FP sfavorevoli in quanto riducono la sopravvivenza SbNED e la SC-S. D'Amico AV et al [34] hanno rilevato anche una correlazione tra GPS 7 (4+3) e SC-S. Al contrario, di non univoca interpretazione risulta essere la valutazione prognostica dell'interessamento perineurale (IPN). Il suo riscontro può essere considerato come un FP negativo, soprattutto nei pazienti in classe di rischio bassa ed intermedia. Anderson PR et al [35] hanno rilevato un incremento, statisticamente significativo ($p=.0008$), di incidenza di recidive biochimiche nei pazienti IPN+. Beard JC et al [36] riferiscono una netta riduzione di sopravvivenza bNED a cinque anni, nei pazienti in classe di rischio basso con IPN+ (50 vs 80). Infine, Wong WW et al [37], in un gruppo di 331 pazienti irradiati presso la Mayo Clinic tra il 1993 ed il 1999, hanno osservato una correlazione ($p=0.09$) con la sopravvivenza bNED a cinque anni, relativamente ai pz inclusi in classe di rischio intermedio.
- **PSA e suoi derivati.** Il valore del PSA alla diagnosi (iPSA) è considerato come un FP caratterizzato da elevata valenza {tab. 6.6. -6} [26,38-40] - (LdP III). Al contrario, non risulta ancora definito il reale impatto predittivo dei numerosi prodotti ad esso correlati il più significativo dei quali sembra essere il valore di incremento annuo del PSA prima della diagnosi, o PSA velocity (vPSA). D'Amico AV et al [41] hanno rilevato una correlazione statisticamente significativa ($p=0.001$) tra la SC-S ed il vPSA (> 2.0 ng/ml/anno) in un gruppo di 358 pazienti trattati con RTE esclusiva, indipendentemente dalla classe di rischio mentre Palma D et al [42] hanno trovato una correlazione indipendente tra vPSA e bDFS, limitata solo ai pazienti ad alto rischio.
- **Valutazione multifattoriale (VM).** In questo tipo di analisi possono essere inclusi i FP convenzionali sopra indicati ed altre caratteristiche istopatologiche della neoplasia, quali il numero e la percentuale di compromissione dei campioni biotici prodotti al momento della diagnosi. La VM viene impiegata in RTE già da più di un decennio [15] per la definizione delle classi o gruppi di rischio (vedi capitolo 5.9) allo scopo di ottenere una più obiettiva valutazione dell'efficacia terapeutica, attraverso il confronto

Tabella 6.6. -3 – RTE: risultati in funzione dell'estensione del T						
<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>FP Estensione del T</i>	<i>SA %</i>	<i>SC-S %</i>	<i>SbNED %</i>	<i>Conclusioni</i>
Zagars GK [23] (1987-1995) retrospettivo monoistituzionale	938				6 aa	L'estensione di T è il principale FP per l'insorgenza di M (p = 0.0008)
		T1/2 643			66	
		T3/4 295			37	
Maartense S [24] (1980 – 1991) retrospettivo monistituzionale	206		5 aa	5 aa	5 aa	L'estensione di T è il principale FP di SC-S (p = 0.002)
		T1/2 119	80-56	86-74	78-89	
		T3/4 87	56-00	62-00	78-00	
Khuntia D [25] (1987 – 2000) retrospettivo monoistituzionale	1352				5 aa	L'estensione di T è uno dei principali FP di sopravvivenza SbNED (p > 0.001)
		T1/2a 930			75	
		T2b-c 311			45	
		T3 111			42	
Williams SG [26] (1971 – 1990) retrospettivo multistituzionale	1571			(RR)		L'estensione di T è un FP associato alla SC-S (p = 0.001)
		T2		2.53		
		T3-4		3.58		
Totale pazienti valutati	4067	RR = rischio relativo				

Tabella 6.6. -4 – RTE: risultati in funzione dello stato di N						
<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>FP Pazienti N+</i>	<i>SA %</i>	<i>SC-S %</i>	<i>ScNED %</i>	<i>Conclusioni</i>
Granfors T [27] (1986 – 1991) monoistituzionale randomizzato	91		10 aa	10 aa	10 aa	La RTE esclusiva è meno efficace della RTE+TO in termini di SA (p=0.02), SC-S (p=0.06) e ScNED (p=0.005)
		RTE esclusiva : 46	39	56	39	
		RTE +orchiectomia : 45	62	73	69	
Hanks GE [28] (1976 – 1983) RTOG 75-06 retrospettivo	90		10 aa		10 aa	La RTE esclusiva non garantisce risultati accettabili nei pz pN+
		RTE esclusiva: 90	29		7	
Lawton CA [29] (1987 – 1992) RTOG 85-31 randomizzato	131	Pazienti pN+	9 aa		9 aa	La RTE esclusiva è meno efficace della RTE+TO in termini di ScNED (p=0.005) e SA (p=0.03)
		RTE esclusiva : 54	38		50	
		RTE+orchiectomia: 77	62		65	
Totale pazienti valutati	312					

Tabella 6.6. -5 – RTE: risultati in funzione del GPS

Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio	Pz n.	FP GPS	SA %	SC-S %	SbNED %	Conclusioni
Green GA [30] (1987 – 1994) retrospettivo monoistituzionale	563				5 aa	Il GPS 7 rappresenta un FP sfavorevole rispetto al GPS 5-6 (p=0.0068) in termini di SbNED
		2-4 : 154			78	
		5-6 : 277			63	
		7 : 110			37	
		≥ 8 : 22			33	
Roach M 3 rd [31] (1975 – 1992) metanalisi RTOG	1459			10 aa		Il GPS ≥ 8 è associato ad una bassa probabilità di SC-S a 5 anni (p=0.0001)
		2-5 : 208			87	
		6-7 : 825			75	
		≥ 8 : 426			44	
Fiveash JB [32] (non indicato) retrospettivo multistituzionale	177	GPS ≥ 8			(5 aa)	La SbNED dei pz con GPS ≥ 8 dipende dal T (p>0.001)
		T1-2 : 102			79	
		T3-4 : 75			45	
Kuban DA [33] (1986 – 1995) retrospettivo multistituzionale	4568				(10 aa)	Il GPS rappresenta un FP statisticamente significativo (p>0.0001) in termini di SbNED
		2-4 : 781			67	
		5-6 : 2335			62	
		7 : 1034			48	
		≥ 8 : 418			38	
Khuntia D [25] (1987 – 2000) retrospettivo monoistituzionale	1352				(8 aa)	Il GPS ≥ 8 è associato ad una bassa probabilità di SbNED (p>0.0001)
		≤ 6 : 753			62	
		7 : 347			62	
		≥ 8 : 162			45	
Williams SG [26] (1971 – 1990) retrospettivo multistituzionale	1571		(RR)	(RR)		Il valore di GPS è associato alla SA (p<0.001) e alla SC-S (p<0.001)
		5-7	1.15	1.11		
		8-10	1.90	3.27		
Totale pazienti valutati	9690				RR = rischio relativo	

dei risultati ottenuti in gruppi di pazienti omogenei {tab. 6.6. -7} [23,25,33,43], al fine di ottimizzare la scelta ed il timing dello schema terapeutico da utilizzare. La VM sembra avere una più elevata valenza prognostica - (LdP III).

FPCN non-convenzionali

Esistono dati contrastanti in merito alla valenza prognostica di bio-markers differenti da quelli convenzionali. Tra i numerosi indicatori istopatologici correlati con la risposta alla RTE riportati in letteratura, solo per il Ki-67 staining index (SI) è possibile reperire i risultati ottenuti da un numero significativo di pazienti (650 circa). Li R et al [44] riportano una differenza statisticamente significativa in termini di SC-S (p=0.0039) e di ScNED (p=0.0005) a 5 anni, nei pazienti in classe di rischio alta per estensione del T e/o per GPS elevato e con Ki-67 SI > 3,5%. Pollack A et al [45] confermano questi dati ponendo però il valore soglia del Ki-67 SI al 7,1%. Comunque, l'esiguità del campione e la relativa breve durata del follow up non giustificano l'impiego del Ki-67 SI come FP al di fuori di studi clinici controllati.

6.6.3.3. Fattori Prognostici correlati con le caratteristiche tecniche di esecuzione della RTE

Sono rappresentati dal timing di avvio del trattamento radiante, dai volumi di irradiazione e dalla dose totale somministrata al *target* neoplastico.

Tabella 6.6. -6 – RTE: risultati in funzione del PSA e dei suoi derivati

<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>FP iPSA (ng/ml)</i>	<i>SA %</i>	<i>SC-S %</i>	<i>SbNED %</i>		<i>Conclusioni</i>
Kuban DA [38] (1975 – 1992) retrospettivo monoistituzionale	150				5 aa	10 aa	Il valore di iPSA [§] è associato alla SbNED (p<0.0001)
		≤ 4.0			69	59	
		4.1 - 10.0			57	18	
		10.1 - 20.0			56	0	
		> 20.0			20	0	
Fukunaga-Johnston [39] (1987 – 1994) retrospettivo monoistituzionale	639				5 aa		Il valore di iPSA è associato alla SbNED (p<0.0001)
		≤ 4.0 : 74			88		
		4.1 - 10.0 : 185			72		
		10.1 - 20.0: 177			43		
		> 20.0 : 203			30		
Roach M 3 rd [40] (1987 – 1998) retrospettivo monoistituzionale	926		7 aa		7 aa		Il valore di iPSA > 20.0 alla diagnosi è un FP negativo in termini di SA e SbNED (p<0.0001)
		≤ 10.0 : 393	79		90		
		10.1 - 20.0: 256	75		84		
		> 20.0 : 277	64		70		
Williams SG [26] (1971 – 1990) retrospettivo multistituzionale	1571		(RR)	(RR)			Il valore di iPSA è un FP associato alla SA (p<0.001) e alla SC-S (p=0.002)
		> 10.0 – 20.0	1.10	0.98			
		> 20.0 – 40.0	1.32	1.16			
		> 40.0	1.91	1.97			
Totale pazienti valutati	3286	RR = rischio relativo § iPSA= PSA iniziale					

Timing di avvio della RTE

I dati della letteratura non sono dirimenti. Nguyen PL et al [46] hanno rilevato una differenza in termini di SbNED a 5 anni in un campione di 460 pz trattati tra il 1992 ed il 2001, ma solo nel gruppo ad alto rischio (p=0.029). D'altra parte, Perez CA et al [47], dopo un'analisi condotta su più di 1000 pazienti, sostengono che questo gap può essere corretto incrementando la dose totale somministrata oltre la soglia dei 72 Gy - (LdP III).

Volumi di irradiazione

In radioterapia i volumi di irradiazione vengono definiti come:

- **Gross target volume [GTV]**, ovvero la regione anatomica dove esiste un rilievo obbiettivo e/o strumentale di neoplasia. Nel trattamento radiante del carcinoma della prostata il GTV è rappresentato sempre dalla ghiandola prostatica nella sua interezza, e dalle **vesicole seminali (VS)** e/o dai linfonodi pelvici (*otturatori, iliaci esterni e comuni, presacrali*) con evidenza clinica o strumentale di interessamento neoplastico, con o senza conferma istologica
- **Clinical target volume [CTV]**, ovvero la regione anatomica dove esiste una concreta probabilità di estensione sub-clinica della neoplasia. Nel trattamento radiante del carcinoma della prostata il CTV può essere rappresentato dalle VS e/o dai linfonodi pelvici, così come in precedenza indicati, senza evidenza clinica o strumentale di interessamento neoplastico
- **Planning target volume [PTV]**, ovvero la regione anatomica (GTV+CTV) che

Tabella 6.6. -7 – RTE: risultati in funzione delle classi o gruppi di rischio

Autore, periodo di valutazione,	Pz n.	FP	SA %	ScNED %	SbNED %	Conclusioni	
Zagars GK [23] (1987 – 1995) retrospettivo mono-istituzionale	938				6 aa	PSA e GPS elevati sono FP sfavorevoli così come il T3-4	
		T1-2/GPS ≤6/PSA ≤4			94		
		T≤2/GPS≥7/PSA≤4 o PSA 4-10 e GPS≤7			70		
		T≤2/GPS≥8/PSA 4-10 o PSA 10-20 e GPS<8			60		
		T3-4/any GPS/PSA <10			54		
		T3-4/PSA 10-20/GPS <8			43		
		anyT/anyGPS/PSA>20 o GPS≥8-10/PSA 10-20			12		
Roach M 3 rd [43] (1975 – 1992) metanalisi RTOG	2742		10 aa			L'impiego delle classi di rischio permette di identificare i pazienti da sottoporre a trattamento associato (RTE+TO)	
		T≤2/GPS ≤6	58				
		T3/GPS≤6 o T≤2/GPS 7	50				
		T3/GPS7 o T≤2/GPS 8-10 o anyT/GPS 7/ N+	37				
		T3/GPS≥8 o any T/GPS≥8/N+	23				
Kuban DA [33] (1986 – 1995) retrospettivo multi-istituzionale	4568			5 aa	10aa	L'impiego delle classi di rischio riduce ma non annulla le disomogeneità prognostiche	
		T≤2a/GPS≤6/PSA≤10		78	58		
		T2b-c o GPS 7 o PSA 10-20		66	56		
		T≥3 o GPS≥ 8 o PSA> 20		49	46		
Khuntia D [25] (1987 – 2000) retrospettivo mono-istituzionale	1352				8 aa RT + TO	L'impiego delle classi di rischio permette di identificare i pazienti da sottoporre a trattamento associato (RTE+TO)	
		T<3/GPS≤6/PSA≤10			96		97
		T<3 e GPS 7 o PSA 10-20			80		87
		T≥3 o GPS≥ 8 o PSA>20 o T<3/GPS 7/PSA 10-20			60		77
Totale pz valutati	9600	*RT : ERT esclusiva					

riceve la dose prescritta

IL PTV è un volume fisico che include tutti i possibili movimenti del CTV dovuti sia a movimenti fisiologici che alle imprecisioni nel riposizionamento quotidiano del paziente. L'aggiunta al CTV del margine che definisce il PTV può variare da centro a centro e in rapporto alle tecniche di verifica del set-up. La valutazione dell'estensione del GTV e del CTV risultano fondamentali per la formulazione del piano di trattamento radioterapico sia in termini di efficacia terapeutica che di tossicità radioindotta, di conseguenza la letteratura è ricca di lavori finalizzati alla ricerca della ottimizzazione dei volumi di irradiazione. D'altra parte, mentre esiste un consenso unanime nella indicazione al trattamento del GTV, altrettanto non si può dire per quanto riguarda il CTV in quanto, a tutt'oggi, risulta estremamente difficoltoso indagare per via strumentale lo stato di compromissione di VS e linfonodi pelvici. Il ruolo prognostico della linfadenectomia di staging nei pazienti radiotrattati rimane controverso [48,49] - (LdP III). Questa metodica di stadiazione potrebbe essere consigliata in soggetti con malattia clinicamente localizzata (T1c-T2) in classe di rischio basso o intermedio, ma con un volume tumorale > 4,0 cm³ e/o con una percentuale di campioni biotipici positivi > 50%. Infatti, questi pazienti hanno una incidenza di morte CS a cinque anni del 5-9%

vs 1% e dovrebbero essere valutati per un trattamento associato [50-52] - (LdP IV). Una valida alternativa alla stadiazione chirurgica è rappresentata dall'impiego di algoritmi predittivi dello stato di compromissione linfonodale. Infatti, i risultati riferiti ad analisi retrospettive [53] e i dati riferiti allo studio RTOG 9413 [54] sembrano dimostrare che l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici aumenta la sopravvivenza libera da recidiva (biochimica/clinica) nei pazienti con rischio di compromissione linfonodale subclinica > 15%, valutata secondo l'algoritmo predittivo di Mc Roach [55] (LdP II) **{tab.6.6. -8}**

L'impiego di algoritmi predittivi [56,57] può essere inoltre consigliato per identificare il sottogruppo di pazienti in classe di rischio intermedia, che possono essere sottoposti a ERT esclusivamente sulla ghiandola prostatica, con un vantaggio dosimetrico significativo ($p > 0.001$) in termini di irradiazione del retto (LdP III).

Dose totale al target neoplastico.

La ERT a dosi convenzionali (≤ 70 Gy) può garantire indici di SbNED del 20 – 85% e di SC-S del 75 – 95% a 5 anni. Esiste una franca evidenza per sostenere che i trattamenti svolti a dosi elevate (> 72 Gy) inducano un effettivo incremento, in termini di SbNED e ScNED [58-68] **{tab.6.6. -9}** (LdP I). Il vantaggio terapeutico sembra essere più evidente per i pazienti inclusi con fattori prognostici sfavorevoli (LdP II). I dati riferiti a studi di dose escalation e ad analisi retrospettive di casistiche anche numerose, hanno evidenziato un impatto favorevole in termini di SA (LdP III), che non è stato per il momento confermato da risultati di studi randomizzati.

6.6.3.4. Ruolo delle tecniche e dei frazionamenti non convenzionali

L'utilizzo di tecniche non convenzionali come la **Radioterapia ad Intensità Modulata del fascio (IMRT)** associata con un frazionamento alterato della dose

Tabella 6.6. -8 – RTE: risultati in funzione della irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici

Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio	Pz n.	Pz con rischio N+ $\geq 15\%$	SA %	SbNED %	SLP %	Conclusioni
Seaward SA [53] (1987 – 1995) retrospettivo mono-istituzionale	240	RTE+TO NA/AD 32% pz				L'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici incrementa la SLP ($p = 0.03$)
		RTE solo loggia: 110 pz			23	
		RTE loggia + pelvi : 130 pz			35	
Lawton CA [54] (1995 – 1999) RTOG 9413	1279	RTE+TO NA/AD 100% pz RTE solo loggia: 641 pz RTE loggia+pelvi: 638 pz				L'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici associata a TO NA incrementa la SLP a 7 anni ($p = 0.065$) ma non la SA ($p = 0,9629$)
Totale pazienti valutati	1519	SLP = sopravvivenza libera da progressione (biochimica/clinica)				

Tabella 6.6-9 – RTE: risultati in funzione della dose

<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>Dose e classi di rischio</i>	<i>SbNED %</i>	<i>ScNED %</i>
Zietman AL [58] (1977 – 1991) retrospettivo monoistituzionale	1054	≤ 70 Gy		10 aa
		T1-2		40
		T3-4		18
Zagars GK [23] (1987 – 1995) retrospettivo monoistituzionale	938	≤ 70 Gy	6 aa	6 aa
		T1-2	63	95
		T3-4	27	88
		GPS < 7		
		GPS ≥ 7		
Shipley WU [59] (1988 – 1995) retrospettivo multistituzionale	1765	≤ 70 Gy		
		T≤2/PSA<9,2	81	
		T≤2/PSA9,2 19,2	69	
		T≤2/PSA>19,2/GPS≤6	47	
Roach M 3 rd [31] (1975 – 1992) Metanalisi RTOG	1557	< 70 Gy (68%)		
		≥ 70 Gy (32%)		
Zelevsky MJ [60](1988 – 1997) retrospettivo monoistituzionale	530	64.8 – 70.2 Gy		
		rischio basso	85	
		rischio intermedio	54	
		rischio alto	22	
		75.6 – 81.0 Gy		
		rischio basso	95	
Lyons JA [61] (1986 – 1999) retrospettivo monoistituzionale	738	< 72 Gy	8 aa	
		T≤2 e GPS≤6 e PSA≤10	81	
		T>2 o GPS>6 o PSA > 10	41	
		≥ 72 Gy		
		T≤2 e GPS≤6 e PSA≤10	98	
		T>2 o GPS>6 o PSA > 10	75	
Kupelian PA [62] (1986 – 1999) retrospettivo mono-istituzionale	260	T≤2 e GPS≤6 e PSA≤10	8 aa	
		< 72 Gy	77	
		≥ 72 Gy	95	
Jacob R [63] (1989 – 1997) retrospettivo mono-istituzionale	835		8 aa	8 aa
		< 76 Gy	62	92
		≥ 76 Gy	71	94
Simon Z [64] (1987 - 2000) retrospettivo multi-istituzionale	1473	T≤2 e GPS≤6 e PSA<10 T≤2 e GPS=7 0 PSA10-20 T>2 o GPS>7 o PSA>20		
Pollack A [65] (1993 – 1998) randomizzato monoistituzionale	301	70 Gy	(6 aa)	(6 aa)
		PSA ≤ 10	75	88
		PSA > 10	43	
		78 Gy		
		PSA ≤ 10	75	98
Zietman AL [66] (1996 – 1999) randomizzato multistituzionale	392	PSA > 10	62	
		(fotoni + protoni)		
		70.2 Gy	61,4	
Peeters ST [67] (1997 – 2003) Dutch trial	664	79.2 Gy	80,4	
		68 Gy	54	76
		78 Gy	64	76
Dearnaley DP [68] (1998 – 2002) MRC RT01	843	(TO neoadiuvante-concomitante)	(HR0.67)	
		64 Gy	60	
		74 Gy	71	
Totale pazienti valutati	11.350			

Tabella 6.6.-9 – RTE: risultati in funzione della dose

<i>Recidive locali%</i>	<i>SA%</i>	<i>Conclusioni</i>
		Dosi \leq 70 Gy non garantiscono il controllo della malattia a lungo termine in più della metà dei pz irradiati
6 aa	7 aa	La dose non è un FP significativo in termini di SA
21		
38		
	84	
	65	Dosi \leq 70 Gy non sono sufficienti per garantire il controllo della malattia a lungo termine nei pz con FP sfavorevoli
		Non si rileva differenza in termini di SA a 10 anni tra i due gruppi (RR 0.937)
		Differenza statisticamente significativa in termini di SbNED ($p=0.05$) per i pz in classe di rischio intermedio/alto che hanno ricevuto una dose \geq 75 Gy
		Differenza statisticamente significativa in termini di SbNED sia per i pz in classe di rischio basso ($p=0.023$) sia per quelli con rischio intermedio/alto ($p<0.001$)
		Differenza statisticamente significativa in termini di SbNED anche per i pz in classe di rischio basso ($p<0.01$)
	8 aa	Differenza statisticamente significativa in termini di ScNED ($p=0.05$) e di SA ($p=0.013$)
	68	
	78	
		Nei pz a rischio intermedio, l'incremento di dose pari ad 1 Gy riduce dell'8% il rischio di recidiva biochimica ($p<0.005$)
		Differenza statisticamente significativa in termini di SbNED ($p=0.012$) e ScNED ($p=0.056$) in funzione della dose somministrata ma solo nei pz con PSA > 10
47,6		L'incremento di dose riduce il RR di recidiva biochimica del 44.7%, e non è correlato alla classe di rischio
67,2		
		L'incremento di dose induce un significativo aumento in termini di SbNED ($p=02$) a 5 aa
(FfLP)		L'incremento di dose induce un significativo aumento in termini di bPFS ($p=0007$) a 5 aa in tutte le classi di rischio
94		
96		

FfLP= libero da progressione locale, RR = rischio relativo

quale l'**ipofrazionamento (SCIM-RT)** che si traduce in una ridotta durata complessiva del trattamento. I dati della letteratura {tab.6.6. -10} riferiscono risultati comparabili a quanto riportato per dosi equivalenti radiobiologicamente (RBE) > 70 di RTE in termini di outcome biochimico e clinico [69-73] - (LdP III). Le evidenze sono più controverse nel caso di schemi di ipofrazionamento della dose compatibili con RBE ≤70 Gy - (LdP III). Il profilo di tossicità acuta tra i due schemi di frazionamento della dose è sostanzialmente sovrapponibile [71,74] così come l'incidenza e la modalità di manifestazione delle sequele - (LdP III) ed i risultati inerenti la QoL [75]. La SCIM-RT rappresenta pertanto una promettente alternativa alla 3D-CRT, ma dovrebbe per il momento essere considerata solo all'interno di studi clinici controllati. L'impiego di un frazionamento convenzionale della dose e di tecniche non convenzionali (IMRT, IGRT- RT guidata dalle immagini) consente l'effettuazione di programmi di dose-escalation, con un limitato rischio di tossicità tardiva, specie rettale, anche per dosi di circa 80 Gy - (LdP III) ma l'utilità clinica dell'utilizzo routinario di tali tecniche resta da definire [76,77]. Le limitate esperienze di iperfrazionamento della dose [78] e di utilizzo di energie non convenzionali come ioni di carbonio o protoni [79,80] non consentono un corretto e definitivo giudizio - (LdP III).

6.6.4. Associazioni con la RTE

Dalla seconda metà degli anni '70, la TO viene spesso associata alla RTE nella cura dei pazienti con ca.P. Recentemente, la **chemioterapia (CT)** è stata aggiunta, con modalità e *timing* di somministrazione differenti.

6.6.4.1. RTE + Terapia Ormonale

L'analisi della letteratura, di cui sono riassunti nella {tabella 6.6. -11} i principali lavori, consente di affermare che:

- non è possibile dimostrare che la TO abbia un effetto radiosensibilizzante - (LdP IV). Granfors T et al [81] hanno osservato un incremento dell'apoptosi nei ratti castrati irradiati a dosi di 20-25 Gy. Kaminski JM et al [82] hanno ipotizzato un effetto additivo indotto della terapia ormonale quando viene attivata prima dell'avvio della ERT ma dati successivi, riferiti da Pollack A et al [83] non hanno confermato questa ipotesi;
- esiste evidenza clinica che la associazione ERT + TO, rispetto alla sola RT, incrementi l'outcome clinico in una quota significativa di pazienti [42,84-98]- (LdP III)
- i pazienti in classe di rischio intermedio/alto sottoposti a TO neoadiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S [88-90] - (LdP I)
- non vi è evidenza che l'incremento della durata della TO neoadiuvante (> 3 mesi) aumenti l'efficacia della associazione - (LdP II), infatti Crook J et al [91] non hanno rilevato un incremento significativo di SbNED a cinque anni (p=0.36) in 378 pz randomizzati per ricevere 3 vs 8 mesi di terapia ormonale prima di avviare la RTE.

Tabella 6.6. -10 – RTE: risultati in funzione del frazionamento della dose

<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>Schema di frazionamento e caratteristiche del campione</i>	<i>SA %</i>	<i>SC-S %</i>	<i>SbNED %</i>	<i>Conclusioni</i>
Kupelian PA [69] (non indicato) retrospettivo mono-istituzionale	100	2,5 Gy x 28 frazioni			5 aa	Nessuna differenza in termini di SbNED rispetto ai pz trattati con frazionamento convenzionale (2 Gy/die) alla dose di 78 Gy
		rischio basso			97	
		intermedio			88	
		alto			70	
Livsey JE [70] (1995 – 1998) retrospettivo mono-istituzionale	705	3,16 Gy x 16 frazioni			5 aa	Risultati accettabili solo nei pz in classe di rischio bassa. Dose totale non adeguata per i pz in classe di rischio intermedio ed alto
		rischio basso (181 pz)			82	
		intermedio(247 pz)			56	
		alto (277 pz)			39	
Yeoh EE [71] (1996 – 1999) randomizzato mono-istituzionale	120				4 aa	Nessuna differenza rispetto ai pz trattati con frazionamento convenzionale, per quanto le dosi totali risultino inadeguate
		2,75 Gy x 20 frazioni			86,2	
		2,0 Gy x 32 frazioni			85,0	
Lukka H [72] (1995 – 1998) randomizzato multi-istituzionale	936		5 aa		5 aa	Nessuna differenza rispetto ai pz trattati con frazionamento convenzionale, per quanto le dosi totali risultino inadeguate
		2,6Gy x 20 frazioni	87,6		57,7	
		2,0 Gy x 33 frazioni	85,2		62,3	
Higgins GS [73] (1996 – 2001) retrospettivo mono-istituzionale	301	2,6Gy x 20 frazioni			5 aa	Dose totale non adeguata per i pz in classe di rischio intermedio ed alto
		associato a TO neoadiuvante			83,2	
Valdagni R [78] (1993 – 2003) retrospettivo mono-istituzionale	330				5 aa	Vantaggio terapeutico (p=0.15) con iperfrazionamento nei pazienti trattati con RTE esclusiva
		1,2 x 2/die x 35/41 frazioni			82,6	
		2,0 Gy x 35/38 frazioni			70,0	
Totale pazienti valutati	2492					

- i pazienti in classe di rischio intermedio/alto sottoposti a TO adiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA - (LdP I) [92-95]. Al contrario, non esistono dati univoci in merito alla durata ottimale della TO adiuvante; una recente analisi di una coorte di pazienti ad alto rischio derivante da tre studi randomizzati non ha evidenziato un sicuro vantaggio da una più lunga terapia (6 mesi vs 36 mesi)[96].Comunque, in tale sottogruppo di pazienti, nei principali studi multicentrici in cui la TO è stata utilizzata la sua durata non è mai stata < 2 anni [93-95] (LdP III)
- i pazienti in classe di rischio alto e molto alto sottoposti a TO neoadiuvante/adiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA rispetto a quelli trattati solo con ERT o ERT+TO neoadiuvante [97,98] - (LdP II)
- non è possibile stabilire quale tipo di TO sia da considerarsi ottimale nella associazione con la ERT [85-100](LdP III-IV); lo studio EPC ha mostrato un significativo beneficio della bicalutamide 150 nell'alto rischio, così come gli studi EORTC (Bolla) e RTOG (%-31 (Pilepich) lo hanno dimostrato per gli analoghi

Tabella 6.6. -11 – RTE e TO: risultati

Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio	Pz n.	Schema di associazione e caratteristiche del campione	SA %	
Roach M 3 rd [42] (1975 – 1992) metanalisi RTOG	2742		8 aa	
		T3/GPS≤6 o T≤2/GPS 7	RTE	+TO
		T3/GPS7 o T≤2/GPS 8-10 o anyT/GPS 7/ N+	61	62
		T3/GPS 8-10 o anyT/GPS 8-10/ N+	45	61
Jani AB [84]metanalisi	3657	RTE + TO (≤ 6 mesi) RTE + TO (> 6 mesi)		
Granfors T [85] (1986 – 1991) randomizzato mono-istituzionale	91	T2/T4 pN0/1	15 aa	
		RT esclusiva (46 pz)	13	
		RT + orchietomia (45 pz)	24	
Zagars GK [86] (1987 – 1996) retrospettivo MDA	344	T3 Nx/0 M0	7 aa	
		RTE esclusiva (260 pz)	76	
		RTE + TO (84 pz)	80	
Berthelet E [87](1994 – 2000)retrospettivo mono-istituzionale	307	PSA > 20 ng/ml	5 aa	
		RTE + TO (< 12 mesi)	75,0	
		RTE + TO (≥ 12 mesi)	87,5	
D'Amico AV [88] (1989 – 1999) retrospettivo BWH	1586	RTE esclusiva (276 pz)		
		rischio basso		
		intermedio		
		alto		
		RTE + TO n.a. (1310 pz)		
		rischio basso		
		intermedio		
		alto		
D'Amico AV [89](1995 – 2001)BWH	206		5 aa	
		RT esclusiva (104 pz)	78	
		RT + TO na (102 pz)	88	
Denham JW [90](1996 – 2000) TROG	802	T2b/T4		
		RT esclusiva (270 pz)		
		RT+TO n.a. [3 m] (265 pz)		
		RT+TO n.a. [5 m] (267 pz)		
Crook J [91](1995 – 2001)randomizzato multi-istituzionale	361	T1c/T4	5 aa	
		RT+TO n.a. 3 m (177 pz)	85	
		RT+TO n.a. 8 m (184 pz)	88	
Zeliadt SB [92] (1991 – 2001)retrospettivo SEER database	31643	RTE e/o BRT T1-2 RT esclusiva (22954 pz) RT + TO adiuv (5142 pz) T3-4 RT esclusiva (2707 pz) RT + TO adiuv (840 pz)		

CONTINUA ALLE PAGINE SUCCESSIVE

Tabella 6.6. -11 – RTE e TO: risultati

SC-S %		SbNED %	Conclusioni
8 aa			L'associazione incrementa la sopravvivenza dei pazienti in classe di rischio intermedio/alto (p=0.0004)
RTE	+TO		
83	89		
70	88		
42	69		
			L'associazione (≤ 6 mesi) è indicata solo in pz selezionati in classe di rischio bassa
15 aa			L'associazione con orchietomia incrementa la SC-S soprattutto nei pazienti pN+ (p=0.005)
43			
64			
		7 aa	L'associazione incrementa la SbNED (p=0.001) ma non la SA (p=0.231) nei pz T3
		33	
		78	
5 aa		5 aa	L'associazione (> 12 mesi) incrementa gli indici di efficacia terapeutica nei pz in classe di rischio alto (p=0.0001)
82,0		37,0	
94,0		62,5	
		5 aa	L'associazione con TO n.a. riduce da 2 a 5 volte il rischio di recidiva biochimica nei pazienti in classe di rischio intermedia ed alta. Nessun vantaggio per i pazienti in classe di rischio bassa (RR 0.5)
		84	
		62	
		43	
		92	
		88	
		68	
		5 aa	Pz sottoposti a RT + TO n.a. (6 mesi) hanno un incremento in termini di SA (p=0.04) e SbNED (p=0.002)
		57	
		82	
5 aa		5 aa	L'associazione con TO n.a incrementa la SC-S (HR 0.56 – p=0.04) e la SbNED (HR 0.58 – p<0.0001)
91		38	
92		52	
94		56	
		5 aa	La durata della TO non incrementa la SbNED (p=0.88)
		61	
		62	
			I pz T1/2 sottoposti a TO adiuv non hanno di un incremento di SA a 8 anni (HR 0,93) I pz T3/4 sottoposti a TO adiuv hanno un incremento di SA a 8 anni (HR 0,73)

(CONTINUA DALLE PAGINE PRECEDENTI) Tabella 6.6. -11 – RTE e TO: risultati

Bolla M [93](1987 – 1995)EORTC 22911	369	classe di rischio alto e molto alto	5 aa	
		RT esclusiva (190 pz)	62	
		RT + TO adiuiv (179 pz)	78	
Pilepich MV [94] (1987 – 1992) RTOG 85-31	945	T3 e/o N+	10 aa	
		RT esclusiva (468 pz)	39	
		RT + TO adiuiv (477 pz)	49	
Tyrrell CJ [95](non indicato)randomizzato multi-istituzionale	1370	T1/T4 NX/2 M0 RT esclusiva (699 pz) RT + TO adiuiv (671 pz)		
D'Amico AV [96] (1987 - 2000) retrospettivo multicentrico	331	T3-4 e/o GPS >7 , N0	5 aa	
		RT + TO 6 ms (136 pz)	83	
		RT + TO 3 aa (175 pz)	78	
Hanks GE [97] (1992 – 1995) RTOG 92-02	1514	T2c/T4 N0 M0	5 aa	
		RT + TO na (761 pz)	78,5	
		RT + TO na/adiuiv (753 pz)	80,0	
Laverdiere J [98] (1990 – 1999)	457	T2/T3		
		<u>L-101</u> RT esclusiva (43 pz) RT + TO na (63 pz) RT + TO na/adiuiv (55 pz)		
		<u>L-200</u> RT + TO na (148 pz) RT + TO na/adiuiv (148 pz)		
Totale pazienti valutati	46725	n.a. = neoadiuvante		

LHRH; ad oggi nell'associazione a lungo termine della TO, non è possibile stabilirne il tipo ottimale (LHRH o antiandrogeno non steroideo).

- l'incremento del PSA in corso di TO neoadiuvante è da considerarsi come un FP sfavorevole in quanto riduce in modo statisticamente significativo ($p < 0.03$) SbNED, ScNED e SA [101] - (LdP III).

6.6.4.2. RTE + Chemioterapia (CT)

Attualmente non sono disponibili dati che permettano di affermare che l'associazione della CT con la ERT possa migliorare i risultati clinici, anche in gruppi molto selezionati di pazienti in classe di rischio alta e molto alta, sia che venga utilizzata in modalità neoadiuvante/concomitante che adiuivante, con o senza l'impiego della TO {tab.6.6. -12} - (LdP IV) [102-106]. D'altra parte, i dati riportati dalla letteratura si riferiscono ad un esiguo campione di pazienti e quindi l'impiego di questo tipo di associazione dovrebbe essere limitato nell'ambito di studi clinici.

Tabella 6.6. -11– RTE e TO: risultati

	5 aa	5 aa		L'associazione con TO adiuiv incrementa la SA (p=0.0002), la SbNED (p<0.0001) e la SC-S (p=0.0001) nei pz ad elevato rischio di ripresa di malattia
	79	45		
	94	76		
	10 aa			L'associazione con TO adiuiv incrementa la SA (p=0.002) e la SC-S (p=0.0052) nei localmente avanzati
	78			
	84			
				L'associazione con TO adiuiv riduce del 42% (p=0.003) il rischio di recidiva biochimica nei pazienti localmente avanzati
				La durata della TO non modifica la sopravvivenza (age-adjusted) nei pz in classe di rischio alta (p=0.8)
	5 aa			L'associazione con TO n.a./adiuiv incrementa la SC-S (p=0.003) ma non la SA (p=0.73) nei localmente avanzati
	91,2			
	94,6			
		4 aa	7 aa	L'associazione con TO incrementa la SbNED (p=0.009) La TO na/adiuiv incrementa la SbNED nei pazienti in classe di rischio alta (p=0.0001)
			42	
			66	
			69	
		70		
		70		

RR= rischio relativo HR = hazard ratio

6.6.5. Tossicità della RTE

La RTE comporta l'erogazione di una dose elevata a livello di retto, vescica, uretra e bulbo. Una serie di parametri clinico/dosimetrici e tecnici influiscono, in modo differente e con diversa evidenza, sull'insorgenza ed intensità dei sintomi.

6.6.5.1 Tossicità al distretto gastroenterico (GE)

L'analisi della letteratura, i cui principali lavori sono riassunti nella **tabella 6.6.-13**, consente di affermare che:

- l'impiego della Radioterapia Conformazionale (CRT) ha dimostrato che, a parità di dose, riduce la tossicità acuta intestinale e le sequele rettali ma non quelle anali, se confrontata con tecnica convenzionale – (LdP I) [107-109]
- utilizzando la CRT l'incidenza della tossicità acuta GE rimane limitata (grado >2 in <5% dei pazienti) [109] anche con dosi ben superiori a 70 Gy – (LdP III) [110-

- l'incremento della dose di per sè non correla significativamente con il rischio di tossicità GE acuta di grado ≥ 2 – (LdP II) [110-118] ma potrebbe aumentare il rischio di sequele di grado ≥ 2 (LdP II-IV), [110,116-122]
- le sequele GE sono influenzate da alcuni fattori paziente-relati: diabete mellito – (LdP III)[110,120,121] pregressa chirurgia addominale e presenza di sintomatologia prima di avviare la RTE – (LdP II) [121]. Inoltre, in questi casi, vi è documentata relazione tra tossicità acuta e sequele – (LdP II) [120,122,123]
- l'insorgenza delle sequele rettali avviene nella stragrande maggioranza dei casi entro 36 mesi dal termine della RT, con una mediana di 12-28 mesi, più tardiva per la tossicità di grado 3 – (LdP III)
- l'analisi della distribuzione della dose a livello della regione ano-rettale ricavabile dall'istogramma dose-volume (DVH), trova correlazioni sia con la tossicità acuta – (LdP IV) [124-126] che con le sequele, in special modo per quanto riguarda il sanguinamento – (LdP III) [127-134] e l'incontinenza fecale – (LdP III) [135]. Questo documenta l'importanza predittiva della modalità spaziale di distribuzione della dose – (LdP III) [128,129,135] ed il suo ruolo nell'effetto dose-volume non solo delle alte dosi ma anche delle dosi intermedie ricevute da frazioni di parete e/o volume rettale, validando l'impiego di dose-constraints per la riduzione della tossicità e fornendo importanti informazioni per la costruzione di modelli

Tabella 6.6. -12 – RTE e CT: risultati

<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>Schema di associazione e caratteristiche del campione</i>	<i>SA %</i>	<i>SC-S %</i>	<i>Sc/SbNED %</i>	<i>Conclusioni</i>
Ben-Josef E [102] (1996 – 1999) Studio di fase I-II	18	classe di rischio alta e molto alta	3 aa		3 aa	L'associazione con naCT induce un incremento della tossicità acuta di grado ≥ 2 , ma sembra aumentare il controllo locale (> 70%)
		RT + naCT [E+VP16]	88		73	
Oh WK [103] (1997 – 1998) Studio di fase I-II	7	classe di rischio alta e molto alta				L'associazione con naCT aumenta la tossicità acuta di grado ≥ 2 (> 50%) senza indurre nessun vantaggio terapeutico significativo
		RT + NAAD + naCT [Doxil]				
Ryan CJ [104] (1996 – 1998) Studio di fase I-II	23	classe di rischio alta e molto alta			5 aa	L'associazione con naCT non sembra incrementare la tossicità tardiva, ma non è possibile quantificare il vantaggio terapeutico
		RT + naCT [E+V]			34	
Kumar P [105] (2000 – 2002) Studio di fase I	22	classe di rischio alta e molto alta				L'associazione con Docetaxel a dosi di 20 mg/mq induce un grado di tossicità acuta non superiore al 40%
		RT + naCT [Docetaxel]				
Swanson GP [106] (1991 – 1993) SWOG 90-24	30	T3/T4 N0 M0			5 aa	L'associazione con 5-FU non incrementa la probabilità di controllo locale nei localmente avanzati
		RT + conCT [5FU]			14	
Totale pazienti valutati	100	na = neoadiuvante con = concomitante NAAD = neoadjuvant androgen deprivation E = estramustina fosfato V = vinblastina VP16 = vepeside 5FU = fluorouracile				

- radiobiologici della stima del danno – (LdP II) [121]– (LdP III) [136-138]
- la terapia ormonale è fattore predittivo indipendente di riduzione della tossicità rettale acuta - (LdP III) [118,139] ma non è ancora chiaro qual è il suo reale impatto sull'insorgenza di sequele – (LdP III)[96,118,140,141]. Nel caso di terapia di associazione, la RT dovrebbe essere avviata non prima di due mesi dall'inizio della TO
- non vi è evidenza di reale efficacia della profilassi del danno rettale {tabella 6.6.-14} acuto - (LdP II) [126,142-146] o tardivo – (LdP II) [147] e, addirittura, la mesalazina topica risulterebbe controindicata – (LdP II) [148]
- nei pochi casi che richiedono un trattamento locale della proctite attinica, l'utilizzo di terapia endoscopica con Argon-laser risulta efficace – (LdP IV) [149,150] così come la terapia iperbarica – (LdP IV) [151].

6.6.5.2. Tossicità al distretto genitourinario (GU)

L'analisi della letteratura, i cui principali lavori sono riassunti nella **{tabella 6.6.-15}**, consente di affermare che:

- la tossicità acuta GU risulta influenzata negativamente dalla TO – (LdP II-III) [111-115,118] , dalla presenza di sintomi GU ma non dalla TURP – (LdP II) [118] oltre che dall'effetto dose-volume riferito alla vescica – (LdP III) [127]; con dosi convenzionali la 3D-CRT non è in grado di ridurre l'incidenza di tossicità acuta (LdP III) [107-108]
- la tossicità acuta GU risente positivamente della terapia con alfa 1-litici – (LdP III) [154] ma non dell'impiego di ibuprofene – (LdP II) [155]
- la tossicità tardiva GU è poco condizionata dalla dose – (LdP II-III) [110,111-118], ma è correlata alla sintomatologia al distretto GU eventualmente presente all'avvio della RT – (LdP II) [118], alla associazione con TO – (LdP II) [118] e alla pregressa esecuzione di TURP – (LdP II) [110,118] che risulta in grado di condizionare sequele di grado 3 – (LdP IV) [110-156] o di incontinenza – (LdP IV) [157] . Pertanto, è utile far intercorrere un periodo di almeno 60 giorni tra l'effettuazione della procedura disostruttiva e l'attivazione del trattamento radiante (LdP IV) [154,156,157]
- nel caso di cistite emorragica la terapia iperbarica risulta efficace – (LdP IV) [151,158].

6.6.5.3. Disfunzione erettile (DE)

L'analisi della letteratura, i cui principali lavori sono riassunti nella **{tabella 6.6.-16}**, consente di affermare che:

- l'incidenza della DE nei pazienti sottoposti a RTE è riportata tra 30% e 86% - (LdP II-IV)[159-163]; in uno studio prospettico olandese di dose-escalation, 2/3 dei pazienti potenti prima della radioterapia la mantiene a 3 anni dal trattamento – (LdP III) [159]
- l'eziologia della DE indotta da RTE è prevalentemente vasculogenica - (LdP III) [164]
- la probabilità di mantenere la funzione erettile dopo RTE è ritenuta superiore a

Tabella 6.6. -13 – RTE tossicità al distretto GE

<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>caratteristiche ed obbiettivi dello studio</i>	<i>tossicità acuta ≥ G2* %</i>	<i>tossicità tardiva ≥ G2 %</i>	
Koper PC [107,108] (1994 – 1996) randomizzato mono-istituzionale	266	conv RT vs 3D-CRT (66 Gy)		2 aa	
		conv RT (134 pz)	32	10	
		3D-CRT (129 pz)	19	7	
Dearnaley DP [109] (1988 – 1995) randomizzato mono-istituzionale	225	convRT vs 3D-CRT (64 Gy)		5 aa	
		conv RT (111 pz)		18	
		3D-CRT (114 pz)		8	
Zelevsky MJ [110] (1988 – 1995) retrospettivo mono-istituzionale	743			5 aa	
		64,8 – 70,2 Gy (362 pz)		7	
		75,6 – 81,0 Gy (381 pz)		16	
Ryu JK, Michalski JM [111-115] (1994 – 2000) RTOG 94-06	566			2 aa	
		68 Gy (91 pz)		7,0	
		74 Gy (256 pz)	22,0	9,3	
		78 Gy (219 pz)	21,4	21,1	
Dearnaley DP [116] (1993 – 1996) randomizzato multicentrico	843	64 Gy (421 pz)	33		
		74 Gy (422 pz)	39		
Storey MR [117] (1993 – 1996) randomizzato monoistituzionale	189			3 aa	
		70 Gy (98 pz)		14,2	
		78 Gy (91 pz)		17,5	
Peeters S [118,121] Heemsbergen WD [122] (1997 – 2003) randomizzato multistituzionale	653			3 aa	
		68 Gy (319 pz)	47	23,2	
		78 Gy (324 pz)	51	29,7	
Skwarchuk MW [119] (1988 – 1995) retrospettivo multistituzionale	743	fattori predittivi di tossicità radioindotta ≤ 70,2 Gy (362 pz) ≥ 75,6 Gy (381 pz)			
Herold DM [120] (1989 – 1996) retrospettivo mono-istituzionale	944	fattori predittivi di tossicità radioindotta		5 aa	
		pz diabetici (n.121)		17	
		pz non diabetici (n.823)		28	
Liu M [140] (1994 – 2000) retrospettivo mono-istituzionale	1192	fattori predittivi di tossicità radioindotta		5 aa	
			G2	G3	
			12	2,7	
Vavassori V [126] (2002 – 2004) prospettico multi-istituzionale	1123	fattori predittivi di tossicità radioindotta			
Totale pazienti valutati	7487			* criteri RTOG/EORTC	

quella dopo PR, anche nerve sparing, ma inferiore a quella dopo BRT - (LdP III) [165,166] ma manca uno standard per la metodologia della valutazione e per il tempo del rilevamento

- la comparsa di DE è correlata alla dose totale – (LdP III) [110] ,alla tecnica impiegata - (LdP III) [160,167] alla durata del follow up [163] ed in modo controverso alla dose al bulbo - (LdP IV)[168,169]
- l'associazione con la TO peggiora funzione e comportamento sessuale - (LdP IV) [110,170], ma non pregiudica il recupero della funzione erettile se TO ha durata

Tabella 6.6. -13 – RTE tossicità al distretto GE

<i>Conclusioni</i>	
	La 3D-CRT riduce l'incidenza di tossicità acuta ($p = 0.02$) La 3D-CRT riduce l'incidenza di tossicità tardiva a dosi convenzionali (< 70 Gy).Esiste correlazione tra tossicità acuta e tardiva ($p= 0.0008$)
	La 3D-CRT riduce l'incidenza di tossicità tardiva ($p = 0.002$) a dosi convenzionali (< 70 Gy)
	L'incremento di dose (> 75 Gy) non aumenta l'incidenza di tossicità acuta G3 ($<1\%$) ma aumenta l'incidenza di tossicità tardiva ($p< 0.001$). Esiste correlazione tra tossicità e diabete ($p=0.01$) Esiste correlazione tra tossicità acuta e tardiva ($p=0.009$)
	L'incremento di dose totale aumenta l'incidenza di tossicità tardiva $G \leq 2$ ma non quella $G \geq 3$.
	L'incremento di dose totale non aumenta significativamente l'incidenza di tossicità acuta; a 6 mesi incidenza maggiore di effetti collaterali potenzialmente seri nel braccio con dose più alta
	L'incremento di dose totale non aumenta l'incidenza di tossicità acuta ($p > 0.6$) e non aumenta il RR di sviluppare tossicità tardiva ($p=0.4$)
	L'incremento di dose totale non aumenta l'incidenza di tossicità acuta ($p=0.5$) e non aumenta il RR di sviluppare tossicità tardiva ($p=0.3$) salvo che per i pazienti con proctorragia G3 ($p=0.007$) L'associazione con TO è un fattore protettivo di tossicità acuta ($p<0.001$) La presenza di sintomatologia proctologica pre-ERT è correlata con la tossicità acuta ($p=0.04$) e tardiva ($p=0.01$) La pregressa chirurgia addominale raddoppia il rischio di sviluppare deficit sfinteriale anale Esiste correlazione tra tossicità acuta e tardiva ($p\leq 0.01$)
	La tossicità tardiva risulta correlata all'età del paziente ($p<0.01$), alla dose massima al retto ($p<0.01$), al volume di retto compreso nell'isodose 50% ($p<0.01$) ed alla associazione con diabete ($p<0.01$)
	Aumento di tossicità tardiva ($p=0.011$) nei pazienti diabetici
	La presenza di sintomatologia proctologica pre-ERT è correlata con la tossicità tardiva ($p=0.001$) la tossicità acuta è correlata con la tossicità tardiva ($p=0.001$) L'associazione con TO è un fattore protettivo di tossicità tardiva ($p=0.0002$)
	La dose media al retto è direttamente correlata alla comparsa di tossicità $\geq G2$ ($p=0.0004$) L'uso di farmaci anticoagulanti/antiaggreganti e la TO sono da considerarsi fattori protettivi ($p=0.02$) ($p=0.04$) L'incidenza di diarrea è incrementata nei pazienti diabetici ($p=0.0001$)

convRT = ERT convenzionale

RR= rischio relativo

inferiore a 6 mesi - (LdP IV)[171]

- la DE migliora con l'utilizzo di taladafil- (LdP II)[172] e di sildenafil - (LdP II) [173].

La RTE comporta inoltre la somministrazione di basse dosi, ma biologicamente significative, su ampi volumi del distretto addomino/pelvico potenzialmente in grado di indurre effetti iatrogeni. D'altra parte, anche se i dati della letteratura non sembrano essere dirimenti emerge che:

- la RTE non appare indurre un rischio aumentato di secondo tumore rispetto alla presenza di neoplasia prostatica in sé trattata altrimenti, neppure nei pazienti più

Tabella 6.6. -14 – RTE tossicità al distretto GE – prevenzione del danno radioindotto

Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio	Pz n.	caratteristiche ed obiettivi dello studio	Conclusioni
O'Brien PC [123] (1995 – 1996) randomizzato mono-istituzionale	86	prevenzione della proctite radioindotta con sucralfato topico	L'uso di sucralfato in funzione profilattica non riduce il rischio di sanguinamento tardivo (p=0.31)
Khan AM [142] (1997 – 1998) randomizzato mono- istituzionale	16	prevenzione della proctite acuta con misoprostol	L'uso di misoprostol in funzione profilattica riduce l'intensità della sintomatologia proctitica (p<0.05)
Kneebone A [143,147] (1995 – 1997) randomizzato mono. istituzionale	338	prevenzione della proctite radioindotta con sucralfato per os	L'uso di sucralfato in funzione profilattica non modifica l'incidenza di tossicità acuta (p=0.88) e tardiva (p=0.23)
Hille A [145] (2003 – 2004) randomizzato mono.istituzionale	100	prevenzione della proctite acuta con misoprostol	L'uso di misoprostol in funzione profilattica non riduce l'incidenza e l'intensità della tossicità acuta ma sembra aumentare il rischio di sanguinamento (p=0.03)
Kouloulias VE [146] (2002 – 2003) randomizzato multi. istituzionale	53	prevenzione della proctite acuta con amifostina	L'uso di amifostina in funzione profilattica riduce l'incidenza di tossicità acuta (p=0.04)
Sanguineti G [148] (1999 – 2001) randomizzato mono-istituzionale	134	prevenzione della proctite acuta con sucralfato (63 pz) idrocortisone (63 pz) mesalazina (8 pz)	L'uso di mesalazina per via topica è controindicato durante la ERT (p=0.03) Non esiste differenza di efficacia terapeutica nella prevenzione della proctite acuta tra il sucralfato e l'idrocortisone (p=0.2)
Totale pazienti valutati	727	* criteri RTOG/EORTC	

Tabella 6.6. -15 – RTE tossicità al distretto GU

Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio	Pz n.	caratteristiche ed obiettivi dello studio	tossicità acuta ≥G2*%	tossicità tardiva ≥G2%	Conclusioni
Koper PC [107,108] (1994 – 1996) randomizzato mono-istituzionale	266	confronto di tecniche convRT vs 3D-CRT (66 Gy)		2 aa	A dosi convenzionali (< 70 Gy), la 3D-CRT non riduce l'incidenza di tossicità acuta né di tossicità tardiva (p= 0.84) anche se permette un risparmio significativo (p<0.0001) dei volumi di vescica irradiati a dosi significative
		convRT (134 pz)	17	77	
		3D-CRT (129 pz)	18	9	
Dearnaley DP [109] (1988 – 1995) randomizzato mono-istituzionale	225	confronto di tecniche convRT vs 3D-CRT (64 Gy)		5 aa	A dosi convenzionali (< 70 Gy), la 3D-CRT non riduce l'incidenza di tossicità tardiva (p=0.61)
		convRT (111 pz)		23	
		3D-CRT (114 pz)		20	
Zelevsky MJ [110] (1988 – 1995) retrospettivo mono-istituzionale	743	confronto di dosi		5 aa	L'incremento di dose (> 75 Gy) non aumenta l'incidenza di tossicità acuta G3 (<1%) ma aumenta l'incidenza di tossicità tardiva nei pazienti irradiati a dosi > 75 Gy (p=0.008). Esiste correlazione tra TURP e tossicità tardiva G3 (stenosi) (p=0.03)
		64,8 – 70,2 Gy (362 pz)		8	
		75,6 – 81,0 Gy (381 pz)		15	

Ryu JK, Michalski JM [111-115] (1994 – 2000) RTOG 94-06	566	confronto di dosi		2 aa	Non vengono riferite differenze di tossicità acuta correlate alla dose totale. L'associazione con TO incrementa la tossicità acuta (p=0.006) L'incremento di dose totale aumenta l'incidenza di tossicità tardiva $G \leq 2$ ma non quella $G \geq 3$.
		68 Gy (91 pz)		10	
		74 Gy (256 pz)		13	
		78 Gy (219 pz)		21	
Dearnaley DP [116] (1993 – 1996) randomizzato multicentrico	843	confronto di dosi			L'incremento di dose totale non aumenta significativamente l'incidenza di tossicità acuta; a 6 mesi incidenza maggiore di effetti collaterali potenzialmente seri nel braccio con dose più alta; recupero della tossicità GU più rapido e completo rispetto a quella GE
		64 Gy (421 pz)	38		
		74 Gy (422 pz)	39		
Storey MR [117] (1993 – 1996) randomizzato mono- istituzionale	189	confronto di dosi		2 aa	L'incremento di dose totale non aumenta l'incidenza di tossicità acuta (p= 0.8) e non aumenta il RR di sviluppare tossicità tardiva (p=0.4)
		70 Gy (98 pz)	35,7	8,1	
		78 Gy (91 pz)	29,7	8,7	
Peeters S [118] (1997 – 2003) randomizzato multi- istituzionale	653	confronto di dosi		3 aa	L'incremento di dose totale non aumenta l'incidenza di tossicità acuta e tardiva (p=0.5) L'associazione con TO aumenta il rischio di tossicità acuta (p=0.003) e tardiva G3 (p<0.001) La presenza di sintomatologia disurica pre-ERT è correlata con la tossicità acuta e tardiva (p<0.001)La TURP è un fattore protettivo di tossicità acuta (p=0.02) ma aumenta il rischio di tossicità tardiva (p=0.006)
		68 Gy (319 pz)	53	28,5	
		78 Gy (324 pz)	55	30,2	
Liu M [140,157] (1994 – 2000) retrospettivo mono- istituzionale	1192	fattori predittivi di tossicità radioindotta		5 aa	La presenza di sintomatologia disurica pre-ERT è correlata con la tossicità tardiva (p=0.0018) La TURP aumenta il rischio di incontinenza di un fattore 5 (p<0.0001)La tossicità acuta è correlata con la tossicità tardiva (p<0.0001)
		G2		20	
		G3		5,5	
Herold DM [123] (1989 – 1996) retrospettivo mono- istituzionale	944	diabete come FP predittivo di tossicità radioindotta		5 aa	Non si rilevano differenze in termini di tossicità acuta. Aumento di tossicità tardiva (p=0.001) nei pazienti diabetici
		pz diabetici (n.121)		14	
		pz non diabetici (n.823)		6	
Sandhu AS [156] (1988 – 1997) retrospettivo mono- istituzionale	1100	TURP come FP predittivo di tossicità radioindotta		5 aa	La TURP non aumenta il rischio di tossicità tardiva (p>0.5) ma incrementa la probabilità di stenosi dell'uretra (p=0.01) la tossicità acuta è correlata con un aumento del rischio di incontinenza (p=0.05)
		pz TURP (n.120)		9	
		pz non TURP (n.980)		10	
Totale pazienti valutati	6721				

Tabella 6.6. -16 – RTE e DE

<i>Autore, periodo di valutazione, caratteristiche dello studio</i>	<i>Pz n.</i>	<i>caratteristiche ed obiettivi dello studio</i>	<i>DE %</i>		<i>Conclusioni</i>
Turner SL [163] (1993 – 1997) retrospettivo mono-istituzionale	290	fattori predittivi di DE radioindotta	12 m 38	24 m 59	L'incidenza di DE è correlata con la qualità della funzione sessuale presente prima di avviare la ERT (p<0.001)
Zelevsky MJ [110] (1988 – 1995) retrospettivo mono-istituzionale	544	fattori predittivi di DE radioindotta	5 aa 60		Il rischio di insorgenza di DE è correlato a dosi totali >75 Gy (p<0.001) ed alla associazione con NAAD (p=0.01)
al-Abany M [167] (1993 – 1995) retrospettivo mono-istituzionale	31	fattori predittivi di DE radioindotta	12 m 45	60 m 77	L'impiego della 3D-CRT riduce il rischio di DE (RR 0,5)
Selek U [168] (1995 – 1998) retrospettivo mono-istituzionale	28	fattori predittivi di DE radioindotta	24 ms 36		Non si rileva correlazione tra DE e volumi di irradiazione. L'ipertensione arteriosa incrementa il rischio di DE (p=0.01)
Wernicke AG [169] (non indicato) retrospettivo mono-istituzionale	29	fattori predittivi di DE radioindotta			Esiste correlazione tra dose al bulbo e DE (p=0.008)
Hollenkbeck BK [170] (1995 – 1999) retrospettivo mono-istituzionale	147	fattori predittivi di DE radioindotta			L'incidenza di DE è associato all'età (p=0.005), all'associazione con NAAD (p=0.02) ed alla durata del follow up (p=0.02)
Speight JL [171] (1998 – 2002) retrospettivo CaPSURE database	922	DE in funzione della tecnica RT e dell'associazione con TO	24 m	48 m	A lungo termine, non si rilevano differenze statisticamente significative correlate alla tecnica di irradiazione ed all'associazione con NAAD
		RTE esclusiva (264 pz) RTE + NAAD (196 pz)	71	76	
		BRT esclusiva (261 pz) BRT + NAAD (104 pz)	66	71	
		RTE + BRT (50 pz) RTE + BRT + NAAD (47 pz)	73	86	
Totale pazienti valutati	1991	NAAD = neoadjuvant androgen deprivation			

giovani, (LdP III)[174] anche se vi è segnalazione di un piccolo (6%) ma significativo (p=0.02) incremento del rischio di secondo tumore solido se confrontata con la RP (LdP III)[175]

- l'insorgenza di sarcomi è probabilmente radioindotta - (LdP IV)[176]
- non vi è evidenza di incremento del rischio di cancro alla vescica - (LdP IV)[177]
- non vi è conferma di un presunto incremento del rischio di cancro al retto, se si introducono correzioni per classi di età - (LdP IV)[178,179].

6.6.6. Qualità di vita e RTE

Relativamente alla valutazione della qualità della vita (QoL) la RTE comporta un differente impatto sugli aspetti funzionali rispetto a BT e PR, anche nerve sparing, con una minor compromissione, rispettivamente, dei domini urinario-ostruttivo e/o irritativo e del comportamento e/o della funzione sessuale, ma una maggiore evidenza

di deterioramento nel dominio retto-intestinale – (LdP III-IV)[182]. Questi dati sono importanti sia per selezionare i pazienti sia per informare adeguatamente i pazienti dell'incidenza e dell'andamento dei problemi post-trattamento. Differenti sono le caratteristiche funzionali pre-trattamento dei pazienti - (LdP III)[183] e differente la comparsa ed il recupero dello stesso problema in funzione del trattamento ricevuto [183,184]. I pazienti sottoposti a PR hanno un peggioramento della funzionalità sessuale e dell'incontinenza urinaria rispetto ai pazienti sottoposti a RTE che, però, hanno maggiori e persistenti sintomi intestinali e rettali e a quelli sottoposti a BT che, d'altra parte, hanno maggiori disturbi urinari di tipo irritativo ma il minore deterioramento della funzionalità sessuale - (LdP III)[165,184-186].

6.6.7. Sintesi e raccomandazioni

La valutazione multifattoriale viene impiegata in RTE per la definizione delle classi o gruppi di rischio allo scopo di ottenere una più obiettiva valutazione dell'efficacia terapeutica e per ottimizzare la scelta ed il timing dello schema terapeutico da utilizzare	III
La RTE con intento radicale, risulta indicata in tutti i pazienti con diagnosi clinica e/o strumentale di malattia non metastatica (T1-4 NX-1 M0) con anamnesi negativa di pregressa irradiazione pelvica e con una speranza di vita, definita in funzione del riconoscimento di patologie concomitanti, superiore a 5 anni	III
Esiste evidenza clinica che la associazione RTE + TO, rispetto alla sola RT, incrementi l'outcome clinico in una quota significativa di pazienti	III
I pazienti in classe di rischio bassa non beneficiano di vantaggi terapeutici, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA dalla associazione con TO	III
I pazienti in classe di rischio intermedio/alto sottoposti a TO neoadiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S	I
I pazienti in classe di rischio intermedio/alto sottoposti a TO adiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA	I
I pazienti in classe di rischio alto/molto alto sottoposti a TO neoadiuvante/adiuvante possono beneficiare di un significativo vantaggio terapeutico, in termini di SbNED, ScNED, SC-S e SA rispetto a quelli trattati solo con RTE o RTE+TO neoadiuvante	II
I dati della letteratura non permettono di stabilire quale tipo di TO sia da considerarsi ottimale nella associazione con la RTE	III
Non esistono dati riferiti alla durata minima della TO neoadiuvante, ma vi è evidenza che l'incremento della sua durata (> 3 mesi) non aumenti l'efficacia terapeutica della associazione	II
Non esistono dati univoci in merito alla durata ottimale della TO adiuvante, che può essere somministrata in un intervallo di tempo compreso tra 4 mesi e 5 anni dal termine della RTE	III

Non sono disponibili dati che permettano di affermare che l'associazione della CT con la RTE +/- TO possa migliorare i risultati clinici, nei pazienti trattati con intento di radicalità	<i>IV</i>
Esiste una franca evidenza per sostenere che i trattamenti svolti a dosi elevate (> 72 Gy) inducano un effettivo incremento, in termini di SbNED e ScNED	<i>I</i>
Il vantaggio terapeutico sembra essere più evidente per i pazienti con fattori prognostici sfavorevoli	<i>II</i>
La radioterapia conformazionale ha dimostrato che, a parità di dose, riduce la tossicità gastroenterica, ma non quella genitourinaria se confrontata con la tecnica convenzionale	<i>I</i>
La radioterapia conformazionale ha dimostrato che, a parità di dose, se confrontata con la tecnica convenzionale potrebbe avere un impatto favorevole per la preservazione della funzionalità erettile	<i>IV</i>
Le limitate esperienze condotte con tecniche di irradiazione ed energie non-convenzionali non consentono di esprimere un giudizio definitivo	<i>IV</i>
Regimi di frazionamento alterato della dose sembrano dimostrare risultati sovrapponibili al frazionamento convenzionale in termini di outcome clinico e tossicità	<i>IV</i>
L'analisi della distribuzione della dose a livello della regione ano-rettale ricavabile dall'istogramma dose-volume (DVH), per quanto riguarda le dosi alte e le intermedie, trova correlazione sia con la tossicità acuta che con le sequele	<i>III</i>
L'impiego di algoritmi predittivi permette di identificare i volumi di irradiazione in funzione dei fattori di rischio riconosciuti alla diagnosi	<i>III</i>
L'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici sembra aumentare la sopravvivenza libera da recidiva (biochimica/clinica) nei pazienti a rischio di compromissione linfonodale	<i>II</i>
La tossicità acuta al distretto genito-urinario risente positivamente della terapia con alfa 1-litici	<i>III</i>
La tossicità acuta al distretto genito-urinario non risente positivamente della terapia con ibuprofene	<i>II</i>
Non vi è evidenza che la profilassi farmacologica, somministrata per via topica o sistemica, risulti efficace nella prevenzione della tossicità rettale radioindotta	<i>II</i>
Il dosaggio periodico del PSA dopo RTE rappresenta lo strumento fondamentale per la valutazione dell'efficacia terapeutica della RTE	<i>IV</i>
la qualità del follow up è rappresentata dalla sua durata che non deve essere minore di 5 anni	<i>VI</i>
L'esecuzione della biopsia dopo RTE non può essere considerato come un criterio di valutazione del risultato, al di fuori di studi clinici controllati, in quanto non è mai stata dimostrata un correlazione con i principali indici di sopravvivenza	<i>VI</i>

	la RTE comporta un differente impatto sugli aspetti funzionali (QoL) rispetto a BT e PR con una minor compromissione dei domini urinario-ostruttivo e/o irritativo e del comportamento e/o della funzione sessuale, ma una maggiore evidenza di deterioramento nel dominio retto-intestinale	III
	Esiste evidenza, statisticamente significativa, che la disfunzione erettile radioindotta può trarre giovamento dall' utilizzo di taladafil o di sildenafil	II
	L'impiego della RTE può essere associato a un incremento, per quanto non quantificabile in termini di incidenza ed intervallo di insorgenza, del rischio di secondo tumore	III
A	La stratificazione dei pazienti attraverso l'impiego di classi di rischio o algoritmi predittivi è fortemente consigliata per la definizione della strategia terapeutica e la interpretazione dei risultati	
B	La radioterapia esterna è indicata nei tumori a basso rischio in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni	
E	Non è indicato un trattamento complementare alla RTE nei pazienti a basso rischio	
A	I pazienti in classe di rischio intermedia/alta/molto alta si avvantaggiano della associazione con ormonoterapia	
A	Pazienti in classe di rischio intermedia ed alta si avvantaggiano dall'utilizzo di dosi > 70 Gy	
A	La tecnica di irradiazione conformazionale (con o senza modulazione del fascio) è da preferire (perchè riduce la tossicità radioindotta)	
A	È consigliato l'utilizzo di criteri di soglia nella distribuzione della dose agli organi critici (in quanto è in grado di predire il rischio di tossicità radioindotta)	
B	È consigliata l'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici nei pazienti con rischio di compromissione dei linfonodi >15% (secondo l'algoritmo predittivo di McRoach)	
B	Il trattamento con farmaci alfa-litici è un'opzione terapeutica consigliabile nei pazienti che sviluppano tossicità genito-urinaria	
E	Non è consigliabile la profilassi farmacologica del danno rettale acuto o tardivo	
A	La durata della ormonoterapia neoadiuvante non deve essere inferiore a 2 mesi	
A	La durata della ormonoterapia adiuvante non deve essere inferiore a 2 anni	
D	L'associazione con chemioterapia non può attualmente essere considerata nei pazienti in classe di rischio alta e molto alta	
A	L'outcome oncologico deve essere valutato mediante la cinetica del PSA	
E	Non è consigliabile l'esecuzione routinaria della biopsia dopo RTE	
A	Il trattamento con PDE-5i è appropriato nella disfunzione erettile indotta da RTE	

6.6.8. Bibliografia

- 1) Akakura K, Isaka S, Akimoto S, Ito H, Okada K, Hachiya T, Yoshida O, Arai Y, Usami M, Kotake T, Tobisu K, Ohashi Y, Sumiyoshi Y, Kakizoe T, Shimazaki J. *Long-term results of a randomized trial for the treatment of Stages B2 and C prostate cancer: radical prostatectomy versus external beam radiation therapy with a common endocrine therapy in both modalities.* Urology. 1999;54(2):313-8
- 2) Martinez AA, Gonzalez JA, Chung AK, Kestin LL, Balasubramaniam M, Diokno AC, Ziaja EL, Brabbins DS, Vicini FA. *A comparison of external beam radiation therapy versus radical prostatectomy for patients with low risk prostate carcinoma diagnosed, staged, and treated at a single institution.* Cancer. 2000;88(2):425-32
- 3) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz R, et al. *Biochemical Outcome after Radical Prostatectomy or External Beam Radiation Therapy for Patients with Clinically Localized Prostate Carcinoma in the Prostate Specific Antigen Era.* Cancer 2002; 95:281-286
- 4) Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. *Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy.* J Clin Oncol. 2002;20(16):3376-85
- 5) American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;37:1035-1041
- 6) Kuban D, Thames H, Levy L, Horwitz E, Kupelian P, Martinez A, Michalski J, Pisansky T, Sandler H, Shipley W, Zelefsky M, Zietman A. *Failure definition-dependent differences in outcome following radiation for localized prostate cancer: can one size fit all?* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(2):409-14
- 7) Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H *Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(4):965-74
- 8) Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. *Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy.* American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol. 1999;17(4):1155
- 9) Bahnon RR, Hanks GE, Huben RP, Kantoff P, Kozlowski JM, Kuettel M, Lange PH, Logothetis C, Pow-Sang JM, Roach M 3rd, Sandler H, Scardino PT, Taylor RJ, Urban DA, Walsh PC, Wilson TG; National Comprehensive Cancer Network. *NCCN Practice Guidelines for Prostate Cancer.* Oncology (Williston Park). 2000;14(11A):111-99
- 10) Scherr D, Swindle PW, Scardino PT; National Comprehensive Cancer Network. *National Comprehensive Cancer Network guidelines for the management of prostate cancer.* Urology. 2003;61(2 Suppl 1):14-24
- 11) Boehmer D, Maingon P, Poortmans P, Baron MH, Miralbell R, Remouchamps V, Scrase C, Bossi A, Bolla M; *Guidelines for primary radiotherapy of patients with prostate cancer.* Radiother Oncol. 2006;79(3):259-69
- 12) Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, D'Amico AV, Dmochowski RR, Eton DT, Forman JD, Goldenberg SL, Hernandez

- J, Higano CS, Kraus SR, Moul JW, Tangen CM; AUA Prostate Cancer Clinical Guideline Update Panel. *Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update*. J Urol. 2007 Jun;177(6):2106-31
- 13) Hanus MC, Zagars GK, Pollack A. *Familial prostate cancer: outcome following radiation therapy with or without adjuvant androgen ablation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(2):379-83
 - 14) Ray ME, Dunn RL, Cooney KA, Sandler HM. *Family history of prostate cancer and relapse after definitive external beam radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(2):371-6
 - 15) Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Grignon D. *Race and survival of men treated for prostate cancer on radiation therapy oncology group phase III randomized trials*. J Urol. 2003;169(1):245-50
 - 16) Jani AB, Gratzle J. *Analysis of impact of age and race on biochemical control after radiotherapy in different prostate cancer settings*. Urology. 2005;66(1):124-9
 - 17) Johnstone PA, Riffenburgh RH, Moul JW, Sun L, Wu H, McLeod DG, Kane CJ, Martin DD, Kusuda L, Lance R, Douglas R, Donahue T, Beat MG, Foley J, Chung A, Soderdahl D, Do J, Amling CL; Department of Defense Center for Prostate Disease Research. *Effect of age on biochemical disease-free outcome in patients with T1-T3 prostate cancer treated with definitive radiotherapy in an equal-access health care system: a radiation oncology report of the Department of Defense Center for Prostate Disease Research*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(4):964-9
 - 18) D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen MH. *Advanced age at diagnosis is an independent predictor of time to death from prostate carcinoma for patients undergoing external beam radiation therapy for clinically localized prostate carcinoma*. Cancer. 2003;97(1):56-62
 - 19) Rosser CJ, Chichakli R, Levy LB, Kuban DA, Smith LG, Pisters LL. *Biochemical disease-free survival in men younger than 60 years with prostate cancer treated with external beam radiation*. J Urol. 2002;168(2):536-41
 - 20) Zelefsky MJ, Marion C, Fuks Z, Leibel SA. *Improved biochemical disease-free survival of men younger than 60 years with prostate cancer treated with high dose conformal external beam radiotherapy*. J Urol. 2003;170(5):1828-32
 - 21) Nguyen TD, Poortmans PM, van der Hulst M, Studer G, Pigois E, Collen TD, Belkacemi Y, Beckendorf V, Miralbell R, Scandolaro L, Soete G, Villa S, Gez E, Thomas O, Krenqli M, Jovenin N. *The curative role of radiotherapy in adenocarcinoma of the prostate in patients under 55 years of age: a rare cancer network retrospective study*. Radiother Oncol. 2005;77(3):286-9
 - 22) Parker C, Warde P, Norman A, Panzarella T, Catton C, Horwich A, Huddart R, Dearnaley D. *The role of hemoglobin concentration in clinically localized prostate cancer treated with radical radiotherapy +/- neoadjuvant androgen deprivation*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(1):53-8
 - 23) Zagars GK, Pollack A, von Eschenbach AC. *Prognostic factors for clinically localized prostate carcinoma: analysis of 938 patients irradiated in the prostate specific antigen era*. Cancer 1997;79:1370-80
 - 24) Maartense S, Hermans J, Leer JW. *Radiation therapy in localized prostate cancer: long-term results and late toxicity*. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2000;12(4):222-8
 - 25) Khuntia D, Reddy CA, Mahadevan A, Klein EA, Kupelian PA. *Recurrence-free survival rates after external-beam radiotherapy for patients with clinical T1-T3 prostate carcinoma in the*

- prostate-specific antigen era: what should we expect?* Cancer. 2004;100(6):1283-92
- 26) Williams SG, Duchesne GM, Millar JL, Pratt GR. *Both pretreatment prostate-specific antigen level and posttreatment biochemical failure are independent predictors of overall survival after radiotherapy for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(4):1082-7
 - 27) Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. *Combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone for nonmetastatic prostate cancer with or without pelvic lymph node involvement: a prospective randomized study.* J Urol. 1998;159(6):2030-4
 - 28) Hanks GE, Buzydlowski J, Sause WT, Emami B, Rubin P, Parsons JA, Russell AH, Byhardt RW, Earle JD, Pilepich MV. *Ten-year outcomes for pathologic node-positive patients treated in RTOG 75-06.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;40(4):765-8
 - 29) Lawton CA, Winter K, Grignon D, Pilepich MV. *Androgen suppression plus radiation versus radiation alone for patients with stage D1/pathologic node-positive adenocarcinoma of the prostate: updated results based on national prospective randomized trial Radiation Therapy Oncology Group 85-31.* J Clin Oncol. 2005;23(4):800-7
 - 30) Green GA, Hanlon AL, Al-Saleem T, Hanks GE. *A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy.* Cancer. 1998;83(5):971-6
 - 31) Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D. *Long-term survival after radiotherapy alone: radiation therapy oncology group prostate cancer trials.* J Urol. 1999;161(3):864-8
 - 32) Fiveash JB, Hanks G, Roach M, Wang S, Vigneault E, McLaughlin PW, Sandler HM. *3D conformal radiation therapy (3DCRT) for high grade prostate cancer: a multi-institutional review.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(2):335-42
 - 33) Kuban DA, Thames HD, Levy LB, Horwitz EM, Kupelian PA, Martinez AA, Michalski JM, Pisansky TM, Sandler HM, Shipley WU, Zelefsky MJ, Zietman AL. *Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(4):915-28
 - 34) D'Amico AV, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Chen MH. *Pretreatment predictors of time to cancer specific death after prostate specific antigen failure.* J Urol. 2003;169(4):1320-4
 - 35) Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE. *Perineural invasion and Gleason 7-10 tumors predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA < 10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;41(5):1087-92
 - 36) Beard CJ, Chen MH, Cote K, Loffredo M, Renshaw AA, Hurwitz M, D'Amico AV. *Perineural invasion is associated with increased relapse after external beam radiotherapy for men with low-risk prostate cancer and may be a marker for occult, high-grade cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(1):19-24
 - 37) Wong WW, Schild SE, Vora SA, Halyard MY. *Association of percent positive prostate biopsies and perineural invasion with biochemical outcome after external beam radiotherapy for localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(1):24-9
 - 38) Kuban DA, el-Mahdi AM, Schellhammer PF. *Prostate specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:307-16
 - 39) Fukunaga-Johnson N, Sandler HM, McLaughlin PW, et al. *Results of 3D conformal radiotherapy in the treatment of localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:311-17
 - 40) Roach M 3rd, Weinberg V, McLaughlin PW, Grossfeld G, Sandler HM. *Serum prostate-specific antigen and survival after external beam radiotherapy for carcinoma of the*

- prostate*. Urology. 2003;61(4):730-5
- 41) D'Amico AV, Renshaw AA, Sussman B, Chen MH. *Pretreatment PSA velocity and risk of death from prostate cancer following external beam radiation therapy*. JAMA. 2005;294(4):440-7
 - 42) Palma D, Tyldesley S, Blood P, Liu M, Morris J, Pickles T; Prostate Cohort Outcomes Initiative. *Pretreatment PSA velocity as a predictor of disease outcome following radical radiation therapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Apr 1;67(5):1425-9
 - 43) Roach M 3rd, Lu J, Pilepich MV, Asbell SO, Mohiuddin M, Terry R, Grignon D, Lawton C, Shipley W, Cox J. *Predicting long-term survival, and the need for hormonal therapy: a meta-analysis of RTOG prostate cancer trials*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jun 1;47(3):617-27
 - 44) Li R, Heydon K, Hammond ME, Grignon DJ, Roach M 3rd, Wolkov HB, Sandler HM, Shipley WU, Pollack A. *Ki-67 staining index predicts distant metastasis and survival in locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy: an analysis of patients in radiation therapy oncology group protocol 86-10*. Clin Cancer Res. 2004;10(12 Pt 1):4118-24
 - 45) Pollack A, DeSilvio M, Khor LY, Li R, Al-Saleem TI, Hammond ME, Venkatesan V, Lawton CA, Roach M 3rd, Shipley WU, Hanks GE, Sandler HM. *Ki-67 staining is a strong predictor of distant metastasis and mortality for men with prostate cancer treated with radiotherapy plus androgen deprivation: Radiation Therapy Oncology Group Trial 92-02*. J Clin Oncol. 2004;22(11):2133-40
 - 46) Nguyen PL, Whittington R, Koo S, Schultz D, Cote KB, Loffredo M, McMahon E, Renshaw AA, Tomaszewski JE, D'Amico AV. *The impact of a delay in initiating radiation therapy on prostate-specific antigen outcome for patients with clinically localized prostate carcinoma*. Cancer. 2005;103(10):2053-9
 - 47) Perez CA, Michalski J, Mansur D, Lockett MA. *Impact of elapsed treatment time on outcome of external-beam radiation therapy for localized carcinoma of the prostate*. Cancer J. 2004;10(6):349-56
 - 48) Asbell SO, Martz KL, Shin KH, Sause WT, Doggett RL, Perez CA, Pilepich MV. *Impact of surgical staging in evaluating the radiotherapeutic outcome in RTOG #77-06, a phase III study for T1BN0M0 (A2) and T2N0M0 (B) prostate carcinoma*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;40(4):769-82
 - 49) Fossa SD, Lilleby W, Waehre H, Berner A, Torlakovic G, Paus E, Olsen DR. *Definitive radiotherapy of prostate cancer: the possible role of staging lymphadenectomy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(1):33-41
 - 50) D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Kaplan I, Beard CJ, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Loughlin KR, Richie JP, Wein A. *Calculated prostate cancer volume greater than 4.0 cm³ identifies patients with localized prostate cancer who have a poor prognosis following radical prostatectomy or external-beam radiation therapy*. J Clin Oncol. 1998;16(9):3094-100
 - 51) Selek U, Lee A, Levy L, Kuban DA. *Utility of the percentage of positive prostate biopsies in predicting PSA outcome after radiotherapy for patients with clinically localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;15;57(4):963-7
 - 52) D'Amico AV, Renshaw AA, Cote K, Hurwitz M, Beard C, Loffredo M, Chen MH. *Impact of the percentage of positive prostate cores on prostate cancer-specific mortality for patients with low or favorable intermediate-risk disease*. J Clin Oncol. 2004;22(18):3726-32
 - 53) Seaward SA, Weinberg V, Lewis P, Leigh B, Phillips TL, Roach M 3rd. *Improved freedom from PSA failure with whole pelvic irradiation for high-risk prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;42(5):1055-62.

- 54) Lawton CA, DeSilvio M, Roach M 3rd, Uhl V, Kirsch R, Seider M, Rotman M, Jones C, Asbell S, Valicenti R, Hahn S, Thomas CR. *An update of the phase III trial comparing whole pelvic to prostate only radiotherapy and neoadjuvant to adjuvant total androgen suppression: update analysis of RTOG 94-13, with emphasis on unexpected hormone/radiation interactions.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69(3) 646–655
- 55) Roach M 3rd, Marquez C, Yuo HS, Narayan P, Coleman L, Nseyo UO, Navvab Z, Carroll PR. *Predicting the risk of lymph node involvement using the pre-treatment prostate specific antigen and Gleason score in men with clinically localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1994;28(1):33
- 56) Lieberfarb ME, Schultz D, Whittington R, Malkowicz B, Tomaszewski JE, Weinstein M, Wein A, Richie JP, D'Amico AV. *Using PSA, biopsy Gleason score, clinical stage, and the percentage of positive biopsies to identify optimal candidates for prostate-only radiation therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53(4):898-903
- 57) Salomon L, Porcher R, Anastasiadis AG, Levrel O, Saint F, De la Taille A, Vordos D, Cicco A, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC, Lagrange JL. *Introducing a prognostic score for pretherapeutic assessment of seminal vesicle invasion in patients with clinically localized prostate cancer.* Radiother Oncol. 2003;67(3):313-9
- 58) Zietman AL, Coen JJ, Dallow KC, et al. *The treatment of prostate cancer by conventional radiation therapy: an analysis of long-term outcome.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995;32:287-92
- 59) Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, Hanks GE, Zietman AL, Perez CA, Kuban DA, Hancock SL, Smith CD. *Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: a multi-institutional pooled analysis.* JAMA. 1999;281(17):1598-604
- 60) Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, Reuter VE, Fair WR, Ling CC, Fuks Z. *Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;41:491-500
- 61) Lyons JA, Kupelian PA, Mohan DS, Reddy CA, Klein EA. *Importance of high radiation doses (72 Gy or greater) in the treatment of stage T1–T3 adenocarcinoma of the prostate.* Urology 2000;55:85-90
- 62) Kupelian PA, Buchsbaum JC, Reddy CA, Klein EA. *Radiation dose response in patients with favorable localized prostate cancer (stage T1–T2, biopsy Gleason < 6, and pretreatment prostatespecific antigen <10).* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;50:621-625
- 63) Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A. *The relationship of increasing radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer.* Cancer 2004;100:538-543
- 64) Symon Z, Griffith KA, McLaughlin PW, Sullivan M, Sandler HM. *Dose escalation for localized prostate cancer: Substantial benefit observed with 3D conformal therapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;57:384-390
- 65) Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. *Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;53(5):1097-105
- 66) Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. *Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial.* JAMA. 2005;294(10):1233-9
- 67) Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Bonfrer JM, Incrocci L, Lebesque JV. *Dose-response in radiotherapy for localized prostate*

- cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy.* J Clin Oncol. 2006;24(13):1990-6
- 68) Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, Aird EG, Bottomley D, Cowan RA, Huddart RH, Jose CC, Matthews JHL, Millar J, Moore RA, Morgan RC, Russel JM, Scrase CD, Stephens RJ, Syndikus I, Parmar MKB on behalf of RT01 collaborators. *Escalated dose versus standard dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial.* Lancet Oncology 2007;8:475-87
 - 69) Kupelian PA, Thakkar VV, Khuntia D, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. *Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: long-term outcomes.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(5):1463-8
 - 70) Livsey JE, Cowan RA, Wylie JP, Swindell R, Read G, Khoo VS, Logue JP. *Hypofractionated conformal radiotherapy in carcinoma of the prostate: five-year outcome analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(5):1254-9
 - 71) Yeoh EE, Fraser RJ, McGowan RE, Botten RJ, Di Matteo AC, Roos DE, Penniment MG, Borg MF. *Evidence for efficacy without increased toxicity of hypofractionated radiotherapy for prostate carcinoma: early results of a Phase III randomized trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;55(4):943-55
 - 72) Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. *Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer.* J Clin Oncol. 2005 ;23(25):6132-8
 - 73) Higgins GS, McLaren DB, Kerr GR, Elliott T, Howard GC. *Outcome analysis of 300 prostate cancer patients treated with neoadjuvant androgen deprivation and hypofractionated radiotherapy.* Int. J Radiation Oncology Biol Phys. 2006;65(4):982-9
 - 74) Pollack A, Hanlon AL, Horwitz EM, Feigenberg SJ, Konski AA, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma CM, McNeeley SW, Buyyounouski MK, Price RA Jr. *Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006 Feb 1;64(2):518-26
 - 75) Kupelian PA, Reddy CA, Klein EA, et al. *Short-course intensity-modulated radiotherapy (70 GY at 2.5 GY per fraction) for localized prostate cancer: preliminary results on late toxicity and quality of life.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;51:988-93
 - 76) Brabbins D, Martinez A, Yan D, Lockman D, Wallace M, Gustafson G, Chen P, Vicini F, Wong J. *A dose-escalation trial with the adaptive radiotherapy process as a delivery system in localized prostate cancer: analysis of chronic toxicity.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(2):400-8
 - 77) Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. *Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer.* J Urol, 2006;176(4):1415
 - 78) Valdagni R, Italia C, Montanaro P, Lanceni A, Lattuada P, Magnani T, Fiorino C, Nahum A. *Is the alpha-beta ratio of prostate cancer really low? A prospective, non-randomized trial comparing standard and hyperfractionated conformal radiation therapy.* Radiother Oncol, 2005,75(1):74-82
 - 79) Akakura K, Tsuji H, Morita S, Tsuji H, Yagishita T, Isaka S, Ito H, Akaza H, Hata M, Fujime M, Harada M, Shimazaki J; Working Group for Genitourinary Tumors, National Institute of Radiological Science. *Phase I/II clinical trials of carbon ion therapy for prostate cancer.* Prostate, 2004;58(3):252-58

- 80) Hara I, Murakami M, Kagawa K, Sugimura K, Kamidono S, Hishikawa Y, Abe M. Experience with conformal proton therapy for early prostate cancer. *Am J Clin Oncol.* 2004;27(4):323-7
- 81) Granfors T, Damber JE, Bergh A, et al. *Combined castration and fractionated radiotherapy in an experimental prostatic adenocarcinoma.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1031-6
- 82) Kaminski JM, Hanlon AL, Joon DL, Meistrich M, Hachem P, Pollack A. *Effect of sequencing of androgen deprivation and radiotherapy on prostate cancer growth.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(1):24-8
- 83) Pollack A, Salem N, Ashoori F, Hachem P, Sangha M, von Eschenbach AC, Meistrich ML. *Lack of prostate cancer radiosensitization by androgen deprivation.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):1002-7
- 84) Jani AB, Kao J, Heimann R, Hellman S. *Hormone therapy and radiotherapy for early prostate cancer: a utility-adjusted number needed to treat (NNT) analysis.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;61(3):687-94
- 85) Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R *Long-term followup of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone.* *J Urol.* 2006;176(2):544-7
- 86) Zagars GK, Pollack A, Smith LG. *Conventional external-beam radiation therapy alone or with androgen ablation for clinical stage III (T3, NX/N0, M0) adenocarcinoma of the prostate.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 ;44(4):809-19
- 87) Berthelet E, Pickles T, Lee KW, Liu M, Truong PT; Prostate Cancer Outcomes Initiative. *Long-term androgen deprivation therapy improves survival in prostate cancer patients presenting with prostate-specific antigen levels > 20 ng/mL.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005;63(3):781-7
- 88) D'Amico AV, Schultz D, Loffredo M, Dugal R, Hurwitz M, Kaplan I, Beard CJ, Renshaw AA, Kantoff PW. Biochemical outcome following external beam radiation therapy with or without androgen suppression therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA.* 2000;284(10):1280-3)
- 89) D'Amico AV, Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, DellaCroce A, Kantoff PW. *6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial.* *JAMA.* 2004;292(7):821-7
- 90) Denham JW, Steigler A, Lamb DS, Joseph D, Mameghan H, Turner S, Matthews J, Franklin I, Atkinson C, North J, Poulsen M, Christie D, Spry NA, Tai KH, Wynne C, Duchesne G, Kovacev O, D'Este C; Trans-Tasman Radiation Oncology Group. *Short-term androgen deprivation and radiotherapy for locally advanced prostate cancer: results from the Trans-Tasman Radiation Oncology Group 96.01 randomised controlled trial.* *Lancet Oncol.* 2005;6(11):841-50
- 91) Crook J, Ludgate C, Malone S, Lim J, Perry G, Eapen L, Bowen J, Robertson S, Lockwood G. *Report of a multicenter Canadian phase III randomized trial of 3 months vs. 8 months neoadjuvant androgen deprivation before standard-dose radiotherapy for clinically localized prostate cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Sep 1;60(1):15-23
- 92) Zeliadt SB, Potosky AL, Penson DF, Etzioni R *Survival benefit associated with adjuvant androgen deprivation therapy combined with radiotherapy for high- and low-risk patients with nonmetastatic prostate cancer.* *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;66(2):395-402
- 93) Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino

- Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial.* Lancet. 2002;360(9327):103-8
- 94) Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. *Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma—long-term results of phase III RTOG 85-31.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(5):1285-90
- 95) Tyrrell CJ, Payne H, See WA, McLeod DG, Wirth MP, Iversen P, Armstrong J, Morris C; 'Casodex' Early Prostate Cancer Trialists Group. *Bicalutamide ('Casodex') 150 mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: results from the randomised Early Prostate Cancer Programme.* Radiother Oncol. 2005;76(1):4-10
- 96) D'Amico AV, Denham JW, Bolla M, Collette L, Lamb DS, Tai KH, Steigler A, Chen MH. *Short- vs long-term androgen suppression plus external beam radiation therapy and survival in men of advanced age with node-negative high-risk adenocarcinoma of the prostate.* Cancer 2007;115:109 (10) : 2004-10
- 97) Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler HM, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. *Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02.* J Clin Oncol. 2003;21(21):3972-8
- 98) Laverdiere J, Nabid A, De Bedoya LD, Ebacher A, Fortin A, Wang CS, Harel F. *The efficacy and sequencing of a short course of androgen suppression on freedom from biochemical failure when administered with radiation therapy for T2-T3 prostate cancer.* J Urol. 2004;171(3):1137-40
- 99) Wilson KS, Ludgate CM, Wilson AG, et al. *Neoadjuvant hormone therapy and radical radiotherapy for localized prostate cancer: poorer biochemical outcome using flutamide alone.* Can J Urol 2000;7:1099-1103
- 100) Henderson A, Langley SE, Laing RW. *Is bicalutamide equivalent to goserelin for prostate volume reduction before radiation therapy? A prospective, observational study.* Clin Oncol (R Coll Radiol). 2003;15(6):318-21
- 101) Niblock P, Pickles T; The British Columbia Cancer Agency Prostate Cohort Outcomes Initiative. *Rising prostate-specific antigen values during neoadjuvant androgen deprivation therapy: The importance of monitoring.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;65(1):59-64
- 102) Ben-Josef E, Porter AT, Han S, Mertens W, Chuba P, Fontana J, Hussain M. *Neoadjuvant estramustine and etoposide followed by concurrent estramustine and definitive radiotherapy for locally advanced prostate cancer: feasibility and preliminary results.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(3):699-703
- 103) Oh WK, Kaplan ID, Febbo P, Prisby J, Manola J, Kaufman DS, Kantoff PW. *Neoadjuvant docetaxel chemotherapy prior to androgen ablation plus radiotherapy for high-risk localized prostate cancer: feasibility and toxicity.* Am J Clin Oncol. 2003;26(3):312-6
- 104) Ryan CJ, Zelefsky MJ, Heller G, Regan K, Leibel SA, Scher HI, Kelly WK. *Five-year outcomes after neoadjuvant chemotherapy and conformal radiotherapy in patients with high-risk localized prostate cancer.* Urology. 2004;64(1):90-4
- 105) Kumar P, Perrotti M, Weiss R, Todd M, Goodin S, Cummings K, DiPaola RS. *Phase I trial of weekly docetaxel with concurrent three-dimensional conformal radiation therapy in the treatment of unfavorable localized adenocarcinoma of the prostate.* J Clin Oncol.

2004;22(10):1909-15

- 106) Swanson GP, Faulkner J, Smalley SR, Noble MJ, Stephens RL, O'Rourke TJ, Weiss GR, Quick DP, Thompson IM Jr, Crawford ED. *Locally advanced prostate cancer treated with concomitant radiation and 5-fluorouracil: Southwest Oncology Group Study 9024*. J Urol. 2006;176(2):548-53
- 107) Koper PC, Stroom JC, van Putten WL, Korevaar GA, Heijmen BJ, Wijnmaalen A, Jansen PP, Hanssens PE, Griep C, Krol AD, Samson MJ, Levendag PC. *Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(4):727-34.
- 108) Koper PC, Jansen P, van Putten W, van Os M, Wijnmaalen AJ, Lebesque JV, Levendag PC. *Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial*. Radiother Oncol. 2004;73(1):1-9
- 109) Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, Meyer L, Nahum A, Tait D, Yarnold J, Horwich A. *Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial*. Lancet. 1999;353(9149):267-72
- 110) Zelefsky MJ, Cowen, D, Fuks Z, Shike M, Burman C, Jackson A, Venkatramen ES, Leibel SA. *Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma*. Cancer. 1999;85(11):2460-8
- 111) Ryu JK, Winter K, Michalski JM, Purdy JA, Markoe AM, Earle JD, Perez CA, Roach M 3rd, Sandler HM, Pollack A, Cox JD. *Interim report of toxicity from 3D conformal radiation therapy (3D-CRT) for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406, level III (79.2 Gy)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(4):1036-46
- 112) Michalski JM, Purdy JA, Winter K, Roach M 3rd, Vijayakumar S, Sandler HM, Markoe AM, Ritter MA, Russell KJ, Sailer S, Harms WB, Perez CA, Wilder RB, Hanks GE, Cox JD. *Preliminary report of toxicity following 3D radiation therapy for prostate cancer on 3DOG/RTOG 9406*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46(2):391-402
- 113) Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Wilder RB, Perez CA, Roach M, Parliament MB, Pollack A, Markoe AM, Harms W, Sandler HM, Cox JD. *Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;56(1):192-8
- 114) Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA, Roach M, Bosch W, Cox JD. *Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer with RTOG 9406 dose level IV*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(3):735-42
- 115) Michalski JM, Winter K, Purdy JA, Parliament M, Wong H, Perez CA, Roach M, Bosch W, Cox JD. *Toxicity after three-dimensional radiotherapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose Level V*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(3):706-13
- 116) Dearnaley DP, Sydes MR, Langlely RE, Graham JD, Huddart RH, Syndikus I, Matthews JHL, Jose CC, Logue J, Millar J, Stephens RJ, on behalf of RT01 collaborators. *The early toxicity of escalated versus standard dose conformal radiotherapy with neo-adjuvant androgen suppression for patients with localised prostate cancer: results from the MRC RT01 trial*. Radiother Oncol, 2007;83:31-41
- 117) Storey MR, Pollack A, Zagars G, Smith L, Antolak J, Rosen I. *Complications from radiotherapy dose escalation in prostate cancer: preliminary results of a randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(3):635-42
- 118) Peeters ST, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Tabak H, Mens JW, Lebesque JV, Koper PC. *Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy*. Int J Radiat Oncol Biol

- Phys. 2005;61(4):1019-34
- 119) Skwarchuk MW, Jackson A, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, Cowen DM, Levegrun S, Burman CM, Fuks Z, Leibel SA, Ling CC. *Late rectal toxicity after conformal radiotherapy of prostate cancer (I): multivariate analysis and dose-response.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;47(1):103-13
 - 120) Herold DM, Hanlon AL, Hanks GE. *Diabetes mellitus: a predictor for late radiation morbidity.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(3):475-9
 - 121) Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Hart AA, Koper PC, Lebesque JV. *Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modeling.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(1):11-19
 - 122) Heemsbergen WD, Peeters ST, Koper PC, Hoogeman MS, Lebesque JV. *Acute and late gastrointestinal toxicity after radiotherapy in prostate cancer patients: consequential late damage.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;66(1):3-10
 - 123) O'Brien PC, Franklin CI, Poulsen MG, Joseph DJ, Spry NS, Denham JW. *Acute symptoms, not rectally administered sucralfate, predict for late radiation proctitis: longer term follow-up of a phase III trial-Trans-Tasman Radiation Oncology Group.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(2):442-9
 - 124) Karlsdottir A, Johannessen DC, Muren LP, Wentzel-Larsen T, Dahl O. *Acute morbidity related to treatment volume during 3D-conformal radiation therapy for prostate cancer.* Radiother Oncol. 2004;71(1):43-53
 - 125) Nuyttens JJ, Milito S, Rust PF, Turrisi AT 3rd. *Dose-volume relationship for acute side effects during high dose conformal radiotherapy for prostate cancer.* Radiother Oncol. 2002;64(2):209-14
 - 126) Vavassori V, Fiorino c, Rancati T, Magli A, Fellin G, Baccolini M, Bianchi C, Cagna E, Mauro FA, Monti AG, Munoz F, Stasi M, Franzone P, Valdagni R. *Predictors for rectal and intestinal acute toxicities during prostate cancer high-dose 3D-CRT: results of a prospective multicenter study.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007 67,5:1401-10
 - 127) Boersma LJ, van den Brink M, Bruce AM, Shouman T, Gras L, te Velde A, Lebesque JV. *Estimation of the incidence of late bladder and rectum complications after high-dose (70-78 Gy) conformal radiotherapy for prostate cancer, using dose-volume histograms.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998;41(1):83-92
 - 128) Koper PC, Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Jansen PP, Hart GA, Wijnmaalen AJ, van Os M, Boersma LJ, Lebesque JV, Levendag P. *Impact of volume and location of irradiated rectum wall on rectal blood loss after radiotherapy of prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(4):1072-82
 - 129) Peeters ST, Lebesque JV, Heemsbergen WD, van Putten WL, Slot A, Dielwart MF, Koper PC. *Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2006;64(4):1151-61
 - 130) Jackson A, Skwarchuk MW, Zelefsky MJ, Cowen DM, Venkatraman ES, Levegrun S, Burman CM, Kutcher GJ, Fuks Z, Liebel SA, Ling CC. *Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer. II. Volume effects and dose-volume histograms.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;49(3):685-98
 - 131) Huang EH, Pollack A, Levy L, Starkschall G, Dong L, Rosen I, Kuban DA. *Late rectal toxicity: dose-volume effects of conformal radiotherapy for prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(5):1314-21
 - 132) Fiorino C, Sanguineti G, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Menegotti L, Piazzolla A, Vavassori V, Valdagni R. *Rectal dose-volume constraints in high-dose radiotherapy of*

- localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(4):953-62
- 133) Vargas C, Martinez A, Kestin LL, Yan D, Grills I, Brabbins DS, Lockman DM, Liang J, Gustafson GS, Chen PY, Vicini FA, Wong JW. *Dose-volume analysis of predictors for chronic rectal toxicity after treatment of prostate cancer with adaptive image-guided radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(5):1297-308
- 134) al-Abany M, Helgason AR, Cronqvist AK, Lind B, Mavroidis P, Wersall P, Lind H, Qvanta E, Steineck G. *Toward a definition of a threshold for harmless doses to the anal-sphincter region and the rectum*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(4):1035-44
- 135) Heemsbergen WD, Hoogeman MS, Hart GA, Lebesque JV, Koper PC. *Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;61(4):1011-8
- 136) Dale E, Olsen DR, Fossa SD. *Normal tissue complication probabilities correlated with late effects in the rectum after prostate conformal radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;43(2):385-91
- 137) Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G, Cattaneo GM, Sanguineti G, Borca VC, Cozzarini C, Fellin G, Foppiano F, Girelli G, Menegotti L, Piazzolla A, Vavassori V, Valdagni R. *Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101)*. Radiother Oncol. 2004;73(1):21-32
- 138) Tucker SL, Cheung R, Dong L, Liu HH, Thames HD, Huang EH, Kuban D, Mohan R. *Dose-volume response analyses of late rectal bleeding after radiotherapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;59(2):353-365
- 139) Tsai HK, Manola J, Abner A, Talcott JA, D'Amico AV, Beard C. *Patient-reported acute gastrointestinal toxicity in men receiving 3-dimensional conformal radiation therapy for prostate cancer with or without neoadjuvant androgen suppression therapy*. Urol Oncol. 2005;23(4):230-7
- 140) Liu M, Pickles T, Agranovich A, Berthelet E, Duncan G, Keyes M, Kwan W, McKenzie M, Morris J, Pai H, Tyldesley S, Wu J. *Impact of neoadjuvant androgen ablation and other factors on late toxicity after external beam prostate radiotherapy*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(1):59-67
- 141) Valicenti RK, Winter K, Cox JD, Sandler HM, Bosch W, Vijayakumar S, Michalski J, Purdy J. *RTOG 94-06: is the addition of neoadjuvant hormonal therapy to dose-escalated 3D conformal radiation therapy for prostate cancer associated with treatment toxicity?* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003;57(3):614-20
- 142) Khan AM, Birk JW, Anderson JC, Georgsson M, Park TL, Smith CJ, Comer GM. *A prospective randomized placebo-controlled double-blinded pilot study of misoprostol rectal suppositories in the prevention of acute and chronic radiation proctitis symptoms in prostate cancer patients*. Am J Gastroenterol. 2000;95(8):1961-6
- 143) Kneebone A, Mameghan H, Bolin T, Berry M, Turner S, Kearsley J, Graham P, Fisher R, Delaney G. *The effect of oral sucralfate on the acute proctitis associated with prostate radiotherapy: a double-blind, randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001;51(3):628-35
- 144) Jahraus CD, Bettenhausen D, Malik U, Sellitti M, St Clair WH. *Prevention of acute radiation-induced proctosigmoiditis by balsalazide: a randomized, double-blind, placebo controlled trial in prostate cancer patients*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(5):1483-7
- 145) Hille A, Schmidberger H, Hermann RM, Christiansen H, Saile B, Pradier O, Hess CF. *A phase III randomized, placebo-controlled, double-blind study of misoprostol rectal suppositories to prevent acute radiation proctitis in patients with prostate cancer*. Int J Radiat

- Oncol Biol Phys. 2005;63(5):1488-93
- 146) Kouloulias VE, Kouvaris JR, Pissakas G, Mallas E, Antypas C, Kokakis JD, Matsopoulos G, Michopoulos S, Mystakidou K, Vlahos IJ. *Phase II multicenter randomized study of amifostine for prevention of acute radiation rectal toxicity: topical intrarectal versus subcutaneous application*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;62(2):486-93
- 147) Kneebone A, Mameghan H, Bolin T, Berry M, Turner S, Kearsley J, Graham P, Fisher R, Delaney G. *Effect of oral sucralfate on late rectal injury associated with radiotherapy for prostate cancer: A double-blind, randomized trial*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;60(4):1088-97
- 148) Sanguineti G, Franzone P, Marcenaro M, Foppiano F, Vitale V. *Sucralfate versus mesalazine versus hydrocortisone in the prevention of acute radiation proctitis during conformal radiotherapy for prostate carcinoma. A randomized study*. Strahlenther Onkol. 2003 ;179(7):464-70
- 149) Venkatesh KS, Ramanujam P. *Endoscopic therapy for radiation proctitis-induced hemorrhage in patients with prostatic carcinoma using argon plasma coagulator application*. Surg Endosc. 2002;16(4):707-10
- 150) Rotondano G, Bianco MA, Marmo R, Piscopo R, Cipolletta L. *Long-term outcome of argon plasma coagulation therapy for bleeding caused by chronic radiation proctopathy*. Dig Liver Dis. 2003;35(11):806-10
- 151) Mayer R, Klemen H, Quehenberger F, Sankin O, Mayer E, Hackl A, Smolle-Juettner FM. *Hyperbaric oxygen--an effective tool to treat radiation morbidity in prostate cancer*. Radiother Oncol. 2001;61(2):151-6
- 152) Peeters ST, Hoogeman MS, Heemsbergen WD, Slot A, Tabak H, Koper PC, Lebesque JV. *Volume and hormonal effects for acute side effects of rectum and bladder during conformal radiotherapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005;63(4):1142-52
- 153) Cheung MR, Tucker SL, Dong L, de Crevoisier R, Lee AK, Frank S, Kudchadker RJ, Thames H, Mohan R, Kuban D. *Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Mar 15;67(4):1059-65
- 154) Zelefsky MJ, Ginor RX, Fuks Z, Leibel SA. *Efficacy of selective alpha-1 blocker therapy in the treatment of acute urinary symptoms during radiotherapy for localized prostate cancer*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1999;45(3):567-70
- 155) Coleman CN, Kelly L, Riese Daly N, Beard C, Kaplan I, Lamb C, Probert K, Manola J. *Phase III study of ibuprofen versus placebo for radiation-induced genitourinary side effects*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002;54(1):191-4
- 156) Sandhu AS, Zelefsky MJ, Lee HJ, Lombardi D, Fuks Z, Leibel SA. *Long-term urinary toxicity after 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer in patients with prior history of transurethral resection*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;48(3):643-7
- 157) Liu M, Pickles T, Berthelet E, Agranovich A, Kwan W, Tyldesley S, McKenzie M, Keyes M, Morris J, Pai H; *Prostate Cohort Initiative*. *Urinary incontinence in prostate cancer patients treated with external beam radiotherapy*. Radiother Oncol. 2005;74(2):197-201
- 158) Lawton CA, Won M, Pilepich MV, Asbell SO, Shipley WU, Hanks GE, Cox JD, Perez CA, Sause WT, Doggett SRL, Rubin P. *Long-term treatment sequelae following external beam irradiation for adenocarcinoma of the prostate: Analysis of RTOG studies 7506 and 7706*. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:935-39
- 159) van der Wielen GJ, van Putten WL, Inncrocci L. *Sexual function after three-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: results from a dose-escalation trial*. Int J Radiat

- Oncol Biol Phys 2007;68(2):479–84
- 160) Perez CA, Lee HK, Georgiou A, Lockett MA. *Technical factors affecting morbidity in definitive irradiation for localized carcinoma of the prostate.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 1994;28:811–19
 - 161) Beard CJ, Propert KJ, Rieker PP, Clark JA, Kaplan I, Kantoff PW, Talcott JA, *Complications after treatment with external-beam irradiation in early-stage prostate cancer patients: a prospective multiinstitutional outcomes study.* JCO, 1997;15:223
 - 162) Borghede G, Hedelin H Borghede G, *Radiotherapy of localised prostate cancer: analysis of late treatment complications. A prospective study.* Radiother Oncol, 1997;43:139-46
 - 163) Turner SL, Adams K, Bull CA, Berry MP. *Sexual dysfunction after radical radiation therapy for prostate cancer: a prospective evaluation.* Urology, 1999;54:124-29
 - 164) Zelefsky MJ, Eid JF. *Elucidating the etiology of erectile dysfunction after definitive therapy for prostatic carcinoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 1998;40(1):129-33
 - 165) Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM et al, *Five year outcomes after prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: The prostate cancer outcomes Study.* J Natl Cancer Inst, 2004;6(18):1358-66
 - 166) Robinson JW, Moritz S, Fung T , *Meta-analyses of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma,* Int J Radiat Oncol Biol Phys , 2002;54(4):1063-68,
 - 167) al-Abany M, Steineck G, Agen Cronqvist AK et al, *Improving the preservation of erectile dysfunction after external beam radiotherapy for prostate cancer* Radiother Oncol, 2000;57(2):201-06
 - 168) Selek U, Cheung R, Lü M et al, *Erectile dysfunction and radiation dose to penile base structures: a lack of correlation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004;59(4):1039-49
 - 169) Wernicke AG, Valicanti R, Dieva K et al, *Radiation dose delivered to the proximal penis as a predictor of the risk of erectile dysfunction after three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004;60(5):1357-63
 - 170) Hollenkbeck BK, Wei JT, Sanda MG, Dunn RL, Sandler HM. *Neoadjuvant hormonal therapy impairs sexual outcome among younger men who undergo external beam radiotherapy for localized prostate cancer.* Urology, 2004;63(5):946-50
 - 171) Speight JL, Elkin EP, Pasta D et al. *Longitudinal assesment of changes in sexual function and bother in patients treated with external beam radiotherapy or brachiterapy, with and without neoadjuvant androgen ablation:data from CaPSURE,* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004;60(4):1066-75
 - 172) Incrocci L, Slagter C, Hop WC, Slob AK. *A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma.*Int J Radiat Oncol Biol Phys ,66 : 439–44, 2006
 - 173) Incrocci L, Hop WC, Slob AK. *Efficacy of sildenafil in an open label study as a continuation of a double-blind study in the treatment of erectyle dysfunction after radiotherapy for prostate cancer.* Urology,62(1):116-20,2003
 - 174) Movsas B, Hanlon AL, Pinover W, Hanks GE. *Is there an increased risk of second primaries following prostate irradiation?.*Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1998 May 1;41(2):251-5
 - 175) Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, Ron E. *Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surger.* Cancer, 2000;88(2):398-406
 - 176) Pickles T, Phillips N. *The risk of second malignancy in men with prostate cancer treated with or without radiation in British Columbia.* Radiother Oncol, 2002;65(3):145-51

- 177) Chrouser K, Leibovich B, Bergstrahl E, Zincke H, Blute M. *Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer.* J Urol, 2005;174(1):107-10
- 178) Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothemberger DA, Virnig BA. *Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study.* Gastroenterology, 2005;128(4):819-824
- 179) Kendal WS, Eapen L, Macrae R, Malone S, Nicholas G. *Prostatic irradiation is not associated with any measurable increase in the risk of subsequent rectal cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006;65 (3):661-68
- 180) Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellamer PFJ. *Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality.* J Urol, 2001;166(3):947-52
- 181) Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. *A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2001; 51:614-23
- 182) Wei JT, Dunn RL, Sandler HM et al. *Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporaneous therapies for localized prostate cancer.* JCO,2002;20:557-66
- 183) Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, P. O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV. *Time Course and Predictors of Symptoms After Primary Prostate Cancer Therapy.* JCO, 2003;21(21):3979-86,
- 184) Miller DC, Sanda MG, Dunn RL et al. *Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors; health-related quality of life changes after radical prostatectomy, external radiation or brachytherapy.* JCO,2005;23(12):2777-80
- 185) Litwin MS, Pasta DJ, Yu J, Stoddard ML, Flanders SC. *Urinary function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: a longitudinal, multivariate quality of life analysis from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor* J Urol, 2000;164:1973-7
- 186) Frank SJ, Pisters LL, Davis J, Lee AK, Bassett R, Kuban DA. *An assessment of quality of life following radical prostatectomy, high dose external beam radiation therapy and brachytherapy iodine implantation as monotherapies for localized prostate cancer.* J Urol, 2007 ;177(6):2151-6.

6.7. Brachiterapia

La brachiterapia (BT) della prostata con impianto permanente (IP) è un trattamento radioterapico in cui capsule di titanio contenenti isotopi radioattivi (I^{125} o Pd^{103}) in forma di semi vengono inserite nella ghiandola prostatica. L'impiego della BT per il trattamento radicale del carcinoma prostatico (CP) localizzato si è consolidato nel corso degli ultimi 20 anni [1] grazie all'adozione delle tecniche di impianto transperineale ecoguidato e di software specifici per il treatment planning e in seguito all'analisi dei risultati di numerose casistiche che ha fornito la base di evidenza per sviluppare raccomandazioni e linee guida al riguardo. L'efficacia della BT si basa sulla possibilità di somministrare alla prostata elevati livelli di dose che si traducono in una rapida ed efficace distruzione del metabolismo ghiandolare [2].

6.7.1. Selezione dei pazienti

- **Fattori malattia relati e outcome oncologico.** La BT mediante IP come monoterapia è indicata nel trattamento radicale dei pazienti con CP a basso rischio, definito da stadio clinico T1c-2a, GS < 7 e PSA \leq 10 ng/ml. In studi retrospettivi [3-7] è stato riportato un outcome sovrapponibile per le forme a basso rischio dopo trattamento radicale con prostatectomia (PR), radioterapia esterna (RTE) o BT, mentre risultati più favorevoli sono stati riscontrati nelle forme a rischio alto e intermedio dopo PR o RTE (LdP IV). In studi retrospettivi monocentrici su casistiche robuste e con lungo follow-up [8-10] è stato riportato un outcome favorevole sia per l'end-point biochimico che per quelli clinici (DFS, OS e DSS) dopo trattamento con BT esclusiva nelle forme a basso rischio; la giovane età non rappresentava una condizione limitante l'impiego della BT in questa categoria di pazienti [11]. Dopo trattamento combinato con BT e RTE sono stati riportati risultati favorevoli in tutte le classi di rischio [12] e tale approccio può essere considerato nei pazienti con fattori di rischio alto o intermedio. I fattori predittivi rappresentati da GS, PSA e entità dell'interessamento biotico hanno mostrato una rilevanza prognostica [13-15], mentre la presenza di invasione perineurale non ha mostrato un impatto significativo [16]. (LdP IV - V).
- **Fattori paziente relati, sequele e QoL.** La BT comporta l'erogazione di una dose elevata a livello dell'uretra prostatica e ciò determina sequele urinarie irritative e ostruttive in un'alta percentuale di casi [17-20]: il ricorso a una cateterizzazione temporanea è riportato nel 5 – 30% dei casi e a TURP nel 1 – 5% [21]. Fattori di rischio al riguardo sono rappresentati dal volume prostatico (> 50-55 cc) e da una preesistente ostruzione rilevata dallo studio uroflussometrico (UFM, flusso massimo < 15 ml/s) e dal IPSS (> 15) [22-23]. Un previo trattamento ormonale citoreducente può essere considerato [24], ma il paziente nel quale persiste un grado severo di ostruzione, da valutare con IPSS e UFM, non è un buon candidato per la BT. Nel paziente con esiti di TURP è stato riportato un rischio più elevato di sequele urinarie e incontinenza, ma una BT può essere considerata previa una adeguata selezione [25] (LdP V). Sintomi proctitici sono riportati nel 10 – 30%

dei casi, sono stati correlati alla dose erogata alla parete anteriore del retto (26) e risultano moderati e autolimitanti [27] (LdP III - V). Un deficit erettile (DE) si manifesta approssimativamente nel 50% dei casi a 3-6 anni dall'impianto e risulta correlato all'età, alla preesistente funzione erettile valutata con IIEF e alla dose erogata a bulbo e crura. Il trattamento con Sildenafil è risultato efficace in un'elevata percentuale di pazienti impiantati [28-31] e nel complesso la probabilità di mantenere la funzione erettile è significativamente maggiore dopo BT che dopo RTE o PR [32] (LdP IV). Relativamente alla valutazione della qualità di vita (QoL) la BT comporta un differente impatto sugli aspetti funzionali rispetto a RTE e PR, con una minor compromissione rispettivamente dei domini rettale e urinario-sessuale ma maggiori sintomi urinari irritativi-ostruttivi, mentre i domini generali non risultano in genere significativamente differenti [33-40]. L'effetto negativo sulla funzione urinaria risulta transitorio ma ancora rilevabile a 1 anno dall'impianto [40-41] (LdP III). Tali dati dovrebbero rappresentare sia dei criteri di selezione per il clinico sia la base per una adeguata informazione del paziente nella scelta dell'approccio terapeutico.

6.7.2. Trattamento

- **Isotopo e dose.** Gli isotopi attualmente impiegati per la BT a IP sono rappresentati da I^{125} e Pd^{103} , con emivita rispettivamente di 60 e 17 giorni e caratterizzati da una bassa energia (fotoni con energia media di 29 e 21 keV) e da un basso rateo di dose (LDR). La dose raccomandata è rispettivamente di 145 e 125 Gy nella monoterapia e 110 e 100 Gy come sovradosaggio in associazione ad un trattamento a fasci esterni di 40 – 50 Gy [42]. Uno studio randomizzato multicentrico ha confrontato i 2 isotopi [42-43]: un'analisi preliminare ha dato indicazione per risultati sovrapponibili in termini di controllo biochimico e per un diverso profilo temporaneo nella manifestazione delle sequele urinarie, legata al diverso rateo di dose. Non vi sono pertanto attualmente indicazioni per l'impiego preferenziale di uno dei due isotopi nelle varie situazioni (LdP II).
- **Definizione volumi, pre e post-planning.** Il volume bersaglio e gli organi a rischio (retto, uretra, bulbo) sono definiti in base all'imaging ecografico durante uno studio che precede l'impianto (preplanning). L'adozione di linee guida al riguardo e di vincoli dosimetrici si è dimostrata efficace nel garantire la copertura del bersaglio e nel ridurre il rischio di sequele [19, 26, 44]; l'impianto deve pertanto essere preceduto o eseguito previo uno studio ecografico di pianificazione (LdP III – V). La copertura dosimetrica effettivamente ottenuta è da valutare a 1-30 giorni dall'impianto mediante uno studio TAC o RMN (postplanning) [45-46].
- **Terapia ormonale (OT).** La OT associata a BT è stata oggetto di studi retrospettivi che non hanno portato a conclusioni univoche [25, 47-51], ma non vi sono evidenze che supportino l'utilità di una OT adiuvante a un trattamento radicale nelle forme a basso rischio. Nei pazienti sottoposti a BT, una OT citoriduttrice può essere utilizzata per i 2-4 mesi precedenti l'impianto con lo scopo di ridurre il volume prostatico per rimuovere un problema di interferenza con l'arco pubico o risolvere/ prevenire un'ostruzione [24] (LdP V).
- **Associazione con RTE.** Con l'impiego combinato di BT e RTE sono stati riportati risultati favorevoli in tutte le classi di rischio [12] e tale approccio è

**Tab 6.7. -1: Tossicità della BT con impianto permanente
(per bibliografia vedi testo)**

	<i>acute</i>	<i>tardive</i>	<i>trattamento</i>	<i>note</i>
<i>Urinarie</i>	frequenti sintomi irritativi ostruttivi per 6-12 mesi (alitici)	stenosi uretrale: 5-7%	catetere temporaneo 5-30% TURP 1-5%	fattori di rischio: volume prostatico e ostruzione preesistente
<i>Retтали</i>	proctite 10-30% (self assessed)	G2: 5-7%	autolimitanti	vincoli dosimetrici
<i>funzione erettile</i>	possibile DE transitoria	circa 50% DE a 3-6 anni	Sildenafil efficace	organo a rischio: bulbo penieno

spesso considerato nelle forme con fattori di rischio alto o intermedio; in studi retrospettivi [48, 52] l'aggiunta di una RTE alla BT non ha però comportato un vantaggio rispetto alla sola BT (LdP V). L'associazione RTE e BT è stata oggetto di uno studio prospettico di fase 2 [53] e di uno studio randomizzato di fase 3 [54-55]: i risultati preliminari non hanno evidenziato maggiori complicanze ma neppure un vantaggio in termini di controllo biochimico per il trattamento combinato (LdP II).

- **Raccomandazioni.** Le organizzazioni europee e americane che si occupano di brachiterapia hanno sviluppato delle raccomandazioni riguardo le modalità della BT prostatica, cui si fa riferimento [45-46, 56].

6.7.3. Follow-up

- **Cinetica PSA post-implant, bounces, definizione recidiva.** Dopo BT il PSA si abbassa lentamente e raggiunge un valore di nadir dopo un periodo mediano intorno ai 24-36 mesi. In questo periodo il livello di PSA non è stabile e possono esserci degli innalzamenti (bounces) che simulano una recidiva biochimica [57-59]. Per questo motivo non vi è un accordo definitivo sulla definizione di recidiva biochimica dopo BT: in un recente studio retrospettivo di coorte su 2700 pazienti [58] la definizione "nadir + 2 ng/ml" si è mostrata più sensibile e specifica della definizione ASTRO (3 innalzamenti consecutivi dopo il nadir); una definizione di tipo chirurgico (PSA sopra un valore di 0.5 ng/ml) può essere utilizzata solo dopo un follow-up ≥ 6 anni (LdP IV).
- **Gestione ostruzione.** In uno studio randomizzato a doppio cieco l'impiego profilattico della Tamsusolina ha dimostrato un impatto favorevole sulla morbilità urinaria valutata con IPSS, pur non modificando in modo significativo il tasso di ritenzione [60] (LdP II). In valutazioni retrospettive il ricorso a TURP si rende necessario nel 1 – 5% dei pazienti, considerata la lenta risoluzione dei sintomi deve essere procrastinato di almeno 2 anni e può comportare una moderata incontinenza nel 15-20% dei casi [21] (LdP V).
- **Gestione DE.** Il deficit erettile successivo a BT può rispondere al trattamento con Sildenafil [61] (LdP V).
- **Aspetti protezionistici – esposizione.** L'esposizione dei famigliari di portatori di impianto prostatico permanente è stato valutato mediante dosimetri ed è risultato dell'ordine di 0.1 mSv (impianto con I¹²⁵) e 0.02 mSv (impianto con Pd¹⁰³), con

un'esposizione contenuta nei limiti annuali previsti dai regolamenti specifici [62]. L'esposizione dei famigliari o del pubblico non deve pertanto essere un deterrente all'impiego della BT, fermo restando il principio di mantenere una esposizione il più bassa possibile nei limiti del ragionevole (principio "ALARA") (LdP III).

- **Cancerogenesi radioindotta.** Sebbene alcuni autori abbiano riportato un lieve incremento di incidenza di seconde neoplasie (vescicali, rettali) nei pazienti trattati con brachiterapia per carcinoma prostatico [63], una tale correlazione non è stata riscontrata in altre esperienze cliniche [64] e risulta di non facile interpretazione per l'impossibilità di ponderare variabili diverse dall'irradiazione, ma altrettanto determinanti nel processo di cancerogenesi (età, fattori genetici, fattori ambientali) (LdP IV).

6.7.4. Impianto temporaneo.

La BT con impianto temporaneo prevede l'impiego di sorgenti di Ir¹⁹² ad alto rateo di dose (HDR). È stata utilizzata per erogare un sovradosaggio prostatico in associazione a RTE nel trattamento radicale di forme a rischio alto – intermedio [65-66] e più recentemente come monoterapia in forme a basso rischio [67]. Sono stati riportati risultati favorevoli sia relativamente agli end points oncologici che di tossicità (LdP V). Richiede di erogare la dose in più frazioni il che comporta un maggior impegno. Raccomandazioni relative alla metodica sono state sviluppate recentemente [68].

6.7.5. Sintesi e raccomandazioni

La BT con impianto permanente offre risultati clinici confrontabili con altre tipi di trattamento loco-regionale per le forme a basso rischio. Per il rischio alto - intermedio i risultati migliori si ottengono con l'associazione con una componente di RTE ± OT	IV
I pazienti con sintomi ostruttivi (IPSS > 15, flusso massimo < 15 ml/s), con prostata voluminosa (> 55 cc) o con esiti di TURP non sono candidati ideali per la BT. Una previa OT citoriduttiva può essere considerata per ridurre il volume prostatico	IV
I125 e Pd103 sono gli isotopi attualmente impiegati per l'impianto permanente e la dose raccomandata è rispettivamente di 145 e 125 Gy. Non vi sono attualmente indicazioni per l'impiego preferenziale di uno dei due isotopi e del loro assemblaggio (strand o semi liberi)	II
L'impianto è pianificato ed eseguito sotto guida ecografica e la copertura dosimetrica ottenuta è valutata con uno studio di postplanning mediante TAC o RMN	III
L'outcome oncologico è valutato mediante la cinetica del PSA seguendo i criteri utilizzati per la RTE, nei pazienti trattati con BT LDR sono richiesti molti mesi (24 – 36) per raggiungere un valore basso e stabile	IV

	L'impiego di un alfalitico migliora i sintomi irritativi – ostruttivi dei mesi successivi all'impianto; l'eventuale ricorso a TURP deve essere procrastinato in considerazione della lenta risoluzione dei sintomi	III
	L'esposizione dei famigliari è molto bassa e non rappresenta un deterrente all'impiego della BT con impianto permanente, fermo restando il principio di mantenerla il più bassa possibile nei limiti del ragionevole, con la conseguente necessità di fornire informazioni e istruzioni prima e subito dopo l'impianto	III
B	La brachiterapia con impianto permanente è indicata nei tumori a basso rischio in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni.	
B	Nei pazienti in classe di rischio intermedio può essere considerata in associazione a radioterapia esterna +/- OT	
B	Nei pazienti con prostata di volume > 50 ml e/o IPSS > 15 e/o Qmax < 15 deve essere presa in considerazione una OT per 2-4 mesi	
A	E' indifferente la scelta della tipologia dei semi radioattivi	
A	E' indicata una pianificazione con ecografia dell'impianto e una valutazione della geometria dello stesso entro 30 giorni	
B	L'utilizzo profilattico degli alfa-litici per 4-6 mesi è un trattamento appropriato	
B	Il trattamento con PDE-5i è appropriato nella disfunzione erettile indotta da RTE	
D	Nei pazienti che sviluppano ostruzione del basso apparato urinario la TUR-P non deve essere eseguita prima di un anno dal trattamento	

6.7.6. Bibliografia

1. Lee WR, Moughan J, Owen JB, Zelefsky MJ. The 1999 patterns of care study of radiotherapy in localized prostate carcinoma: a comprehensive survey of prostate brachytherapy in the United States. *Cancer*. 2003 Nov 1;98(9):1987-94.
2. Pickett B, Kurhanewicz J, Pouliot J, Weinberg V, Shinohara K, Coakley F, Roach M 3rd. Three-dimensional conformal external beam radiotherapy compared with permanent prostate implantation in low-risk prostate cancer based on endorectal magnetic resonance spectroscopy imaging and prostate-specific antigen level. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 May 1;65(1):65-72.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, Tomaszewski JE, Renshaw AA, Kaplan I, Beard CJ, Wein A. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA*. 1998 Sep 16;280(11):969-74.
4. Beyer DC, Brachman DG. Failure free survival following brachytherapy alone for prostate cancer: comparison with external beam radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2000 Dec;57(3):263-7.
5. Brachman DG, Thomas T, Hilbe J, Beyer DC. Failure-free survival following

- brachytherapy alone or external beam irradiation alone for T1-2 prostate tumors in 2222 patients: results from a single practice. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Aug 1;48(1):111-7.
6. Sharkey J, Cantor A, Solc Z, Huff W, Chovnick SD, Behar RJ, Perez R, Otheguy J, Rabinowitz R. 103Pd brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer: a 12-year experience from a single group practice. *Brachytherapy.* 2005;4(1):34-44.
 7. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol.* 2004 Apr;71(1):29-33.
 8. Potters L, Morgenstern C, Calugaru E, Fearn P, Jassal A, Presser J, Mullen E. 12-year outcomes following permanent prostate brachytherapy in patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2005 May;173(5):1562-6.
 9. Stock RG, Cesaretti JA, Stone NN. Disease-specific survival following the brachytherapy management of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 1;64(3):810-6.
 10. Stock RG, Stone NN, Cesaretti JA, Rosenstein BS. Biologically effective dose values for prostate brachytherapy: effects on PSA failure and posttreatment biopsy results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Feb 1;64(2):527-33.
 11. Merrick GS, Wallner KE, Butler WM, Galbreath RW, Allen ZA, Adamovich E, True L. Brachytherapy in men aged \leq 54 years with clinically localized prostate cancer. *BJU Int.* 2006 Aug;98(2):324-8.
 12. Critz FA, Levinson K. 10-year disease-free survival rates after simultaneous irradiation for prostate cancer with a focus on calculation methodology. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2232-8.
 13. Potters L, Purrazzella R, Brustein S, Fearn P, Huang D, Leibel SA, Kattan MW. The prognostic significance of Gleason Grade in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Jul 1;56(3):749-54.
 14. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Prognostic significance of percent positive biopsies in clinically organ-confined prostate cancer treated with permanent prostate brachytherapy with or without supplemental external-beam radiation. *Cancer J.* 2004 Jan-Feb;10(1):54-60.
 15. Beyer DC, Thomas T, Hilbe J, Swenson V. Relative influence of Gleason score and pretreatment PSA in predicting survival following brachytherapy for prostate cancer. *Brachytherapy.* 2003;2(2):77-84.
 16. Weight CJ, Ciezki JP, Reddy CA, Zhou M, Klein EA. Perineural invasion on prostate needle biopsy does not predict biochemical failure following brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Jun 1;65(2):347-50.
 17. Gelblum DY, Potters L, Ashley R, Waldbaum R, Wang XH, Leibel S. Urinary morbidity following ultrasound-guided transperineal prostate seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Aug 1;45(1):59-67.
 18. Stone NN, Stock RG. Prospective assessment of patient-reported long-term urinary morbidity and associated quality of life changes after 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2003;2(1):32-9.
 19. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Allen ZA, Adamovich E. Risk factors for the development of prostate brachytherapy related

- urethral strictures. *J Urol.* 2006 Apr;175(4):1376-80; discussion 1381.
20. Gutman S, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen Z, Galbreath RW, Adamovich E. Severity categories of the International Prostate Symptom Score before, and urinary morbidity after, permanent prostate brachytherapy. *BJU Int.* 2006 Jan;97(1):62-8.
 21. Kollmeier MA, Stock RG, Cesaretti J, Stone NN. Urinary morbidity and incontinence following transurethral resection of the prostate after brachytherapy. *J Urol.* 2005 Mar;173(3):808-12.
 22. Terk MD, Stock RG, Stone NN. Identification of patients at increased risk for prolonged urinary retention following radioactive seed implantation of the prostate. *J Urol.* 1998 Oct;160(4):1379-82.
 23. Martens C, Pond G, Webster D, McLean M, Gillan C, Crook J. Relationship of the International Prostate Symptom score with urinary flow studies, and catheterization rates following 125I prostate brachytherapy. *Brachytherapy.* 2006 Jan-Mar;5(1):9-13.
 24. Krupski T, Bissonette EA, Petroni GR, Theodorescu D. The impact of prostate volume following neoadjuvant androgen deprivation on quality of life and voiding symptoms in patients undergoing permanent prostate brachytherapy. *Eur Urol.* 2003 May;43(5):467-72.
 25. Moran BJ, Stutz MA, Gurel MH. Prostate brachytherapy can be performed in selected patients after transurethral resection of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Jun 1;59(2):392-6.
 26. Snyder KM, Stock RG, Hong SM, Lo YC, Stone NN. Defining the risk of developing grade 2 proctitis following 125I prostate brachytherapy using a rectal dose-volume histogram analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Jun 1;50(2):335-41.
 27. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Kurko B, Cleavinger S. Rectal function following brachytherapy with or without supplemental external beam radiation: results of two prospective randomized trials. *Brachytherapy.* 2003;2(3):147-57.
 28. Stock RG, Kao J, Stone NN. Penile erectile function after permanent radioactive seed implantation for treatment of prostate cancer. *J Urol.* 2001 Feb;165(2):436-9.
 29. Potters L, Torre T, Fearn PA, Leibel SA, Kattan MW. Potency after permanent prostate brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Aug 1;50(5):1235-42.
 30. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Stipetch RL, Abel LJ, Lief JH. Erectile function after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Mar 15;52(4):893-902.
 31. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Anderson RL, Kurko BS, Lief JH, Allen ZA. Erectile function after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jun 1;62(2):437-47.
 32. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Nov 15;54(4):1063-8.
 33. Downs TM, Sadetsky N, Pasta DJ, Grossfeld GD, Kane CJ, Mehta SS, Carroll PR, Lubeck DP. Health related quality of life patterns in patients treated with interstitial prostate brachytherapy for localized prostate cancer--data from CaPSURE. *J Urol.* 2003 Nov;170(5):1822-7.

34. Speight JL, Elkin EP, Pasta DJ, Silva S, Lubeck DP, Carroll PR, Litwin MS. Longitudinal assessment of changes in sexual function and bother in patients treated with external beam radiotherapy or brachytherapy, with and without neoadjuvant androgen ablation: data from CaPSURE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15;60(4):1066-75.
35. Litwin MS, Sadetsky N, Pasta DJ, Lubeck DP. Bowel function and bother after treatment for early stage prostate cancer: a longitudinal quality of life analysis from CaPSURE. *J Urol.* 2004 Aug;172(2):515-9.
36. Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS. Early quality of life in patients with localized prostate carcinoma: an examination of treatment-related, demographic, and psychosocial factors. *Cancer.* 2001 Sep 15;92(6):1451-9.
37. Davis JW, Kuban DA, Lynch DF, Schellhammer PF. Quality of life after treatment for localized prostate cancer: differences based on treatment modality. *J Urol.* 2001 Sep;166(3):947-52.
38. Talcott JA, Manola J, Clark JA, Kaplan I, Beard CJ, Mitchell SP, Chen RC, O'Leary MP, Kantoff PW, D'Amico AV. Time course and predictors of symptoms after primary prostate cancer therapy. *J Clin Oncol.* 2003 Nov 1;21(21):3979-86.
39. Miller DC, Sanda MG, Dunn RL, Montie JE, Pimentel H, Sandler HM, McLaughlin WP, Wei JT. Long-term outcomes among localized prostate cancer survivors: health-related quality-of-life changes after radical prostatectomy, external radiation, and brachytherapy. *J Clin Oncol.* 2005 Apr 20;23(12):2772-80.
40. Caffo O, Fellin G, Bolner A, Coccarelli F, Divan C, Frisinghelli M, Mussari S, Ziglio F, Malossini G, Tomio L, Galligioni E. Prospective evaluation of quality of life after interstitial brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Sep 1;66(1):31-7.
41. Feigenberg SJ, Lee WR, Desilvio ML, Winter K, Pisansky TM, Bruner DW, Lawton C, Morton G, Baikadi M, Sandler H. Health-related quality of life in men receiving prostate brachytherapy on RTOG 98-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jul 15;62(4):956-64.
42. Wallner K, Merrick G, True L, Cavanagh W, Simpson C, Butler W. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter trial. *Cancer J.* 2002 Jan-Feb;8(1):67-73.
43. Herstein A, Wallner K, Merrick G, Mitsuyama H, Armstrong J, True L, Cavanagh W, Butler W. I-125 versus Pd-103 for low-risk prostate cancer: long-term morbidity outcomes from a prospective randomized multicenter controlled trial. *Cancer J.* 2005 Sep-Oct;11(5):385-9.
44. Horwitz EM, Mitra RK, Uzzo RG, Das IJ, Pinover WH, Hanlon AL, McNeeley SW, Hanks GE. Impact of target volume coverage with Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 98-05 guidelines for transrectal ultrasound guided permanent Iodine-125 prostate implants. *Radiation Oncol.* 2003 Feb;66(2):173-9.
45. Nag S, Ciezki JP, Cormack R, Doggett S, DeWyngaert K, Edmundson GK, Stock RG, Stone NN, Yu Y, Zelefsky MJ; Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society. Intraoperative planning and evaluation of permanent prostate brachytherapy: report of the American Brachytherapy Society. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Dec 1;51(5):1422-30.
46. Ash D, Flynn A, Battermann J, de Reijke T, Lavagnini P, Blank L; ESTRA/EAU Urological Brachytherapy Group; EORTC Radiotherapy Group. ESTRO/EAU/

- EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2000 Dec;57(3):315-21.
47. Lee LN, Stock RG, Stone NN. Role of hormonal therapy in the management of intermediate- to high-risk prostate cancer treated with permanent radioactive seed implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1;52(2):444-52.
 48. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Lief JH, Allen Z, Adamovich E. Impact of supplemental external beam radiotherapy and/or androgen deprivation therapy on biochemical outcome after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Jan 1;61(1):32-43.
 49. Beyer DC, McKeough T, Thomas T. Impact of short course hormonal therapy on overall and cancer specific survival after permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005 Apr 1;61(5):1299-305.
 50. Merrick GS, Butler WM, Galbreath RW, Lief JH, Adamovich E. Does hormonal manipulation in conjunction with permanent interstitial brachytherapy, with or without supplemental external beam irradiation, improve the biochemical outcome for men with intermediate or high-risk prostate cancer? *BJU Int.* 2003 Jan;91(1):23-9.
 51. Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Galbreath RW, Allen ZA, Kurko B. Efficacy of neoadjuvant bicalutamide and dutasteride as a cytoreductive regimen before prostate brachytherapy. *Urology.* 2006 Jul;68(1):116-20.
 52. Potters L, Fearn P, Kattan M. The role of external radiotherapy in patients treated with permanent prostate brachytherapy. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2002;5(1):47-53.
 53. Lee WR, DeSilvio M, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, Baikadi M, Kuettel M, Greven K, Sandler H. A phase II study of external beam radiotherapy combined with permanent source brachytherapy for intermediate-risk, clinically localized adenocarcinoma of the prostate: preliminary results of RTOG P-0019. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Mar 1;64(3):804-9.
 54. Wallner K, Merrick G, True L, Sherertz T, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. 20 Gy versus 44 Gy supplemental beam radiation with Pd-103 prostate brachytherapy: preliminary biochemical outcomes from a prospective randomized multi-center trial. *Radiother Oncol.* 2005 Jun;75(3):307-10.
 55. Ghaly M, Wallner K, Merrick G, True L, Sutlief S, Cavanagh W, Butler W. The effect of supplemental beam radiation on prostate brachytherapy-related morbidity: morbidity outcomes from two prospective randomized multicenter trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1288-93.
 56. Yu Y, Anderson LL, Li Z, Mellenberg DE, Nath R, Schell MC, Waterman FM, Wu A, Blasko JC. Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64. *Med Phys.* 1999 Oct;26(10):2054-76.
 57. Ciezki JP, Reddy CA, Garcia J, Angermeier K, Ulchaker J, Mahadevan A, Chegade N, Altman A, Klein EA. PSA kinetics after prostate brachytherapy: PSA bounce phenomenon and its implications for PSA doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006 Feb 1;64(2):512-7.
 58. Kuban DA, Levy LB, Potters L, Beyer DC, Blasko JC, Moran BJ, Ciezki JP, Zietman AL, Zelefsky MJ, Pisansky TM, Elshaikh M, Horwitz EM. Comparison of biochemical failure definitions for permanent prostate brachytherapy. *Int J Radiat*

- Oncol Biol Phys. 2006 Aug 1;65(5):1487-93.
59. Toledano A, Chauveinc L, Flam T, Thiounn N, Solignac S, Timbert M, Rosenwald JC, Cosset JM. PSA bounce after permanent implant prostate brachytherapy may mimic a biochemical failure: a study of 295 patients with a minimum 3-year followup. *Brachytherapy*. 2006 Apr-Jun;5(2):122-6.
 60. Elshaikh MA, Ulchaker JC, Reddy CA, Angermeier KW, Klein EA, Chehade N, Altman A, Ciezki JP. Prophylactic tamsulosin (Flomax) in patients undergoing prostate 125I brachytherapy for prostate carcinoma: final report of a double-blind placebo-controlled randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 May 1;62(1):164-9.
 61. Merrick GS, Butler WM, Lief JH, Stipetich RL, Abel LJ, Dorsey AT. Efficacy of sildenafil citrate in prostate brachytherapy patients with erectile dysfunction. *Urology*. 1999 Jun;53(6):1112-6.
 62. Michalski J, Mutic S, Eichling J, Ahmed SN. Radiation exposure to family and household members after prostate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003 Jul 1;56(3):764-8.
 63. Liauw SL, Sylvester JE, Morris CG, Blasko JC, Grimm PD. Second malignancies after prostate brachytherapy: incidence of bladder and colorectal cancers in patients with 15 years of potential follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Nov 1;66(3):669-73.
 64. Gutman SA, Merrick GS, Butler WM, Wallner KE, Allen ZA, Galbreath RW, Adamovich E. Prospective evaluation of quality of life after interstitial brachytherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Sep 1;66(1):45-55.
 65. Astrom L, Pedersen D, Mercke C, Holmang S, Johansson KA. Long-term outcome of high dose rate brachytherapy in radiotherapy of localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005 Feb;74(2):157-61.
 66. Potters L, Klein EA, Kattan MW, Reddy CA, Ciezki JP, Reuther AM, Kupelian PA. Monotherapy for stage T1-T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation. *Radiother Oncol*. 2004 Apr;71(1):29-33.
 67. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, Gustafson GS. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose rate palladium seeds. *J Urol*. 2004 Mar;171(3):1098-104.
 68. Kovacs G, Potter R, Loch T, Hammer J, Kolkman-Deurloo IK, de la Rosette JJ, Bertermann H. GEC/ESTRO-EAU recommendations on temporary brachytherapy using stepping sources for localised prostate cancer. *Radiother Oncol*. 2005 Feb;74(2):137-48.

6.8. Altre opzioni terapeutiche

- Sono rappresentate essenzialmente dalla Crioterapia e dall'HIFU (High Intensity Focused Ultrasounds) [1]. (LdP VI).
- In fase di definizione il ruolo riservato alla RITA (Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation) e alle Micro-onde Interstiziali, metodiche considerate in atto ancora sperimentali, suffragate da studi di casistica estremamente limitati [1]. (LdP VI).
- La Crioterapia e l'HIFU possono essere proposte, in pazienti selezionati, sia nel trattamento primario del carcinoma prostatico clinicamente organo-confinato o localmente avanzato, che con finalità di salvataggio dopo fallimento radioterapico, offrendo indubbi vantaggi rappresentati dalle perdite ematiche assenti o scarsamente significative, dalla possibilità di esecuzione in anestesia periferica, con limitata degenza, e dalla ripetibilità del trattamento in caso di fallimento terapeutico [2]. (LdP VI).
- A fronte dei succitati vantaggi esistono tuttora evidenti limiti, costituiti dalla mancanza di studi clinici randomizzati, con valutazioni analitiche effettuate esclusivamente su studi di casistica (n° max pazienti Crioterapia: 975, n° max pazienti HIFU: 599), e follow-up relativamente brevi (Crioterapia: max 7 anni, HIFU: max 5 anni) [3,4,5,6].

6.8.1. Crioterapia

- Nel 1996 l'American Urological Association (AUA) ha confermato la crioterapia prostatica quale opzione terapeutica mini-invasiva nel trattamento del carcinoma prostatico, rimuovendo il termine di "sperimentale" e confermandone l'attività antitumorale con associata bassa morbilità [1]. (LdP VI).
- Nella moderna crioterapia di III generazione, introdotta a livello internazionale solo nel 2000, il congelamento della prostata viene ottenuto attraverso criosonde del calibro di 17 Gauge (1.47 mm) [2]. (LdP VI).
- I dispositivi di infissione, al cui interno si ottiene la circolazione di gas pressurizzati [argon (congelamento), elio (scongelamento), secondo il principio di Joule-Thompson], vengono posizionati per via percutanea transperineale sotto guida ecografica transrettale su template alfa-numerico tipo brachystepper, in numero di 12-20 in relazione al volume prostatico [3,4]. (LdP V-VI).
- I limitati follow-up a lungo termine (II generazione: max a 7 anni), in riferimento al controllo biochimico di malattia e alla sopravvivenza libera da malattia (DFS), ne limitano l'utilizzo in pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni [5,6]. (LdP V-VI).

6.8.1.1. Indicazioni

La metodica può essere proposta come trattamento:

INDICAZIONI alla crioterapia
1) Trattamento con finalità radicale del carcinoma prostatico organo-confinato e localmente avanzato (T1-T3)
2) Trattamento con finalità di salvataggio dopo fallimento radioterapico (radioterapia esterna e/o brachiterapia interstiziale)
3) Trattamento palliativo locale del carcinoma metastatico, con la finalità di limitare o ridurre gli effetti indotti dalla progressione neoplastica loco-regionale, causa di ostruzione e/o ematuria
CRITERI DI INCLUSIONE
1) Rifiuto delle terapie convenzionali con finalità radicale (Prostatectomia radicale, Radioterapia esterna, Brachiterapia interstiziale)
2) Elevato rischio chirurgico-anestesiológico
3) Età oltre i 70 anni
VANTAGGI
1) Trattamento attuabile in regime di Day Surgery
2) Anestesia periferica, raramente generale
3) Perdite ematiche assenti o scarsamente significative
4) Ripetibilità del trattamento in caso di failure
5) Possibilità di eseguire la prostatectomia radicale o la radioterapia esterna dopo failure
6) Costi relativamente limitati
SVANTAGGI
1) Studi clinici retrospettivi non randomizzati
2) Limitati follow-up temporali

1) **Primario con Finalità Radicale**, nelle neoplasie organo-confinate o localmente avanzate *in pazienti non candidabili o che rifiutino il trattamento chirurgico e/o radioterapico, con aspettativa di vita inferiore a 10 anni, e in pazienti sessualmente non potenti o non interessati a mantenere la propria potenza sessuale*, cioè in relazione all'elevato rischio di disfunzione erettile procedura-correlato [7]. (LdP V-VI).

2) **A Scopo di Salvataggio**, in caso di fallimento di radioterapia esterna in pazienti con malattia non metastatica, con aspettativa di vita maggiore di 5 anni, che presentino comorbidità associate o ad elevato rischio anestesiológico, in alternativa alla prostatectomia radicale di salvataggio [8]. (LdP VI).

- Dopo fallimento radioterapico, in presenza di un innalzamento del PSA totale documentato su 3 dosaggi consecutivi (criteri ASTRO), è utile attendere almeno 18 mesi dall'irradiazione ed eseguire una biopsia prostatica prima di effettuare il trattamento crioterapico, tenendo comunque presente che le complicanze indotte dalla procedura di salvataggio risultano essere sicuramente maggiori rispetto al trattamento di prima linea [9]. (LdP V).
- L'applicazione della metodica dopo fallimento di brachiterapia interstiziale, in termini di fattibilità ed efficacia, risulta essere ancora in fase di definizione [10]. (LdP VI).
- La crioterapia di salvataggio è stata anche sperimentalmente proposta nel trattamento delle recidive locali dopo prostatectomia radicale [11]. (LdP VI).

3) **Con Intento Palliativo**, *in presenza di malattia metastatica (M+)*, con la finalità di

limitare o ridurre gli effetti indotti dalla progressione neoplastica loco-regionale, causa di ostruzione urinaria e/o ematuria [12]. (LdP VI).

6.8.1.2. Controindicazioni

Le principali **contro-indicazioni** relative alla crioterapia prostatica sono rappresentate da [13] (LdP VI) :

- 1) *precedente estesa TURP*, associata a maggiore rischio di incontinenza urinaria post-operativa e uretrorrea.
- 2) *significativi LUTS* evidenziati in fase preoperatoria, per l'incrementato rischio di ritenzione urinaria post-trattamento.
- 3) *elevato volume prostatico (> 50 cc)*, per la potenziale interferenza dell'arco pubico all'infissione delle criosonde, connotazione anatomica limitante l'attuazione della procedura.
- 4) *storia di resezione addomino-perineale* per carcinoma rettale, stenosi rettale o altra patologia rettale maggiore.

6.8.1.3. Risultati del trattamento di prima linea:

- A 6-12 mesi dall'intervento il *tasso di biopsie positive* risulta variabile tra il 7.7% e il 25%, con una maggiore positività a livello dell'apice prostatico (9.5%) e delle vescicole seminali (48.8%), contro una minore incidenza a carico delle regioni medio-giandolari (4.1%) e della base prostatica (0%) [14]. (LdP V).
- Nella immediata fase post-trattamento, i valori di PSA possono non prontamente ridursi, si verifica infatti un incremento dei livelli sierici in relazione al rilascio di PSA intracellulare da parte delle cellule andate incontro a necrosi [4]. (LdP VI).
- Il *PSA nadir* viene usualmente raggiunto, nel 71-84% dei pazienti trattati, dopo circa 3 mesi dalla procedura, sebbene dati non concordi riguardino i valori di riferimento, oscillanti tra 0.1 ng/ml (22-48%) e 0.5 ng/ml (86-99%) nelle varie serie [15]. (LdP V-VI).
- Ad un follow-up medio di 12 mesi, un PSA nadir ≤ 0.4 ng/ml viene raggiunto nel 71-78% dei casi in rapporto al gruppo di rischio considerato (*Low, Intermediate, High Risk*) [16,17]. (LdP V-VI).
- Risultati interessanti emergono *rapportando il PSA nadir al tasso di fallimento biochimico e alla positività bioptica*:
 1. Il tasso di fallimento biochimico risulta inferiore nei pazienti con un PSA nadir < 0.1 ng/ml, corrispondente al 21%, rispetto ai soggetti con un nadir < 0.5 ng/ml, nei quali si attesta al 42% [16,17]. (LdP V-VI).
 2. La positività bioptica è pari all'1.5% in presenza di un PSA nadir < 0.1 ng/ml, si attesta al 10% per un nadir tra 0.1 e 0.4 ng/ml e al 55% per valori > 0.5 ng/ml. Il fallimento biochimico e bioptico si realizzano, comunque, entro i primi 12 mesi successivi al trattamento [18]. (LdP VI).
- Ad un follow-up mediano di 5 anni, il *biochemical disease-free rate (BDFR)*, variabile tra il 61% e il 92%, è tuttavia strettamente dipendente oltre che dal PSA nadir dal gruppo di rischio, così come il *biochemical progression free rate (BPFR)* variabile tra il 36% e il 76% [16,17]. (LdP V-VI).

- Anche il livello sierico di *PSA pre-trattamento* è indicato come predittivo della risposta alla crioablazione: *per valori di PSA < 10 ng/ml il rischio di tumore residuo alla biopsia è più basso (dal 4% al 16%), ed è più alta la probabilità di ottenere valori di PSA post-trattamento a livelli indosabili* [19]. (LdP V).

6.8.1.4. Risultati del trattamento di salvataggio dopo fallimento radioterapico:

- Vengono documentate percentuali di negatività biptica, variabili tra il 96% e il 58% su follow-up rispettivamente corrispondente a 3 e 24 mesi. Il controllo biochimico di malattia a 3 mesi dal trattamento, considerando un PSA nadir ≤ 0.5 ng/ml è pari al 96.6% [20]. (LdP V).
- Il controllo biochimico si modifica però temporalmente in senso negativo, con verifica di assenza di recidiva biochimica nel 51% a 12 mesi e nel 44% a 24 mesi. Documentando invece un PSA nadir ≥ 1 ng/ml, il tasso di assenza di recidiva biochimica, a 12 e 24 mesi dal trattamento, si attesta rispettivamente al 72% e al 58% [21,22]. (LdP V-VI).
- Il DSS rate (Disease Specific Survival rate) a 5 anni è strettamente correlato al Gleason score, attestandosi all'87% nei pazienti con uno score ≤ 8 e al 63% in presenza di uno score 9-10, e allo stadio clinico pre-EBRT, con un tasso rispettivamente pari al 94-90% negli stadi T1-T2 e al 72-69% negli stadi T3-T4 [23]. (LdP V).
- Il DFS rate (Disease Free Survival rate) risulta correlabile ai livelli sierici di PSA pre-trattamento e si attesta 57% in pazienti con PSA ≤ 10 ng/mL e al 23% per valori di PSA > 10 ng/mL [23]. (LdP V).

6.8.1.5. Complicanze:

- La complicanza più comune è la disfunzione erettile (DE), con tassi che superano l'80%, indipendentemente dalla generazione del sistema usato, sebbene alcune casistiche riportino percentuali inferiori, nel range del 40-47% [24, 1] (LdP V-VI).
- La DE è essenzialmente dovuta all'estensione delle iceball in sede extracapsulare con danneggiamento dei bundles neurovascolari [20]. (LdP VI).
- Dati ancora sperimentali riportano, comunque, la possibilità di effettuare in pazienti selezionati una preservazione dei bundles neurovascolari con un trattamento nerve-sparing monolaterale [25]. (LdP V).
- Altra complicanza procedura-correlata è costituita dalla incontinenza urinaria (da urgenza e/o da sforzo). Su crioterapia di III generazione, vengono riportati tassi di variabili tra il 3% [20]. (LdP V-VI).
- La percentuale di incontinenza urinaria subisce un netto incremento in pazienti precedentemente sottoposti a TURP, con un tasso oscillante tra il 48% e il 73%. L'incontinenza urinaria mostra in ogni caso una maggiore incidenza nel caso in cui venga effettuato un trattamento di salvataggio, con percentuali estremamente variabili tra il 9% e l'83%, sebbene il rischio cumulativo sia significativamente inferiore rispetto alla prostatectomia di salvataggio [27]. (LdP V).
- L'utilizzo di termocoppie posizionate a livello dello sfintere esterno ha comunque ridotto l'incidenza di incontinenza urinaria a tassi inferiori al 5%, come riportato nelle più recenti serie [28]. (LdP VI).

- Ulteriore complicanza è costituita dalla ostruzione al flusso minzionale, riportata nel 3.8-23% dei casi [29]. (LdP VI).
- Il dolore pelvico o rettale, riferito dallo 0.4-11% dei pazienti in trattamento primario, è più comune nei soggetti precedentemente irradiati, nei quali il tasso di incidenza si attesta al 26-77.3% [19,30]. (LdP V).
- Complicanza sicuramente più grave e temibile è rappresentata dalla fistola retto-uretrale la cui incidenza, variabile tra lo 0% e il 3.3%, è superiore nei pazienti precedentemente irradiati [26,28,31]. (LdP V-VI).
- Ulteriori, seppur rare complicanze, sono rappresentate dalla idronefrosi, da esteso congelamento del collo vescicale o della regione delle vescicole seminali con interessamento del meato ureterale o dell'uretere terminale, e dall'ileo paralitico, attribuibile all'estensione dell'iceball nello spazio peritoneale del Douglas [20]. (LdP VI).
- Possibile l'insorgenza di parestesie peniene transitorie, indotte da danno termico a carico del nervo dorsale del pene [20]. (LdP VI).

6.8.1.6. Valutazione della QoL:

- La determinazione eseguita mediante questionario FACT-P (Functional Assessment of Cancer Treatment - Prostate), ha consentito di attestare un netto declino dello score a 6 settimane dal trattamento, rispetto alla valutazione pre, ed un successivo incremento, con non significativa differenza rispetto alla baseline, a 12 mesi di follow-up; fatta eccezione per lo score riguardante la funzione sessuale, preservata solo nel 2.17% dei pazienti valutati. I suddetti dati, aggiornati ad un follow-up di 3 anni, hanno dimostrato una ulteriore stabilizzazione dei parametri di QoL indagati e un miglioramento in termini di ripristino della funzione sessuale, ottenuta nel 13% dei casi [32]. (LdP V).
- L'analisi comparativa effettuata mediante questionario EORTC QLQ-C30, ha inoltre dimostrato una significativa differenza sui parametri funzionali fisici e sociali a favore della crioterapia primaria rispetto alla procedura di salvataggio, con una maggiore severità dei sintomi urinari nel secondo gruppo in oggetto [33] (LdP V).

6.8.2. HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

- Negli ultimi 10 anni migliaia (oltre 10.000) di pazienti affetti da carcinoma prostatico sono stati trattati mediante High Intensity Focused Ultrasound (HIFU), sebbene la letteratura specialistica comprenda ancora una quantità esigua di citazioni, riportanti follow-up relativamente brevi (≤ 5 anni) e con un numero limitato di pazienti valutabili [1,2]. (LdP V-VI).
- L'HIFU viene proposta quale alternativa terapeutica nel trattamento del carcinoma prostatico, offrendo i vantaggi della mini-invasività e della bassa morbilità, con assenza di perdite ematiche, possibilità di ripetere il trattamento, breve ospedalizzazione (1-2 giorni), limitati costi e un buon controllo locale della malattia [1]. (LdP VI).

- La distruzione tissutale (*necrosi coagulativa*) determinata dagli ultrasuoni focalizzati si basa essenzialmente su due distinti effetti fisici dipendenti dalla intensità acustica, il primo l'*effetto termico*, ottenuto applicando basse intensità di ultrasuoni ($< 500 \text{ W/cm}^2$) con $\Delta t > 1$ secondo, determina fusione delle membrane lipidiche e denaturazione proteica, il secondo l'*effetto di cavitazione*, ottenuto con picchi di intensità elevata di ultrasuoni ($> 3000 \text{ W/cm}^2$), provoca la formazione di bolle di gas all'interno dei tessuti [3]. (LdP VI).
- In atto sono disponibili commercialmente **due differenti dispositivi HIFU** caratterizzati da peculiari differenze tecniche:
 - 1) *Ablatherm (Edap-Technomed, Lione)*,
 - 2) *Sonablate500 (Focus Surgery Indianapolis)*.

6.8.2.1. Indicazioni

La metodica può essere proposta come trattamento:

- 1) Primario con Finalità Radicale, in pazienti affetti da carcinoma prostatico organo-confinato (stadio T1-T2) bene/moderatamente differenziato (Gleason score < 7), con PSA alla diagnosi $\leq 15 \text{ ng/ml}$ e aspettativa di vita non superiore a 10 anni (in rapporto ai limiti temporali dei follow-up disponibili), non candidabili o che rifiutino il trattamento radioterapico e/o chirurgico.

Sebbene la metodica sia principalmente indicata nelle neoplasie intracapsulari è possibile prevederne l'impiego anche nelle forme localmente avanzate (T3), sulle quali i risultati preliminari sembrano essere particolarmente incoraggianti [4]. (LdP VI).

- 2) A Scopo di Salvataggio, nel trattamento di pazienti che presentino una ripresa locale di malattia dopo fallimento di radioterapia a fasci esterni eseguita con intento radicale, con oltre l'80% di biopsie negative a 6 mesi [5]. (LdP V).

L'HIFU è stata anche sperimentalmente proposta nel trattamento delle recidive locali dopo prostatectomia radicale e a scopo palliativo [2]. (LdP VI).

6.8.2.2. Risultati del Trattamento Primario.

- Complicanze risultati, in riferimento all'azzeramento del PSA e alla negativizzazione delle biopsie a 6 mesi, sono correlati alla classe di rischio della neoplasia trattata, con un tasso di biopsie negative pari al 92- 95% nel basso rischio e al 75-82% nell'alto rischio, assenza di recidiva biochimica nel 70% dei casi, secondo i criteri ASTRO, stabilizzazione del PSA nell'82% e remissione completa a 5 anni nel 77% dei pazienti valutati [6,7]. (LdP V-VI).
- Il DFR (Disease Free Rate) a 12 mesi si attesta al 71.5% (biopsia negativa e PSA $< 0.4 \text{ ng/ml}$), con l'87% dei soggetti presentanti livelli stabili di PSA $< 1 \text{ ng/mL}$ [8,9]. (LdP V-VI).
- Il BDFR (Biochemical Disease Free Rate) risulta strettamente correlato allo stadio clinico della malattia (follow-up a 2 anni □ T1c: 89.67%, T2a: 67%, T2b: 40%) e al Gleason score (GL 2-4: 88%, GL 5-7: 72%, GL: 8-10 60%) [10,11,12]. (LdP V).
- I riferiti benefici in termini di QoL sono riconducibili prevalentemente alla ridotta morbilità associata alla metodica [13]. (LdP V).

HIFU: TUMORE ORGANO CONFINATO

93% Biopsie negative

82% Stabilità del PSA

77% Remissione completa a 5 anni

HIFU: TUMORE LOCALMENTE AVANZATO O RECIDIVA NEOPLASTICA DA FAILURE RADIOTERAPICO

75% Biopsie negative

74% Stabilità del PSA

HIFU: TUMORE METASTATICO

60% Biopsie negative

90% Riduzione del volume tumorale in presenza di biopsia positiva

Riduzione morbilità locale

6.8.2.3. Risultati del Trattamento di Salvataggio.

- Su follow-up medi relativamente brevi (14.8-16.4 mesi), è possibile documentare assenza di progressione biochimica nel 44-60% dei casi, con un PSA nadir ≤ 0.5 ng/ml nel 61-62% dei soggetti e una stabilizzazione nel 52-74% dei pazienti, a fronte di una negatività bioptica raggiunta nell'75-84% dei casi [5]. (LdP V).
- Il *disease free rate* che si attesta al 42%, il *recurrence free rate* tra il 44% e il 60%, il *specific survival rate* pari al 71% e il *progression free survival rate* variabile tra il 78% (LR), il 49.5% (IR) e il 14% (HR), in relazione al gruppo di rischio considerato [14]. (LdP V).

6.8.2.4. Complicanze

L'HIFU si associa ad una limitata incidenza di complicanze quali:

- *Incontinenza urinaria da stress* (grado I e II), pari allo 0.5-5% dei casi [2]. (LdP VI).
- *Disfunzione erettile*, variabile tra il 44% e il 61% con metodica completa bilaterale.
- In presenza di una neoplasia interessante un singolo lobo prostatico, benemoderatamente differenziata, il rischio di impotenza post-HIFU può essere minimizzata (27-30%) effettuando un trattamento parziale, limitato alla regione della prostata interessata dal tumore. Tale opinabile opzione potrebbe però essere riservata solo ai pazienti più giovani, notevolmente motivati per il mantenimento della potenza sessuale, sottolineando il potenziale multifocale della neoplasia. In tal caso è indicato un monitoraggio biochimico e clinico-strumentale più stretto e la necessità di un secondo trattamento risulta essere più frequente che dopo un trattamento completo [13,2]. (LdP V-VI).
- Altre complicanze riportate sono: *la ritenzione acuta di urine*, descritta nel 4-5% dei casi, *le fistole prostatico-rettali*, osservate in una percentuale inferiore allo 0.5% dei pazienti, *le stenosi del collo vescicale*, presenti nel 4.5 % dei soggetti trattati, *la disuria*,

riferita dal 5% dei pazienti, e le infezioni delle vie urinarie verificate nell'8% dei casi. Una lieve ematuria è presente nelle due settimane seguenti al trattamento nel 75% dei pazienti [1]. (LdP VI).

- Per ridurre il rischio di ritenzione acuta d'urina è indicato, principalmente in pazienti con aumento volumetrico della prostata (30-45 cc), eseguire contestualmente al trattamento una TURP. Tale associazione terapeutica permette di ridurre il tempo di cateterismo post-HIFU (7 giorni *vs* 40 giorni del gruppo controllo), il tasso di incontinenza (6.9% *vs* 15.4%) e di infezioni urinarie (11.4% *vs* 47.9%), migliorando l'evoluzione dell'IPSS post-trattamento (3.37 *vs* 8.91), con evidente significativa riduzione della morbilità procedura-correlata e miglioramento della QoL [15,16]. (LdP V).
- Il tasso di complicanze *aumenta* naturalmente nei *trattamenti di salvataggio*, dopo fallimento di radioterapia, con evidenza di fistole retto-uretrali nel 6% dei pazienti trattati, una percentuale di incontinenza urinaria (grado II-III) pari al 7-14% e un tasso di stenosi del collo vescicale corrispondente al 17%; dati non attendibili riguardano invece la percentuale di disfunzione erettile che supererebbe comunque il 60% [5,16]. (LdP V).

6.8.3. RITA (Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation)

È una **metodica sperimentale** proposta con finalità primaria o di salvataggio. I risultati preliminari fanno riferimento a limitati studi di casistica senza casi controllo, che riportano una percentuale di controlli bioptici negativi a 12 mesi che si attesta al 50%. Tali dati si associano ad un decremento del PSA (> 50%), ad una contestuale riduzione dello score IPSS (> 50%) e ad una sostanziale conservazione dei parametri di QoL nel 90% dei casi [1,2,3]. (LdP V).

6.8.4. micro-onde interstiziali

È una **metodica sperimentale**, i risultati disponibili fanno riferimento esclusivamente a limitati studi di casistica senza casi controllo, che riportano a 6 mesi di follow-up un PSA nadir ≤ 0.5 ng/ml nel 52% dei pazienti trattati e un tasso di biopsie negative pari al 64%, in assenza di complicanze maggiori [1,2,3,4,5]. (LdP V).

6.8.5. Sintesi e raccomandazioni

Crioterapia

La crioterapia viene proposta, quale *metodica mini-invasiva*, in pazienti selezionati con *finalità primaria*, nel trattamento di pazienti con malattia organo-confinata o localmente avanzata in alternativa alla prostatectomia radicale e alla radioterapia a fasci esterni ed interstiziale, e a scopo di *salvataggio* dopo fallimento radioterapico.

✓

	E' attuabile in regime di day surgery, in anestesia periferica, con perdite ematiche assenti o scarsamente significative.	✓
	La ridotta morbilità (III generazione) è correlabile al perfezionarsi dell'ecotomografia transrettale, alla progettazione di dispositivi di riscaldamento dell'uretra, e di controllo della temperatura sfinterica uretrale e rettale e alla creazione di criosonde di calibro ridotto (17 gauge) in grado di generare iceball strutturalmente e volumetricamente più precise e modulabili.	✓
	E' possibile ripetere il trattamento in caso di fallimento terapeutico.	✓
	Sebbene il <i>tasso di complicanze</i> sia relativamente limitato e la QoL risulti soddisfacente, il deficit erettile (60-80%) procedura-correlato costituisce il maggiore limite.	✓
	Il <i>tasso di complicanze</i> aumenta considerevolmente nei trattamenti di salvataggio (incontinenza 17.5%, impotenza 100%).	✓
	Quale <i>trattamento primario</i> : il Recurrence Free Rate si attesta all'89%, ad un follow-up mediano di 68 mesi, con il 75% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 24 mesi.	✓
	Quale <i>trattamento di salvataggio</i> : il Recurrence Free Rate si attesta al 73%, ad un follow-up mediano di 37 mesi, con il 58% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 24 mesi.	✓
B	Il trattamento primario può essere proposto in soggetti con malattia organo-confinata o localmente avanzata, anziani (> 70 anni), con aspettativa di vita inferiore a 10 anni, con tumori ad alto rischio (Gleason score ≥ 7, PSA > 10 ng/ml, T2-T3), non candidabili a prostatectomia radicale o che la rifiutino, o non suscettibili di trattamento radioterapico	
B	Il trattamento di salvataggio dopo fallimento di radioterapia può essere proposto in pazienti non candidabili o che rifiutino l'intervento chirurgico	
A	La proposta terapeutica deve essere associata ad una informativa dettagliata circa le terapie standard attualmente utilizzate e validate nel trattamento del carcinoma prostatico nelle differenti fasi della malattia	

HIFU

	La HIFU viene proposta, quale <i>metodica mini-invasiva</i> , in pazienti selezionati con <i>finalità primaria</i> , nel trattamento di pazienti con malattia organo-confinata o localmente avanzata in alternativa alla prostatectomia radicale e alla radioterapia a fasci esterni ed interstiziale, e a <i>scopo di salvataggio dopo fallimento radioterapico</i> .	✓
	E' attuabile in regime di day surgery, in anestesia periferica, con perdite ematiche assenti o scarsamente significative.	✓

	E' possibile ripetere il trattamento in caso di fallimento terapeutico.	✓
	Il tasso di complicanze è relativamente limitato in termini di incontinenza (0.5-5%) ed impotenza (40-60%) e la QoL soddisfacente.	✓
	Quale <i>trattamento primario</i> : il Recurrence Free Rate si attesta al 77%, ad un follow-up mediano di 5 anni, con l'86% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 27 mesi.	✓
	Quale <i>trattamento di salvataggio</i> : il Recurrence Free Rate si attesta al 60% con l'84% di biopsie negative ad un follow-up mediano di 16 mesi.	✓
	Il tasso di complicanze aumenta significativamente nei trattamenti di salvataggio (incontinenza 23-35%, impotenza 80-100%).	✓
B	Il trattamento primario può essere proposto in soggetti con malattia organo-confinata a rischio basso-intermedio (PSA < 10 ng/mL, biopsie positive ≤ 50% del core, Gleason score < 7), anziani (> 70 anni), con aspettativa di vita inferiore a 10 anni, non candidabili a prostatectomia radicale o che la rifiutino, o non suscettibili di trattamento radioterapico	
B	Il trattamento di salvataggio dopo fallimento di radioterapia può essere proposto in pazienti non candidabili ad intervento chirurgico	
A	La proposta terapeutica deve essere associata ad una informativa dettagliata circa le terapie standard attualmente utilizzate e validate nel trattamento del carcinoma prostatico nelle differenti fasi della malattia	

RITA e microonde interstiziali

	Metodiche <i>in fase sperimentale</i> proposte con finalita' primaria o di salvataggio, i cui risultati preliminari fanno riferimento a studi di casistica estremamente limitati.	✓
D	L'esecuzione delle procedure non è raccomandata al di fuori di studi clinici controllati	

6.8.6. Bibliografia

1. EAU Guidelines on prostate cancer 2006, Aus G, Abbou CC, Bolla M, Heidenreich A, van Poppel H, Schmid HP, Wolff JM, Zattoni F.
2. Beerlage HP, Thuroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, de la Rosette JJ, Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma - Eur Urol 2000, 37(1):2-13.
3. Long JP, Bath D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr, Five-year retrospective multi-institutional pooled analysis of cancer related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate, Urology 2001, 57(3), 518-523).

4. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M, Targeted cryoablation of the prostate 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer – *Urology* 2002, 60 (suppl 2A):3-11).
5. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien C, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandchamps F, De La Rosette JJ, Gelet A, High intensity focused ultrasound and localised prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study – *J Endourol* 2003, 17(8):673-677).
6. Azzouz H, De la Rosette JJMCH. HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer, EAU-EBU UPDATE SERIES 2006,4:62-70).

Crioterapia

1. Lam JS, Beldegrun AS, Cryotherapy for localized PCa: Indications and techniques – *Urology Times* 2005, Vol.1: 1-4.
2. Mouraviev V, Polascik TJ. Update on cryotherapy for prostate cancer in 2006. *Curr Opin Urol.* 2006 May;16(3):152-6.
3. Zisman A, Pantuck AJ, Cohen JK, Beldegrun AS, Prostate cryoablation using direct transperineal placement of ultrathin probes through a 17 gauge brachytherapy template: the technique and preliminary results – *Urology* 2001 58(6):988-993.
4. Gage AA, Baust JB, Cryosurgery for tumours: a clinical overview – *Technol Cancer Res Treat* 2004, 3(2): 187-200.
5. Johnson DB, Nakada SY, Cryoablation of renal and prostate tumors – *J Endourol* 2004, 17(8):627-632.
6. Ghafar MA, Johnson CW, De La Faille A, Salvage cryotherapy using an argon based system for locally recurrent prostate cancer after the radiation therapy: the Columbia experience, *J Urol* 2001, 166 (4): 1333-37.
7. Fahmy WE, Bissada NK. Cryosurgery for prostate cancer. *Arch Androl.* 2003 Sep-Oct;49(5):397-407.
8. Chen BT, Wood DP Jr. Salvage prostatectomy in patients who have failed radiation therapy or cryotherapy as primary treatment for prostate cancer. *Urology* 2003;62 Suppl 1:69-78.
9. Sthephenson AJ, Scardino PT, Bianco FJ Jr, Eastham JA, Salvage therapy for locally recurrent prostate cancer after external beam radiotherapy – *Curr Treat Options Oncol* 2004, 5 (5):357-365.
10. Touma NJ, Izawa JI, Chin JL. Current status of local salvage therapies following radiation failure for prostate cancer, *J Urol.* 2005;173(2):373-9.
11. Katz AE, Ghafar MA, Selection of salvage cryotherapy patients, *Reviews in Urology* 2002, 4(2):18-23.
12. Pareek G, Nakada SY, The current role of cryotherapy for renal and prostate tumors – *Urol Onc* 2005, 23(5):361-366.
13. (Bermejo CE, Pisters LL. Cryotherapy for prostate cancer, *Expert Rev Anticancer Ther.* 2003;3(3):393-401) (LdP VI):
14. Shinohara K, Rhee B, Presti JC Jr et al., Cryosurgery ablation of prostate cancer patterns of cancer recurrence, *J Urol* 1997, 158(6):2206-2209.
15. Ellis DS, Cryotherapy as primari treatment for localized prostate cancer: a community hospital experience, *Urology* 2002, 60 (2 suppl 1): 34-39.
16. Bahn DK, Lee F, Badalament R, Kumar A, Greski J, Chernick M, Targeted cryoablation of the prostate 7-year outcomes in the primary treatment of prostate cancer – *Urology* 2002, 60 (suppl 2A):3-11.

17. Long JP, Bath D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr, Five-year retrospective multi-institutional pooled analysis of cancer related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate, *Urology* 2001, 57(3), 518-523.
18. Lam JS, Shvars O, Belldegrin AS, A new era for cryotherapy of prostate cancer? – Contemporary *Urology* 2004, 16(10):2-10.
19. Han KR, Cohen JR, Miller RJ, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, Kim HL, Lugg J, Childs SJ, Shuman B, Jason MA, Shore ND, Moore Y, Zisman A, Lee JY, Ugarte R, Mynderse LA, Wilson TM, Sweat SD, Zincke H, Belldegrin AS, Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery: preliminary multicentre experience, *J Urol* 2003, 170(4 pt1):1126-1130.
20. Han KR, Belldegrin AS, Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer, *BJU Int* 2004, 93(1) 14-18.
21. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Weber B, Robinson JW, Brasher PM, Rose M, Rewcastle J, Role of transrectal ultrasound guided salvage cryosurgery for recurrent prostate carcinoma after radiotherapy, *Prostate cancer and Prostatic Disease* 2005, 8(3):235-242.
22. Chin JL, Touma N, Pautler SE et al, Serial histopathology results of salvage cryoablation for prostate cancer after radiation failure, *J Urol* 2003, 170 (4 Pt 1): 1199-1202.
23. Izawa JI, Madsen LT, Scott SM, Tran JP, McGuire EJ, Von Eschenbach AC, Pisters LL. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome. *J Clin Oncol.* 2002 Jun 1;20(11):2664-71.
24. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS et al, Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate: five year results, *Urology* 2002, 60(4):645-649.
25. Onik G. The male lumpectomy: rationale for a cancer targeted approach for prostate cryoablation. A review. *Technol Cancer Res Treat.* 2004;3(4):365-70.
26. Chin JL, Pautler SE, Mouraviev V, Touma N, Moore K, Downey D, Results of salvage cryoablation of the prostate after radiation: identifying predictors of treatment failure and complications, *J Urol* 2001, 165:1937-42.
27. De la Taille, Hayek O, Benson MC, Bagiella E, Olsson CA, Fatal M, Katz AE, Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience, *Urology* 2000, 55(1): 79-84.
28. Ahmed S, Lindsey B, Davies J, Salvage cryosurgery for locally recurrent prostate cancer following radiotherapy, *Prostate cancer and Prostatic disease* 2005, 8(1):31-35.
29. Bahn DK, Lee F. Cryosurgical ablation therapy for prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2000 Dec;72(4):302-4.
30. De La Taille A, Benson MC, Bagiella E, Burchardt M, Shabsigh A, Olsson CA, Katz AE. Cryoablation for clinically localized prostate cancer using an argon-based system: complication rates and biochemical recurrence, *BJU Int* 2000, 85(3):281-286.
31. Cytron S, Paz A, Kravchick S, Shumalinski D, Moore J. Active rectal wall protection using direct transperineal cryo-needles for histologically proven prostate adenocarcinomas. *Eur Urol.* 2003 Sep;44(3):315-20.
32. Robinson JW, Donnelly BJ, Saliken JC, Weber BA, Ernst S, Rewcastle JC. Quality of life and sexuality of men with prostate cancer 3 years after cryotherapy, *Urology* 2002, 60(2 suppl):12-18.

33. Anastasiadis AG, Sachdev R, Salomon L, Ghafar MA, Stisser BC, Shabsigh R, Katz AE, Comparison of health-related quality of life and prostate-associated symptoms after primary and salvage cryotherapy for prostate cancer, *J Cancer Res Clin Oncol* 2003, 129(12):676-82.

HIFU

1. Pickles T, Goldenberg L, Steinhoff G, Technology review: high-intensity focused ultrasound for prostate cancer, *Can J Urol* 2005, 12(2):2593-97.
2. Azzouz H, De la Rosette JJMCH. HIFU: Local Treatment of Prostate Cancer, *EAU-EBU UPDATE SERIES* 2006,4:62-70
3. Colombel M, Gelet A. Principles and results of high-intensity focused ultrasound for localized prostate cancer, *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2004;7(4):289-94.
4. Rebillard X, Gelet A, Davin JL, Soulie M, Prapotnich D, Cathelineau X, Rozet F, Vallancien G, Transrectal high-intensity focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer, *J Endourol* 2005, 19(6):693-701
5. Gelet A, Chapelon JY, Poissonnier L, Bouvier R, Rouviere O, Curiel L, Janier M, Vallancien G, Local recurrence of prostate cancer after external beam radiotherapy: early experience of salvage therapy using high-intensity focused ultrasonography, *Urology* 2004, 63(4):625-29
6. Gardner TA, Koch MO. Prostate cancer therapy with high-intensity focused ultrasound. *Clin Genitourin Cancer.* 2005; 4(3):187-92.
7. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lyonnet D, Dubernard JM, Transrectal focused ultrasound and localized prostate cancer: May the nadir PSA predict the treatment success? *Eur Urol* 2003, 1(suppl2):134.
8. Thuroff S, Chaussy C, Vallancien C, Wieland W, Kiel HJ, Le Duc A, Desgrandchamps F, De La Rosette JJ, Gelet A, High intensity focused ultrasound and localised prostate cancer: efficacy results from the European multicentric study – *J Endourol* 2003, 17(8):673-677.
9. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lyonnet D, Dubernard JM, Transrectal high-intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome - *European Urology*, 2001;40(2):124-129.
10. Uchida T, Baba S, Irie A, Soh S, Malumori N, Tsukamoto T, Nakatsu H, Fujimoto H, Kakizoe T, Ueda T, Ichikawa T, ohta N, Kitamura T, Sumimoto M, Hayakawa M, Aoyagi T, Tachibana M, Ikeda R, Suzuki K, Tsuru N, Suzuki K, Ozono S, Fujimoto K, Hirao Y, Monden K, Nasu Y, Kumon H, Nishi K, Ueda S, Koga H, Naitoh S, *Acta Urol Jpn* 2005, 51(10):651-658.
11. Uchida T, Ohkusa H, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Irie A, Treatment of localised prostate cancer using high-intensity focused ultrasound, *BJU Int.* 2006, 97(1):56-61.
12. Uchida T, Ohkusa H, Yamashita H, Shoji S, Nagata Y, Hyodo T, Satoh T, Five years experience of transrectal high-intensity focused ultrasound using the Sonablate device in the treatment of localized prostate cancer. *Int J Urol.* 2006 Mar;13(3):228-33.
13. Blana A, Walter B, Rogenhofer S, Wieland WF, High-Intensity Focused Ultrasound for treatment of localized prostate cancer: 5-year experience. *Urology* 2004 63(2):297-300.

14. Murat FJ, Possonnier L, Gelet A, Recurrent prostate cancer after radiotherapy: Salvage treatment by High Intensity Focused Ultrasound, European Oncological Disease 2006 Extract (www.touchbriefings.com).
15. Vallancien G, Prapotnich D, Cathelineau X, Baumert H, Rozet F, Transrectal focused combined with transurethral resection of the prostate for the treatment of localized prostate cancer: feasibility study – J Urol 2004, 171(6Pt1):2265-67.
16. (Pickles T, Goldenberg L, Steinhoff G, High-Intensity Focused Ultrasound for Prostate Cancer. BC Cancer Agency Genito-Urinary Tumour Group February 2005, www.bccancer.bc.ca).

RITA (Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation)

1. Zlotta AR, Djavan B, Matos C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, Marberger M, Schulman CC. Percutaneous transperineal ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer, Br. J. Urol. 1988, 81(2):265-75.
2. Djavan B, Susani, Shariat S, Zlotta AR, Silverman DE, Schulman CC, Marberger M, Transperineal radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) of the prostate, Tech Urol 1998, 4(2):103-9.
3. Shariat SF, Raptidis G, Masatoschi M, Bergamaschi F, Slawin KM. Pilot study of radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of radio-recurrent prostate cancer. Prostate. 2005, 65(3):260-7.

Micro-onde interstiziali

1. Sherar MD, Trachtenberg J, Davidson SR, Gertner MR, Interstitial microwave thermal therapy and its application to the treatment of recurrent prostate cancer. Int J Hyperthermia 2004, 20(7):757-68.
2. Lancaster C, Toi A, Trachtenberg J, Interstitial microwave thermoablation for localized prostate cancer, Urology 1999;53(4):828-31.
3. Sherar MD, Gertner MR, Yue CK, O'Malley ME, Toi A, Gladman AS, Davidson SR, Trachtenberg J, Interstitial microwave thermal therapy for prostate cancer: method of treatment and results of a phase I/II trial. J Urol 2001, 166(5):1797-14.
4. Huidobro C, Bolmsjo M, Larson T, de la Rosette J, Wagrell L, Schelin S, Gorecki T, Mattiasson A. Evaluation of microwave thermotherapy with histopathology, magnetic resonance imaging and temperature mapping, J Urol. 2004 Feb;171(2 Pt 1):672-8.
5. Sherar MD, Trachtenberg J, Davidson SR, McCann C, Yue CK, Haider MA, Gertner MR, Interstitial microwave thermal therapy for prostate cancer. J Endourol 2003, 17(8):617-25.

6.9. Definizione, diagnosi e trattamento della ripresa di malattia dopo trattamento locale con intento radicale

6.9.1. Premessa.

Il PSA è attualmente utilizzato di routine per valutare l'andamento clinico del carcinoma prostatico dopo trattamento primario con intento radicale [chirurgica o radioterapia] dato che la recidiva biochimica anticipa la progressione clinica della malattia e la mortalità cancro specifica rispettivamente di circa 7 e 15 anni. [1-2]. La recidiva biochimica dopo trattamento radicale è inoltre impiegata come endpoint primario per stabilire il successo o il fallimento di un trattamento primario e spesso un suo valore assoluto elevato o la sua rapida cinetica nel tempo può diventare una indicazione per un trattamento di salvataggio [3-31].

Nonostante l'ampio impiego del PSA nel followup dopo prostatectomia radicale, non esistono ancora sicuri e uniformi criteri per definire la recidiva biochimica e in letteratura vengono impiegate numerose definizioni [32]. È sufficiente osservare come variano i risultati dopo prostatectomia radicale al variare della definizione della recidiva biochimica: diversi autori hanno infatti dimostrato che la percentuale di progressione può variare fino del 35% in base al tipo di definizione di fallimento che viene adottato. In maniera analoga, la probabilità a 3 anni di progressione o di trattamento di salvataggio può cambiare dal 50 al 79% quando la recidiva biochimica viene definita da un singolo cut-off di 0,2 ng/ml versus uno di 0.4 ng/ml [3-5].

Al contrario, nel caso della radioterapia, i criteri ASTRO (*American Society for Therapeutic Radiology & Oncology*) che sono stati proposti nel 1997 e recentemente rivisti nel 2006 a Phoenix da ASTRO insieme al *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG), vengono attualmente impiegati con successo sia nella pratica clinica comune sia negli studi clinici [15].

Descrizione delle Evidenze

Complessivamente sono stati individuati 893 articoli e dopo il processo di revisione, sono stati reputati pertinenti 98 articoli. Di questi sono stati recuperati i testi integrali di 89 articoli. I 9 articoli mancanti non erano recuperabili nelle biblioteche e comunque non sembrano apportare informazioni di rilievo da quanto emerge dalla lettura del titolo e dell'abstract.

6.9.2. Definizione di fallimento e diagnosi della sede di recidiva dopo prostatectomia radicale

Il PSA è attualmente lo strumento più affidabile per controllare l'attività biologica della malattia neoplastica e quindi l'efficacia del trattamento radicale. Entro poche settimane da una prostatectomia radicale con margini chirurgici negativi e neoplasia

intracapsulare il PSA dovrebbe teoricamente azzerarsi e raggiungere il valore considerato “normale “ di 0.1 ng/ml. Tale livello deve essere raggiunto entro le 3-4 settimane successive all'intervento [33]. La sensibilità diagnostica del PSA per la presenza di una recidiva è tale che inizia a crescere diversi anni prima che la recidiva sia clinicamente diagnosticabile [1-2]. Tuttavia le misurazioni standard del PSA mediante i comuni assay dopo RRP non sono accurate a valori molto bassi a causa della notevole variabilità analitica e della variabile soglia di misurazione e per la presenza di una quota minima di PSA prodotta dalle ghiandole periuretrali. Per tale motivo si applica una definizione conservativa della progressione del PSA, che deve essere $\geq 0,2$ ng/ml e/o PSA in crescita in almeno due misurazioni successive [2-3] (LdP IIA). Un PSA misurabile dopo prostatectomia radicale non significa necessariamente che siamo di fronte ad un recidiva clinicamente significativa. Alcuni pazienti con PSA misurabile non progrediscono dato che il PSA viene prodotto in quota minima dalle ghiandole periuretrali o da ghiandole prostatiche benigne a livello dei margini di resezione o da un focus silente residuo di carcinoma prostatico a livello locale o a distanza [20]. Un recente lavoro di Stephenson A et al ha infatti dimostrato che una buona quota di pazienti con una recidiva biochimica, definita come una singola misurazione di $\text{PSA} \geq 0.2$ ng/ml, aveva avuto un andamento clinicamente indolente **{tabella 6.9. -1.}** Gli autori hanno quindi concluso che, delle 10 possibili definizioni di fallimento biochimico dopo prostatectomia radicale, un PSA di almeno 0.4 ng/ml con valori progressivamente in aumento era quello che meglio definiva la recidiva biochimica dato che questa situazione era quella che meglio si associava ad una malattia in progressione clinica, alla probabilità di un trattamento di salvataggio e un rapido PSA doubling time (LdP IIA).

Tabella 6.9. -1: Descrizioni delle definizioni di fallimento dopo prostatectomia radicale.[tratto da 32]

Definizione	Descrizione
Singola misura di ≥ 0.6 ng/ml	Singola misura di PSA di valore di 0.6 ng/mL o più alto [3,27]
Singola misura di ≥ 0.4 ng/ml	Singola misura di PSA di valore di 0.4 ng/mL o più alto [3]
Singola misura di ≥ 0.2 ng/ml	Singola misura di PSA di valore di 0.2 ng/mL o più alto [28,29]
PSA ≥ 0.4 ed in crescita	PSA ≥ 0.4 ng/mL seguito da un valore più alto del primo [30]
PSA ≥ 0.2 ed in crescita	PSA ≥ 0.2 ng/mL seguito da un valore più alto del primo [19,27]
PSA ≥ 0.1 ed in crescita	PSA ≥ 0.1 ng/mL seguito da un valore più alto del primo [31]
2 incrementi successivi, finale ≥ 0.2	3 incrementi successivi di PSA (non necessariamente consecutivi), di qualsiasi entità, e valore finale di PSA ≥ 0.2 ng/mL
3 incrementi successivi	3 incrementi successivi di PSA (non necessariamente consecutivi), di qualsiasi entità.
3 incrementi successivi ≥ 0.1 ng/ml	3 incrementi successivi di PSA (non necessariamente consecutivi), il PSA aumenta con incrementi di 0.1 ng/mL o maggiori
3 incrementi successivi	3 incrementi successivi di PSA.
ASTRO †	Come in 3 incrementi successivi, antepoendo la data della recidiva al punto di mezzo tra la data dell'ultimo PSA non misurabile e la data del primo dei 3 incrementi di PSA. [15]

Tutte le definizioni di progressione biochimica sono state realizzate basandosi su misurazioni del PSA a più di un mese dopo prostatectomia radicale.
† Ad eccezione della definizione ASTRO, la data della recidiva biochimica è la data in cui i valori di PSA corrisposero ai criteri dati in ciascuna definizione.

Al contrario Freedland et al hanno affermato che il PSA e il Gleason score, ad una analisi multivariata, sono risultati essere fattori predittivi indipendenti di fallimento biochimico indipendentemente dalla definizione e dal valore di PSA adottato. Gli autori hanno comunque concluso che i pazienti con un PSA $\geq 0,2$ ng/ml avevano una alta probabilità di sviluppare una progressiva crescita del PSA nel tempo [19] (LdP IIIA).

In conclusione, la maggior parte degli autori concorda che la recidiva biochimica dopo RRP sia definita da un valore di PSA $> 0,2$ ng/ml in crescita.

In presenza di un valore di PSA dosabile dopo prostatectomia radicale è necessario distinguere tra recidiva locale e sistemica in maniera tale da poter stabilire il miglior trattamento [34]. La recidiva locale è più probabile nei pazienti con un Gleason score ≤ 7 e con un basso stadio patologico [senza interessamento delle vescicole seminali o metastasi linfonodali][34]. La recidiva locale è inoltre più probabile quando il PSA diventa indosabile dopo chirurgia e comincia a risalire lentamente dopo almeno un anno e quando il PSA doubling time è > 12 mesi ed il PSA velocity < 0.75 ng/ml/anno [34].

{tabella 6.9. -2.}

Tabella 6.9. -2: Parametri clinici e patologici per predire un'eventuale recidiva locale o la presenza di metastasi a distanza in pazienti con progressione biochimica dopo prostatectomia radicale.

Metastasi a distanza	Recidiva locale
Gleason score ≥ 7 Invasione delle vescicole seminali Linfonodi pelvici positivi PSA misurabile < 1 anno dopo chirurgia PSA velocity > 0.75 ng/mL Doubling time ≤ 6 mesi	Gleason score < 7 Non Invasione delle vescicole seminali Linfonodi pelvici negativi PSA detectable > 1 anno dopo chirurgia PSA velocity < 0.75 ng/mL Doubling time > 6 mesi

Purtroppo è spesso difficile documentare la sede della recidiva soprattutto quando il valore del PSA è ancora molto basso: in questi casi la scintigrafia ossea è normale ed è difficile avere una positività con un PSA < 7 ng/ml (LdP IIIA) [35] e solo occasionalmente è apprezzabile un nodulo sospetto alla esplorazione rettale. La valutazione diagnostica per la diagnosi di una recidiva locale si può avvalere della esplorazione rettale, che tuttavia presenta un bassa specificità e sensibilità, e dell'ecografia prostatica transrettale, che ha una migliore accuratezza (soprattutto sensibilità) della esplorazione rettale [35-39].

La diagnosi di una recidiva locale può essere ottenuta mediante biopsia a livello dell'anastomosi che, tuttavia, presenta, secondo vari autori, una sensibilità del 70% circa [35-40]. La TAC e la risonanza magnetica per la ricerca di eventuali metastasi linfonodali sono molto inaccurate, mentre la scintigrafia ossea è positiva per secondarismi ossei solo quando il PSA è superiore a 7 ng/ml [35, 41-44]. La tomografia ad emissione di positroni (PET) e ancora più recentemente la PET/TC con i vari traccianti hanno dimostrato avere una migliore sensibilità rispetto alle tecniche radiologiche convenzionali, ma esistono ancora molte controversie a quale valore di PSA conviene utilizzarle e presentano ancora un elevato tasso di falsi negativi [45-50].

In conclusione, non esiste un'uniforme e universale strategia per la diagnosi dei pazienti con un rialzo del PSA.

6.9.3. Definizione di fallimento e diagnosi della sede di recidiva dopo radioterapia

In radioterapia, la recidiva biochimica può essere definita sia come tre risalite consecutive del PSA [51] sia come un incremento di PSA $> 2,0$ ng/ml rispetto al valore di PSA più basso (nadir PSA) raggiunto nel follow up [52]. Questa seconda definizione viene attualmente ritenuta più efficace per indicare la durata della sopravvivenza libera da recidiva (SbNED), e quindi dovrebbe essere preferita [52](LdP III). Un'altra condizione fondamentale per la valutazione dell'efficacia terapeutica è rappresentata dalla qualità del follow up, la cui durata non deve essere minore di 5 anni [52] - (LdP VI). Al contrario, l'esecuzione della biopsia dopo RTE non può essere considerato come un criterio di valutazione del risultato, al di fuori di studi clinici controllati, in quanto non è mai stata dimostrata una correlazione con i principali indici di sopravvivenza [53] - (LdP VI).

6.9.4. PSA doubling time

Fra tutti i parametri che analizzano la cinetica del PSA nel tempo il **PSA doubling time** (PSADT) ha assunto un ruolo di primaria importanza soprattutto nella valutazione prognostica. Il PSADT rispetto alla PSA velocity (vedi capitolo sulla diagnosi) non viene misurato in ng/ml ma è un tempo ed esprime il numero dei mesi (o anni) che il PSA impiega a raddoppiarsi [54]. Il PSADT, misurando la variazione del PSA nel tempo, permette di fornire una valutazione dinamica del comportamento tumorale e della aggressività della malattia [54-57].

$$\text{formula per il calcolo del PSADT} = \log_2(T_2 - T_1) / \log \text{PSA}_2 - \log \text{PSA}_1$$

Dato che il PSADT riflette in modo eccezionale la crescita del tumore, questo parametro risulta molto utile dopo la diagnosi e nel follow-up dopo terapia primaria.

- *Dopo la diagnosi:* Alcuni lavori scientifici hanno dimostrato con un buon LdP (II o III) che il PSADT è molto utile nei casi trattati con vigile sorveglianza. Un PSADT < 2 anni a seconda dei casi sembra essere il parametro più affidabile per individuare i pazienti a rischio di progressione clinica. Le linee guida per la vigile sorveglianza della National Comprehensive Cancer Network (NCCN) suggeriscono di utilizzare un PSADT < 3 anni per individuare i pazienti a rischio di progressione [58].
- *Nel follow-up:* Dopo prostatectomia radicale il PSADT è utile per individuare la sede della recidiva locale o a distanza, e per fondare l'indicazione al trattamento immediato o alla vigile attesa. Diversi lavori scientifici retrospettivi (LdP III) hanno dimostrato che il PSADT lungo è più frequentemente associato alla recidiva locale, mentre un PSADT breve alla progressione sistemica e quest'ultima è particolarmente probabile nei pazienti con PSADT inferiore ai 6 mesi. La European Consensus Conference ha stabilito che un PSADT > 2 anni permette di selezionare un tumore prostatico che ha probabilmente recidivato a livello locale per cui è indicata una RT di salvataggio. Nei casi con PSADT < 2 anni è più probabile una recidiva sistemica per cui è indicata una terapia ormonale di salvataggio. Le linee guida della National

Comprehensive Cancer Network (NCCN) suggeriscono di utilizzare un PSADT > 10 mesi per individuare i pazienti che hanno una maggior probabilità di beneficiare della radioterapia di salvataggio. Analoghi risultati sono stati ottenuti anche dopo RT primaria per cui il PSADT viene utilizzato per differenziare una probabile recidiva locale (PSADT lungo) da una metastatizzazione sistemica (PSADT breve) anche in questi casi (PSADT <> 12 mesi) [59-62].

- *Malattia ormonorefrattaria:* Nei pazienti con una malattia ormonorefrattaria il PSADT si riduce significativamente suggerendo che è insorto un tumore più aggressivo. Diversi studi hanno dimostrato che il PSADT nei pazienti sotto chemioterapia è in grado di predire accuratamente la sopravvivenza cancro specifica, ma sfortunatamente il cut-off ottimale varia da studio a studio [56].

Al di fuori di queste situazioni cliniche il PSADT ha solamente un ruolo prognostico e non è ancora possibile impiegarlo come criterio decisionale. Solo futuri trials clinici randomizzati e controllati potranno definire il ruolo reale del PSADT ed il suo impiego come end-point surrogato per valutare l'efficacia della prostatectomia radicale e della radioterapia. Diversi studi hanno comunque dimostrato, con buoni livelli di evidenza, che il PSADT permette di predire accuratamente l'andamento clinico della malattia ancora prima di iniziare una terapia primaria, l'andamento clinico della malattia dopo radioterapia di salvataggio, il comportamento biologico del tumore nei pazienti sottoposti a vigile sorveglianza, o la mortalità cancro specifica dopo radioterapia [56].

Sebbene in alcuni studi il PSADT si sia dimostrato un parametro alquanto accurato, presenta ancora molti limiti. Non è stato ancora stabilito quale sia l'intervallo di tempo necessario per calcolare in modo attendibile il PSADT e, ancora più importante, quale siano i valori di soglia da prendere in considerazione nell'analisi dei risultati. È probabile che, analogamente a quanto succede per il PSA, non esista un vero e unico valore soglia per il PSADT, ma vi sia una probabilità di rischio che aumenta progressivamente con l'incremento del PSADT. Per questi motivi il PSADT non può essere ancora impiegato quale criterio decisionale per una scelta clinica [56].

Al di fuori del follow-up dopo terapia, il rapporto fra variazioni del PSA e la cinetica di crescita del carcinoma è meno evidente ed il potere discriminante del PSADT ne risente. Probabilmente quando la prostata è presente, la quota di ipertrofia prostatica, e fluttuazioni spontanee del marcatore limitano la capacità del PSADT di riflettere la crescita tumorale. IL PSADT non ha, quindi, in questa situazione clinica alcun valore.

In conclusione, vi sono livelli di evidenza in letteratura tali da poter impiegare il PSADT per discriminare una recidiva locale vs sistemica dopo chirurgia o radioterapia. Il PSADT può essere inoltre impiegato in maniera molto efficace anche nei protocolli di vigile sorveglianza o nei pazienti con una malattia ormonoresistente.

6.9.5. Raccomandazioni:

- | | |
|----------|--|
| A | Per definire la recidiva biochimica dopo RRP è consigliabile utilizzare un valore di PSA > 0,2 ng/ml in crescita |
| D | La diagnosi di una recidiva locale dopo RRP può essere ottenuta mediante biopsia a livello dell'anastomosi che, tuttavia, non è consigliata ai fini clinici |

A	Dopo RT si raccomanda di eseguire un followup prolungato (5 anni) per valutare la cinetica del PSA che può essere considerato come unico parametro per definire il fallimento del trattamento radioterapico.
A	Per definire il fallimento, si raccomanda di utilizzare i nuovi criteri ASTRO (2 ng/mL sopra il nadir).
B	Dopo radioterapia è consigliato eseguire una biopsia prostatica dopo RT solo come criterio di valutazione del risultato al di fuori degli studi clinici controllati

6.9.6. Bibliografia

1. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al: Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 281:1591- 1597, 1999
2. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al: Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 294:433-439, 2005
3. Amling CL, Bergstralh EJ, Blute ML, et al: Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: What is the most appropriate cut point? *J Urol* 165:1146-1151, 2001
4. Gretzer MB, Trock BJ, Han M, et al: A critical analysis of the interpretation of biochemical failure in surgically treated patients using the American Society for Therapeutic Radiation and Oncology criteria. *J Urol* 168:1419-1422, 2002
5. Kuban DA, Thames HD, Shipley WU: Defining recurrence after radiation for prostate cancer. *J Urol* 173:1871-1878, 2005
6. D'Amico AV, Moul JW, Carroll PR, et al: Surrogate end point for prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 95:1376-1383, 2003
7. Zhou P, Chen MH, McLeod D, et al: Predictors of prostate cancer-specific mortality after radical prostatectomy or radiation therapy. *J Clin Oncol* 23:6992-6998, 2005
8. Bianco FJ Jr., Scardino PT, Eastham JA: Radical prostatectomy: Long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“trifecta”). *Urology* 66:83-94, 2005
9. Scher HI, Eisenberger M, D'Amico AV, et al: Eligibility and outcomes reporting guidelines for clinical trials for patients in the state of a rising prostatespecific antigen: Recommendations from the Prostate- Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 22: 537-556, 2004.
10. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials—Prostate Cancer Trialists’ Collaborative Group. *Lancet* 355:1491-1498, 2000
11. Eisenberger MA, Partin AW, Pound C, et al: Natural history of progression of patients with biochemical (PSA) relapse following radical prostatectomy: Update. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:380, 2003 (abstr 1527)
12. Mehta SS, Lubeck DP, Sadetsky N, et al: Patterns of secondary cancer treatment for biochemical failure following radical prostatectomy: Data from CaPSURE. *J Urol* 171:215-219, 2004

13. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al: Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 291:1325-1332, 2004
14. Bianco FJ Jr, Dotan ZA, Kattan MW, et al: Clinical course and response to first-line androgen deprivation therapy in patients with PSA progression after radical prostatectomy. *J Urol* 171:116, 2004 (abstr 440)
15. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy—American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37:1035-1041, 1997
16. Therneau TM, Grambsch PM: *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. New York, NY, Springer Verlag, 2000
17. Kent JT, O'Quigley J: Measures of dependence for censored survival data. *Biometrika* 75: 525-534, 1988
18. Kaplan EL, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 53:457-481, 1958
19. Freedland SJ, Sutter ME, Dorey F, et al: Defining the ideal cutpoint for determining PSA recurrence after radical prostatectomy: Prostate specific antigen. *Urology* 61:365-369, 2003
20. Ravery V: The significance of recurrent PSA after radical prostatectomy: Benign versus malignant sources. *Semin Urol Oncol* 17:127-129, 1999
21. Critz FA, Williams WH, Benton JB, et al: Prostate specific antigen bounce after radioactive seed implantation followed by external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 163:1085-1089, 2000
22. Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, et al: Patterns and fate of PSA bouncing following 3DCRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 50:845-849, 2001
23. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al: Longterm multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 57:915-928, 2003
24. Shipley WU, Thames HD, Sandler HM, et al: Radiation therapy for clinically localized prostate cancer: A multi-institutional pooled analysis. *JAMA* 281:1598-1604, 1999
25. Park S, Meng MV, Elkin EP, et al: Androgen deprivation use with external beam radiation for prostate cancer: Results from CaPSURE. *J Urol* 174:1802-1807, 2005
26. Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, et al: Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 20:557-566, 2002
27. Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, et al: Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: A large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 20:3376-3385, 2002
28. Han M, Partin AW, Pound CR, et al: Long-term biochemical disease-free and cancer-specific survival following anatomic radical retropubic prostatectomy: The 15-year Johns Hopkins experience. *Urol Clin North Am* 28:555-565, 2001
29. Roehl KA, Han M, Ramos CG, et al: Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: Long-term results. *J Urol* 172:910-914, 2004
30. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, et al: Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 167:528-534, 2002

31. Stamey TA, McNeal JE, Yemoto CM, et al: Biological determinants of cancer progression in men with prostate cancer. *JAMA* 281:1395-1400, 1999.
32. Stephenson AJ, Kattan MW, Eastham JA, Dotan ZA, Bianco FJ Jr, Lilja H, Scardino PT. Defining biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy: a proposal for a standardized definition. *J Clin Oncol*. 2006 Aug 20;24(24):3973-8.
33. Stamey TA, Yang N, Hay AR et al: Prostate-specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of the prostate. *N Engl J Med* 317: 909, 1987.
34. Scattoni V, Montorsi F, Picchio M, Roscigno M, Salonia A, Rigatti P, Fazio F. Diagnosis of local recurrence after radical prostatectomy. *BJU Int*. 2004 Mar;93(5):680-8.
35. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Soloway MS: Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: When is it indicated? *BJU Int* 2004;94:299-302.
36. Scattoni V, Roscigno M, Raber M, et al.: Multiple vesico-urethral biopsies following radical prostatectomy: the predictive roles of TRUS, DRE, PSA and the pathological stage. *Eur Urol* 2003;44:407-14.
37. Leventis AK, Shariat SF, Slawin KM: Local recurrence after radical prostatectomy: correlation of US features with prostatic fossa biopsy findings. *Radiology* 2001; 219:432-9.
38. Koppie TM, Grossfeld GD, Nudell DM, Weinberg VK, Carroll PR: Is anastomotic biopsy necessary before radiotherapy after radical prostatectomy? *J Urol* 2001; 166:111-5.
39. Shekarriz B, Upadhyay J, Wood DP Jr, Hinman J, Raasch J, Cummings GD, Grignon D, Littrup PJ: Vesicourethral anastomosis biopsy after radical prostatectomy: predictive value of prostate-specific antigen and pathological stage. *Urology* 1999; 54:1044-8.
40. Naya y, Okihara K, Evans RB, Babaian RJ: Efficacy of prostatic fossa biopsy in detecting local recurrence after radical prostatectomy. *Urology* 2005; 66: 350–355.
41. Flanigan RC, McKay TC, Olson M, Shankey TV, Pyle J, Waters WB: Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy. *Urology* 1996;48:428-32.
42. Seltzer MA, Barbaric Z, Belldegrun A, et al.: Comparison of helical computerized tomography, positron emission tomography and monoclonal antibody scans for evaluation of lymph node metastases in patients with prostate specific antigen relapse after treatment for localized prostate cancer. *J Urol* 1999;162:1322-8.
43. Harisinghani MG, Barentsz J, Hahn PF, et al.: Noninvasive detection of clinically occult lymph-node metastases in prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:2491-9.
44. Hricak H, Schoder H, Pucar D, et al.: Advances in imaging in the postoperative patient with a rising prostate-specific antigen level. *Semin Oncol* 2003;30:616-34.
45. Picchio M, Messa C, Landoni C, et al.: Value of [11C]choline-positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F] fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol* 2003;169:1337-40.
46. de Jong IJ, Pruijm J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ: 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur Urol* 2003;44:32-8.
47. Juweid ME, Cheson BD: Positron-emission tomography and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006;354:496-507.

48. Heinisch M, Dirisamer A, Loidl W, et al.: Positron emission tomography/computed tomography with F-18-fluorocholine for restaging of prostate cancer patients: meaningful at PSA < 5 ng/ml? *Mol Imaging Biol* Nov 2005;8:43-8.
49. Pelosi E, Messa C, Sironi S, et al.: Value of integrated PET/CT for lesion localisation in cancer patients: a comparative study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:932-9.
50. de Jong IJ, Pruim J, Elsinga PH, Vaalburg W, Mensink HJ: Preoperative staging of pelvic lymph nodes in prostate cancer by 11C-choline PET. *J Nucl Med* 2003;44:331-5.
51. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: Guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:1035-1041
52. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;65(4):965-74
53. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. J Clin Oncol*. 1999;17(4):1155
54. Maffezzini M, Bossi A, Collette L. Implications of prostate-specific antigen doubling time as indicator of failure after surgery or radiation therapy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2007 Mar;51(3):605-13
55. Teahan SJ, Klotz LH. Current role of prostate-specific antigen kinetics in managing patients with prostate cancer. *BJU Int*. 2006 Mar;97(3):451-5.
56. Ramírez ML, Nelson EC, Devere White RW, Lara PN Jr, Evans CP. Current Applications for Prostate-Specific Antigen Doubling Time. *Eur Urol*. 2008; 54:291-302.
57. Svatek RS, Shulman M, Choudhary PK, Benaim E. Critical analysis of prostate-specific antigen doubling time calculation methodology. *Cancer*. 2006 Mar 1;106(5):1047-53.
58. National Comprehensive Cancer Network Inc. Prostate Cancer. 2007 [Cited 2007 01/11]; http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf
59. Boccon-Gibod L, Djavan WB, Hammerer P, Hoeltl W, Kattan MW, Prayer-Galetti T, Teillac P, Tunn UW. Management of prostate-specific antigen relapse in prostate cancer: a European Consensus. *Int J Clin Pract*. 2004 Apr;58(4):382-90.
60. Tollefson MK, Slezak JM, Leibovich BC, Zincke H, Blute ML. Stratification of patient risk based on prostate-specific antigen doubling time after radical retropubic prostatectomy. *Mayo Clin Proc* 2007;82:422-7.
61. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA* 2005; 294:433-9.
62. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, et al. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol* 2007;25:1765-71.

6.9.7. La radioterapia di salvataggio

La radioterapia di salvataggio (SRT) è una opzione terapeutica utilizzabile in tre possibili scenari dopo prostatectomia radicale (RP): recidiva clinica istologicamente confermata, ripresa biochimica di malattia dopo che il PSA ha raggiunto il nadir e PSA ancora rilevabile dopo RP; nonostante una riduzione del PSA avvenga nel 70%-80% dei pazienti trattati, nel complesso la SRT è in grado di garantire una bFFP a cinque anni inferiore al 50% [2-14].

Sebbene i dati della letteratura confermino, con livelli di prova d'efficacia II-V, che i risultati sulla sopravvivenza libera da malattia sono inferiori a quelli ottenibili con la radioterapia adiuvante [1-5], la SRT iniziata precocemente può ancora essere considerata una terapia curativa in un particolare sottogruppo di pazienti.

Stanno infatti emergendo indicazioni secondo le quali la SRT è in grado di interrompere la storia naturale dei pazienti con ripresa biochimica di malattia dopo RP, [6-10] mentre i risultati della SRT in presenza di recidiva clinica [3,11-12] o di persistenza di PSA elevato dopo RP [3,4,13,14] non sono giudicati soddisfacenti- LdP IV-V.

Un valore di PSA pre-SRT elevato, PSADT >10-12 mesi, Gleason Score compreso fra 8-10, margini chirurgici negativi e coinvolgimento delle vescicole seminali sono considerati fattori prognostici per malattia sistemica con effetto negativo sulla possibilità di risposta e sulla durata della risposta alla SRT; il candidato ideale per la terapia locale di salvataggio viene individuato nel paziente con PSA_{av} ≤2, intervallo al fallimento >3 anni, Gleason Score < 8, PSA-DT postchirurgico ≥12 mesi, assenza di interessamento delle vescicole seminali o dei linfonodi pelvici [7,15-19] - LdP IV-V.

Il PSA pre-SRT rappresenta il fattore più sensibile e specifico [3,4,6,7,8,14,15,19] e secondo i criteri dell'American Society for Radiology and Oncology (ASTRO) è da ritenersi prognosticamente sfavorevole quando raggiunge valori >1,5 ng/mL- LdP VI. [20] Migliori risultati sul controllo biochimico si riscontrano quando la SRT viene eseguita su pazienti con valori di PSA < 1 ng/mL [8,9] LdP IV-V.

La conferma bioptica della ripresa locale di malattia, per alcuni non aggiunge informazioni [20,21] perchè solo il 25% dei pazienti con PSA > 1 ng/mL ha biopsie positive ma oltre il 70% dei pazienti con biopsie negative in loggia prostatica manifesta una risposta biochimica dopo SRT mentre per altri la negatività della biopsia dovrebbe avviare il paziente a trattamento sistemico [22] - LdP IV-VI.

Il Clinical Target Volume (CTV) nella radioterapia di salvataggio è rappresentato dal letto prostatico, includendo il collo vescicale e l'eventuale residuo delle vescicole seminali- LdP V, ma mancano precise indicazioni sui limiti anatomici ai quali fare riferimento.

In presenza di recidiva biochimica, le dosi di terapia devono essere maggiori di 64Gy - LdP IV-VI, mentre in caso di recidiva clinica dovrebbero essere >70Gy, preferibilmente con utilizzo di tecniche di trattamento conformazionale (3D-CRT) o con modulazione d'intensità del fascio (IMRT) in quanto associate a minore morbilità. Non si evidenzia un peggioramento della funzionalità erettile e della continenza dopo SRT, ma viene riportata una lieve tossicità acuta genito-urinaria di grado I-II senza alterazione della qualità di vita [23] - LdP III.

Attualmente la terapia ormonale primaria o concomitante alla SRT non rappresenta il trattamento standard anche se i risultati di alcuni studi retrospettivi appaiono

incoraggianti con vantaggio a 5 anni in termini di FFBF e, meno evidente, di OS [24-27] -LdP V ; sono attesi i risultati dello studio di fase III RTOG 96-01 su pazienti con ripresa biochimica di malattia dopo RP che confronta la SRT e la combinazione di SRT e 2 anni di deprivazione androgenica [28].

6.9.7.1. Sintesi e raccomandazioni

La SRT nella recidiva biochimica dopo RP presenta migliori probabilità di controllo biochimico a lungo termine se iniziata con valori di PSA < 1 ng/ml LdP IV	IV
I risultati clinici correlano con i fattori di rischio predittivi di malattia sistemica (GS, pT3b, PSA-DT), e al livello di PSA pre-SRT	IV
B È consigliabile offrire la SRT a un paziente con recidiva biochimica dopo RP ad un livello di PSA-pre RT < 1 ng/ml.	

6.9.7.2. Bibliografia

1. Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet*. 2005;366(9485):572-8.
2. Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcome and failure patterns. *Urology* 1999;54(6):1049-57
3. Catton C, Gospodarowicz M, Warde P, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for adenocarcinoma of the prostate. *Radiother Oncol* 2001;59:51-60.
4. Taylor N, Kelly JF, Kuban DA, et al. Adjuvant and salvage radiation therapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:755-763.
5. Hagan M, Zlotecki R, Medina C, et al. Comparison of adjuvant versus salvage radiotherapy policies for postprostatectomy radiotherapy. *IJROBP*;2004 59(4):329-40
6. Pisansky TM, Kozelsky TF, Myers RP, et al. Radiotherapy for isolated serum prostate specific antigen elevation after prostatectomy for prostate cancer. *J Urol*, 2000,163:845-850.
7. Macdonald OK, Schild SE, Vora SA, et al. Radiotherapy for men with isolated increase in serum prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J urol* 2003,170:1833-37.
8. Stephenson AJ, Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *Jama* 2004;291(11):1325-32.
9. Stephenson AJ, Slawin KM, J. Bianco F, et al. Perspectives on the natural history of recurrent prostate cancer after radical prostatectomy, based on the response to salvage radiotherapy. *BJU Int* 2004;94(9):1210-2

10. Pazona JF, Han M, Hawkins SA, et al. Salvage radiation therapy for prostate specific antigen progression following radical prostatectomy: 10-year outcome estimates. *J Urol*. 2005;172:1282-1286.
11. Choo R, Hrubby G, Hong J, et al. Limited efficacy of salvage radiotherapy for biopsy confirmed clinically palpable local recurrence of prostate cancer after surgery. *Radiother Oncol*. 2005;74(2):163-7.
12. Macdonald OK, Schild SE, Vora SA, et al. Salvage radiotherapy for men with isolated rising PSA or local palpable recurrence after radical prostatectomy: do outcomes differ? *Urology* 2004;64(4):760-4.
13. Song DY, Thompson TL, Ramakrishnan V, et al. Salvage radiation therapy for rising or persistent psa after radical prostatectomy. *Urology* 2002,60:281-87.
14. Chawla AK, Thakral HK, Zietman AL, et al. Salvage radiotherapy after radical prostatectomy for prostate carcinoma: Analysis of efficacy and prognostic factors. *Urology* 2002,59:726-31.
15. Leventis AK, Shariat SF, Kattan MW, et al. Prediction of response to salvage radiation therapy in patients with prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *JCO* 2001,19:1030-39.
16. Katz MS, Zelefsky MJ, Venkatraman ES, et al. Predictor of biochemical outcome with salvage conformal radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer. *JCO* 2003;21(3):483-9.
17. Lee AK, D'Amico AV. Utility of prostate-specific antigen kinetics in addition to clinical factors in the selection of patients for salvage local therapy. *JCO* 2005;23:8192-97
18. Buskirk SJ, Pisansky TM, Schild SE, et al. Salvage radiotherapy for isolated prostate cancer specific antigen increase after radical prostatectomy: Evaluation of prognostic factors and creation of prognostic scoring system. *J urol* 2006,176:985-990.
19. Symon Z, Kundel Y, Sadetzki S, et al. Radiation rescue for biochemical failure after surgery for prostate cancer: Predictive parameters and an assessment of contemporary predictive model. *Am J Clin Oncol*, 2006,29(5):446-50.
20. Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen level after radical prostatectomy. *JCO* 1999;17:1155-63.
21. Mosbacher MR, Schiff PB, Otoole KM, et al. Postprostatectomy salvage radiation therapy for prostate cancer impact of pathological and biochemical variables and prostate fossa biopsy. *Cancer J*. 2002;8(3): 242-6
22. Roscigno M, Cozzarini C, Scattoni C, et al. A reappraisal of the role of vesicourethral anastomosis biopsy in patient candidates for salvage radiation therapy after radical prostatectomy. *Radiat Oncol*. 2007;82:30-3
23. Fontaine E, Mouelli SB, Thomas L, et al. Urinary continence after salvage radiation therapy following radical prostatectomy, assessed by a self-administered questionnaire: a prospective study. *BJU Int* 2004;94(4):521-3.
24. Eulau SM, Tate DJ, Stamey TA, et al. Effect of combined transient androgen deprivation and irradiation following radical prostatectomy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998,41:735-40

25. Tiguert R, Rigaud J, Lacombe L, et al. Neoadjuvant hormone therapy before salvage radiotherapy for an increasing post-radical prostatectomy serum prostate specific antigen level. *J Urol* 2003;170:447-50
26. King CR, Presti JC jr, Gill H, et al. Radiotherapy after radical prostatectomy: Does the transient androgen suppression improve outcomes? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:341-347.
27. Cheung R, Kamat AM, de Crevoisier R, et al. Outcome of salvage radiotherapy for biochemical failure after radical prostatectomy with or without hormonal therapy. *int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):134-40.
28. A phase III trial of radiation therapy with or without casodex in patients with PSA elevation following radical prostatectomy for pT3N0 carcinoma of the prostate. RTOG protocol No: 9601

**7. Riabilitazione
andrologica dopo
prostatectomia
radicale**

7.1. Introduzione

L'avvento del dosaggio del PSA e la migliore educazione sanitaria della popolazione nei riguardi delle patologie prostatiche ha aumentato in maniera esponenziale la diagnosi precoce del carcinoma prostatico in pazienti sempre più giovani, asintomatici, in buone condizioni generali, con sessualità conservata e soddisfacente. [1-2]

Si tratta, perciò, d'individui giovani, con attesa di vita residua che può variare tra i 20 ed i 30 anni. E' evidente come la qualità della vita assuma, per questi uomini, un'importanza ancora maggiore e come la conservazione della funzione erettiva rivesta un ruolo cruciale.

D'altra parte anche dopo i 70 anni la maggioranza dei maschi rimane sessualmente attiva [3-4].

Il Cologne Male Survey ad esempio dimostra che un'attività sessuale almeno settimanale è presente nel 66.1% dei soggetti con età 60-69 anni e nel 41.5% tra 70 e 80 anni, e la sessualità rimane un'elemento fondamentale della qualità della vita (QoL) percepita da questi soggetti [3].

L'insoddisfazione nei confronti dell'attività sessuale è presente tra il 31.3 ed il 44% in tutti i gruppi d'età esaminata. Ciò dimostra che l'interesse a mantenere una funzione sessuale non diminuisce con l'età. [3]

Con l'età aumenta l'incidenza della disfunzione erettile (DE). Parallelamente aumentano sia la prevalenza di varie patologie sia il tempo d'esposizione a fattori rischio, entrambe casualmente associati alle disfunzioni sessuali (DS): ipertensione, diabete, dislipidemia, tabagismo, cardiopatia, neuropatia, ictus, vasculopatie periferiche, lesioni midollari e chirurgia/radioterapia pelvica [5-6].

I risultati longitudinali del Massachusetts Male Aging Study hanno documentato che il tasso d'incidenza annuale di disfunzione erettile aumenta ad ogni decade d'età, con valori di 12.4% nella fascia d'età 40-49, che aumentano a 29.8% nell'intervallo d'età 50-59 anni, sino a raggiungere valori di 46.6% nella decade 60-69 [7].

Uno studio italiano, frutto della collaborazione tra Medici di Medicina Generale ed Andrologi, prendendo in esame 2.010 soggetti rappresentativi della popolazione italiana, documentò che la DE era presente nel 15.7%, tra 50 e 59 anni, nel 26.8% tra 60 e 70 e nel 48.3% oltre i 70 anni. [6] Ne consegue che la percentuale dei pazienti che non è soddisfatta dalla propria vita sessuale aumenta in relazione all'età.

7.2. Sistemi di valutazione della funzione sessuale

Le disfunzioni sessuali possono interessare uno o più dei vari aspetti che caratterizzano la sessualità umana:

- a) funzione pulsionale (libido / desiderio / eccitazione)
- b) funzione erettiva (ottenimento / mantenimento)
- c) funzione orgasmica/eiaculatoria (anorgasmia / dolore eiaculatorio / aneiaculazione / riduzione dell'eiaculato)
- d) soddisfazione / insoddisfazione nei riguardi della propria funzione sessuale

La Consensus Conference per la preparazione delle presenti Linee Guida ha stabilito che per una valutazione corretta della funzione sessuale preoperatoria è importante valutare tutti gli aspetti della funzione sessuale. (LdP 6)

A tal fine è importante utilizzare strumenti obiettivi ed attendibili di valutazione e misurazione.

Ciò è fondamentale se si vogliono identificare e valutare le risposte al trattamento di un ampio spettro di problemi sessuali.

Il metodo usato per giudicare la funzione sessuale potrebbe spiegare la variabilità dei risultati.

Lowe, infatti, valutò 317 soggetti, tutti potenti preoperatoriamente, e sottoposti a prostatectomia radicale (PR) almeno 1 anno prima [8]. Essi furono intervistati dal medico e, successivamente, compilarono un questionario validato per la valutazione della qualità della vita. I dati raccolti con il questionario furono nettamente peggiori rispetto a quelli ottenuti tramite intervista fatta direttamente dal medico. La percezione soggettiva di un peggioramento funzionale era comune a quasi tutti i pazienti malgrado vi fosse una maggioranza che manteneva un'erezione sufficiente alla penetrazione vaginale. Fu suggerito che la valutazione soggettiva con questionario autosomministrato potrebbe fornire risultati peggiori rispetto alla raccolta dei dati fatta direttamente dal medico. [8]

Molti degli strumenti d'autovalutazione sino ad ora approntati hanno adeguate proprietà psicometriche, consistenza interna, riproducibilità e validità discriminante, ma tendono a concentrarsi prevalentemente o esclusivamente sulla sola DE. Recentemente è stato peraltro approntato un questionario disegnato per la valutazione della funzione erettile, eiaculatoria, orgasmica, e della soddisfazione sessuale in soggetti sopra i 50 anni [9-10].

Riportiamo di seguito una breve descrizione dei principali strumenti oggi disponibili:

IIEF (International Index of Erectile function) [11]. E' composto di 15 domande: 6 sull'erezione, 1 sull'eiaculazione, 1 su orgasmo, 4 sulla soddisfazione correlata alla sessualità e 2 sul desiderio. E' disponibile anche una versione abbreviata, SHIM (Sexual Health Inventory for Men), di sole 5 domande incentrate sull'erezione. [12] E' considerato il "gold standard" per la valutazione della DE ma consente solo una valutazione superficiale degli altri domini, non fornisce informazioni sull'eziologia della DE, sulla relazione con la partner o la funzione sessuale della partner. [13] E' stata dimostrata l'attendibilità del questionario IIEF (soprattutto il dominio sulla funzione erettiva) ricordato a distanza di tempo, a proposito della situazione

preoperatoria, da pazienti sottoposti a prostatectomia radicale.[14] (LdP 3)

BMSFI (Brief Male Sexual Function Inventory) [15]. E' un questionario con 11 domande relative ad eccitazione, erezione, eiaculazione e soddisfazione complessiva. Consente una valutazione incompleta della funzione orgasmica ed eiaculatoria.

MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire) [9-10]. Questionario che si articola in 25 domande, e definisce tre domini: funzione erettile (3 domande), funzione eiaculatoria (7 domande), soddisfazione sessuale (6 domande). le restanti 9 domande indagano: frequenza d'attività sessuale, tempo trascorso da ultimo rapporto, livello e modificazioni del desiderio sessuale, disagio associato alla disfunzione sessuale. Il questionario prevede la possibilità d'utilizzo concomitante di farmaci proerettili da parte del compilatore, e supera il bias eterosessuale di precedenti questionari.

7.3 La disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale

Le alterazioni della sessualità correlate alla prostatectomia radicale comportano una peggiore QoL e possono essere decisive per la scelta tra terapia radicale o trattamento conservativo (CM). I pazienti coinvolti nel processo decisionale accetteranno meglio le conseguenze della loro scelta.

Molti pazienti hanno già DE o DS prima della terapia. Ciò deve essere conosciuto.

E', ugualmente, necessario stimare il rischio di sviluppare DE nel tempo, come conseguenza dell'invecchiamento e delle comorbidità.

Negli studi clinici che valutano l'impatto della terapia chirurgica sulla funzione sessuale le fonti d'errore possono essere dovute a:

- Selezione dei pazienti: inadeguata valutazione d'età e comorbidità (entrambe rendono più probabili la comparsa di DE/DS)
- Disegno dello studio:
 1. accurata valutazione di DE/DS prima del trattamento (sono preferibili studi randomizzati oppure valutazione accurata pretrattamento e stratificazione/aggiustamento dei risultati)
 2. valutazione del rischio di sviluppare DE
 3. accurata definizione dei sintomi con strumenti appropriati (questionari validati)
 4. variazione delle disfunzioni sessuali (DS) nel tempo (ideale un follow-up di 12-24 mesi)
 5. modalità di raccolta dei dati (i dati raccolti dai medici tendono a sottostimare, mentre i risultati forniti direttamente dai pazienti sono più attendibili)
 6. studi istituzionali o di singolo operatore tendono a fornire dati migliori a causa della selezione dei pazienti e dell'esperienza tecnica maggiore. Questi studi sono maggiormente gravati da errori perché le istituzioni ed i chirurghi con risultati non ottimali probabilmente non pubblicheranno i loro risultati.. Gli studi di popolazione sono più attendibili.
 7. presenza di complicanze multiple (urinarie e sessuali) che si potenziano a vicenda

Tab. 7. -1 Disfunzione Erettile dopo Prostatectomia Radicale - STUDI di SINGOLO CHIRURGO 1999 -2006

Studio	Anno	n° paz valutabili	Età media	F-U (mesi)	Tipo di Studio	Questionari Validati	NS bil	NS mon	Non NS	Terapia per DE	Ripresa erez. (mesi)	Note
Walsh [22]	2000	64	57	18	Prospettico	Si	18%		n.a.	DE 14% con terapia	>12 mesi	
Grainek [23]	2000	129	n.a.	31	retrospectivo	si	60,9%.		n.a.	n.a.	n.a.	Chirurgo Dalkin
Rabbani [24]	2000	314	60.5	25,4	Prospettico	no	24% <60 44% 60-65	75%.	n.a.			Chirurgo Scardino
Cohn [25]	2002	303	64	18	Prospettico	No	34%	48%	n.a.	DE 29% (NSbil) / 36% (NSmon)	n.a.	
Noh [26]	2003	188	n.a.	>12	retrospectivo	no	27%	61%.	n.a.	si	>12	Risultati con terapia (non disaggregati)
Foley [27]	2003	440	61/65	n.a.	retrospectivo	si	Nessuna differenza significativa per volumi prostata >75g.			n.a.	n.a.	
Kundu [28]	2004	1834	61	65	retrospectivo	no	24%	47%	n.a.	n.a.		Chirurgo Catalona
							+/- PDE5-I					
Haffner [29]	2005	342	56/61	>24	prospettico	si	Nessuna differenza significativa		n.a.	Non indagata	>6-12	
Dalkin [30]	2006	105	62.9	24	prospettico	si	50-67-75% (<60/ <69/ >70	100 %	n.a.			
							78%					

8. perdita dei pazienti al F-U e passaggio da un braccio all'altro nei trial randomizzati (PR vs CM)

Per una corretta valutazione delle DS conseguenti a PR si dovrebbe considerare un gruppo di controllo costituito da pazienti in trattamento conservativo (CM), possibilmente randomizzato. Ciò consentirebbe di valutare:

- RISCHIO RELATIVO (rischio di DE/DS dopo PR diviso il rischio di DE/DS in CM)
- AUMENTO DI RISCHIO (rischio di DE/DS dopo PR meno il rischio di DE/DS in CM) [16]

7.4. Dati di letteratura

Malgrado l'adozione della tecnica di PR anatomica introdotta da Walsh, l'incidenza della disfunzione erettile (DE) è rimasta alta. Igel nell'87 riferiva una DE nel 97.5% dei casi.[17]

All'inizio degli anni '90, Catalona ed Epstein riferirono su una larga serie di pazienti. La DE fu riscontrata tra il 60 ed il 30 % dei casi, dopo prostatectomia radicale nerve sparing (PRNS) uni e bilaterale. [18]

Quinlan e Walsh riferirono i risultati su una larga serie di pazienti con funzione erettile preoperatoria valida sottoposti a PRNS. La funzione erettile fu conservata nel 68% dei casi. Gli Autori rilevarono come l'età, lo stadio della malattia e la uni o bilateralità della tecnica nerve sparing fossero fattori decisivi. I pazienti con età inferiore a 50 anni, infatti, rimasero potenti nel 91% dei casi, mentre si scese al 75% tra i 50 e 60 anni, al 58% tra 60 e 70 e solo al 25% sopra i 70 anni. [19]

Altri autori con casistiche meno numerose riferivano dati meno promettenti. Jonler nel '94 riferì che solo il 9% dei suoi pazienti avevano erezioni valide e che per il 38% esse erano parziali [20]. Fowler nel '93 riferì dati simili. [21]

Anche l'analisi della letteratura più recente, condotta per l'estensione delle presenti Linee Guida, conferma un'ampia variabilità di risultati relativamente alla conservazione / recupero della funzione erettile dopo prostatectomia radicale.

I risultati degli studi riguardanti la PRR (prostatectomia radicale retropubica) vengono riportati suddividendoli tra: casistiche istituzionali **{Tabella 7. -1}**, casistiche di singolo operatore **{Tabella 7. -2}**, casistiche di popolazione **{Tabella 7. -3}**. La funzione erettiva venne considerata valida se l'erezione era tale da consentire il rapporto sessuale senza l'utilizzo di farmaci proerettili.

Nelle tabelle sono stati evidenziati: la numerosità del campione, l'età media, la durata del F-U, l'utilizzo di questionari validati autocompilati, la tecnica chirurgica impiegata [nerve sparing bilaterale (NSBIL) vs nerve sparing monolaterale (NSMON) vs non nerve sparing (NONNS)], l'utilizzo di farmaci o dispositivi proerettili ed il tempo necessario per la ripresa dell'attività erettile.

Nelle casistiche di singolo operatore: [22 – 30] la DE dopo PRNSBIL venne riferita tra il 18% ed il 44%; dopo PRNSMON tra il 47% ed il 75%. **{Tabella 7. -1}**

Nelle casistiche istituzionali: [31 - 44] la DE dopo PRNSBIL venne riferita tra il

tabella 7. -2 – Disfunzione Erettile dopo Prostatectomia Radicale studi istituzionali 1999 -2006

Studio	Anno	n° paz valutabili	Età media	F-U (mesi)	Tipo di Studio	Questionari Validati	NS bil	NS mon	Non NS	Terapia per DE	Ripresa erez. (mesi)	Note
Gaylis [31]	1998	116	n.a.	n.a.	prospettivo	no	82%.			n.a.	n.a.	TECNICA NON STRATIFICATA
Kao [32]	2000	1069	n.a.	> 6	retrospectivo	si	88,4%			n.a.	n.a.	
Formenti [33]	2000	294	n.a.	>36	retrospectivo	no	130/ 196 66%	25/25 100%	n.a.	n.a.	n.a.	INTERVISTA TELPFFONICA
							57%<58aa>74%					
Siegel [34]	2001	419	33% >70 anni	n.a.	prospettivo	no	90% (nessuna differenza tra le tecniche o tra le età)			n.a.	n.a.	INTERVISTA DEL CHIRURGO
Fulmer [35]	2001	127	64	18	prospettivo	si	82%		n.a.	n.a.	n.a.	
Augustin [36]	2002	473	63.3	38	retrospectivo	si	83,7%			DE 68% con terapia		TECNICA NON STRATIFICATA
Noldus [37]	2002	366	62.5	>12	retrospectivo	si	75-39%	87-71%	n.a.	n.a.	n.a.	Meglio se <60 anni
Schover [38]	2002	569	n.a.	51	retrospectivo	si	82%	87%	95%	DE 68-81-89% con	n.a.	Cleveland Clinic
Van der Aa [39]	2003	46	n.a.	>18	retrospectivo	no	n.a.	69,6%	n.a.			Campione inadeguato
Hollenbeck [40]	2003	671	64	4-52	Prospettico, trasversale (112 controlli)	si	40-60-69%	68-73-80%	69-95-90%	Usati dal 47%	Max 2-3 anni	Meglio prostate <59 gr.
							(<58/58-69/>69 anni)					

Tsujimura [41]	2004	67	n.a.	n.a.	prospettivo	si	51,9%		85,8 %	n.a.	n.a.	
Varkarakis [42]	2004	26	<45	<12	prospettivo	n.a.	37,5%		n.a.	DE 19% con terapia	>12	Tutti paz. giovanissimi
Saranchuk [43]	2005	647	58	15	retrospektivo	no	75,8%		n.a.	DE 38% con terapia	24	M. Sloan Kettering
Michi [44]	2006	411	63/61	21	prospettivo	si	45,5 %	70,2%	n.a.	n.a.	n.a.	Hamburg University

39% ed il 82%; dopo PRNSMON tra il 68% ed il 100%. **{Tabella 7. -2}**

Nelle casistiche di popolazione: [45 -52] la DE dopo PRNSBIL venne riferita tra il 55% ed il 60%; dopo PRNSMON tra il 58% ed il 88%; dopo PRNONNS tra il 65% e l'85%. **{Tabella 7. -3}**

I dati riguardanti la prostatectomia perineale, valutando gli stessi parametri considerati per la PRR, forniscono risultati analoghi alla PRR. [53 – 56] (LdP 3) **{Tabella 7. -4}**

Le stesse considerazioni si applicano ai dati riguardanti la prostatectomia laparoscopica/ robotica, che evidenziano risultati analoghi alla PRR. [57 – 62] (LdP 3) **{Tabella 7. -5}**

L'unico studio prospettico randomizzato, reperito con la presente analisi della letteratura, considerò pazienti (con età inferiore a 75 anni ed aspettativa di vita superiore a 10 anni), sottoposti a PRR vs watchful waiting (WW). L'età media era rispettivamente di 64.1 e 64.8 anni e F-U medio di 6.2 anni. Va sottolineato che non venne stratificato il tipo di tecnica chirurgica impiegata (NS vs NONNS). La DE venne riscontrata in 129/161 (80%) delle PRR vs 71/158 (45%) del WW, con un Rischio Relativo di 1.8 (95% CI: 1.5-2.2) ed un Incremento del Rischio del 35% a sfavore dell'intervento chirurgico. [63] (LdP 2)

L'Analisi Combinata condotta da Robinson per confrontare brachiterapia vs radioterapia a fasci esterni vs PRNONNS vs PRNS, selezionò, tra il 1970 ed il 2001, 26 articoli. Solo 10 di questi avevano un F-U di almeno 2 anni. La probabilità di mantenere la funzione erettiva dopo 1 anno era di 0,34 per la PRNS vs 0,25 per PRNONNS. Con almeno 2 anni di F-U i dati erano sovrapponibili (0,25). Questa analisi evidenzerebbe che le probabilità di mantenere la funzione erettile a distanza di tempo dall'intervento sono identiche per le tecniche senza risparmio dei nervi rispetto a quelle che li conservano. [64] (LdP 3)

Recentemente una seconda Analisi Combinata di Bhatnagar, valutò 98 studi, tra il 1994 ed il 2004. 70 studi istituzionali, 13 di popolazione, 9 di singoli chirurghi e 5 randomizzati (solo 1 confrontava il trattamento attivo con quello conservativo).

L'unico trial randomizzato (PRR vs CM) evidenziò un aumento di rischio di DE del 35% [63].

Il rischio di DE dopo PRR fu: 53-58% in 6 studi di popolazione; 22-90% in 14

**tabella 7. -3 – Disfunzione Erettile dopo Prostatectomia Radicale
STUDI di POPOLAZIONE 1999 -2006**

Studio	Anno	n° paz valutabili	Età media	F-U (mesi)	Tipo di Studio	Questionari Validati	NS bil	NS mon	Non NS	Terapia per DE	Ripresa erez. (mesi)	Note
Litwin [45]	1999	342	62		prospettivo	si	Sia la tecnica NS sia le terapie migliorano la FS			n.a.	>12	Capsure
Schwartz [46]	2002	130		24	prospettivo	no	76,6%			n.a.	n.a.	Detroit
Hu [47]	2003	12079	n.a.	n.a.	retrospettivo	no	Nessuna variazione tra gli anni esaminati			n.a.	n.a.	Medicare
Karakiewicz [48]	2004	2227		17,5-96	retrospettivo	si	55% (<60) / 85% (>75)			n.a.	n.a.	Quebec
Stanford [49]	2000	1291	n.a.	24	prospettivo	si	56%	58,6 %	65,6 %	n.a.	>18	Prostate Cancer Outcome Study
Penson [50] Johnson [51]	2005	1288	n.a.	60	prospettivo	si	60%	77%	77%	43% uso sildenafili (13% molto aiutati)	24	Prostate Cancer Outcome Study
Korfage [52]	2005	127		52	prospettivo	si	88%			n.a.		Rotterdam

studi istituzionali; 14-96% in 9 studi di singolo operatore. [16] (LdP 3)

Al F-U a 2 anni la funzione erettile non fu significativamente influenzata dal peso corporeo ($p=0.92$) o dal volume prostatico ($p=0.90$). [65] (LdP 5)

Gli studi rilevati ai fini della stesura della presenti Linee Guida evidenziano i fattori rilevanti (LdP III) per la ripresa di una valida funzione erettiva dopo PR :

- età del paziente
- valida funzione erettile preoperatoria
- tecnica chirurgica (NSbil vs NSmon vs NONNS)
- F-U di almeno 18-24 mesi
- (LdP 3).

**tabella 7. -4 – Disfunzione Erettile dopo Prostatectomia Radicale -
PROSTATECTOMIA RADICALdP PERINEALdP 1999 -2006**

Studio	Anno	n° paz valutabili	Età media	F-U (mesi)	Tipo di Studio	Questionari Validati	NS bil	NS mon	Non NS	Terapia per DE	Ripresa erez. (mesi)	Note
Lance	2001	316	62,2	47,1	retrospettivo	no		91,8%		n.a.	n.a.	Nessuna differenza con PRR
Harris	2003	508	65,8	2-24	retrospettivo	no	n.a.	65%	n.a.	n.a.	>24	
Brehmer	2005	88	n.a.	>24	prospettivo	si	n.a.	52%	n.a.	n.a.	24	
Borchers	2006	128	n.a.	12	prospettivo	si	n.a.	n.a.	91,9 %	n.a.	n.a.	

Peraltro va sottolineato come gli studi clinici che valutano la funzione erettile dopo prostatectomia radicale dimostrino frequentemente metodi di valutazione scarsamente interpretabili e confrontabili e forniscano risultati estremamente variabili.

7.5. Eziologia della DE dopo prostatectomia radicale

L'eziologia della DE dopo PR è quasi sempre organica. La scomparsa delle erezioni notturne, evidenziato dal monitoraggio con Rigiscan (NPT), ne è dimostrazione fedele. [66, 67]

L'eziologia della DE dopo PRR è soprattutto neurogena per danno ai fasci neurovascolari del plesso pelvico. Infatti la conservazione di entrambi i fasci neurovascolari consentirebbe un miglior recupero della funzione erettile rispetto alla monolaterale. (VEDI 7.4.)

Lue dimostrò nel modello animale (ratto) che, dopo neurotomia cavernosa unilaterale, gli animali potevano rigenerare i nervi contenenti la ossidonitrico sintetasi (NOS) e recuperare la funzione erettile. [68]

Il ratto si dimostrò un modello sperimentale ideale poiché possiede nervi cavernosi che hanno una identità anatomica propria e una discreta dimensione. [69]

Del tutto differente è l'anatomia umana in cui i nervi cavernosi sono un plesso di sottili fibre nervose, con dimensioni di pochi micron, circondate dai vasi dei peduncoli

**tabella 7. -5 – Disfunzione Erettile dopo Prostatectomia Radicale -
PROSTATECTOMIA RADICALp LAPAROSCOPICA 1999 -2006**

Studio	Anno	n° paz valutabili	Età media	F-U (mesi)	Tipo di Studio	Questionari Validati	NS bil	NS mon	Non NS	Terapia per DE	Ripresa erez. (mesi)	Note
Anastasiadis	2003	230	64	12	prospettivo	si	47% 19% (<60)	54%	n.a.	n.a	12	Migliore rispetto a PRR
Su	2004	177	n.a.	12	prospettivo	si	24%	n.a.	n.a.	Risultati +/- sildenafil	12	
Rozet	2004	100	n.a.	6	prospettivo	si	36%	57%	n.a.	n.a.	6	
Chien	2005	56	58,9	12	prospettivo	si	50%	44%	n.a.	Risultati +/- sildenafil		ROBOTICA
Rozet	2005	231	62	6	prospettivo	si	57%	n.a.	n.a.	Risultati + tadafafil	6	
Kaul	2006	102	57,4	12	prospettivo	si	44%	n.a	n.a	DE 29% + PDES-I	12	ROBOTICA

prostatici posterolaterali. Essi non possono essere visualizzati direttamente dal chirurgo anche con l'aiuto del microscopio operatore. [70 – 73]

Anche utilizzando le tecniche nerve sparing bilaterali è sicuramente difficile evitare qualsiasi traumatismo (compressione, trazione, stiramento, danno termico o lesione da coagulazione) a carico dei fasci neurovascolari. La guarigione del danno nervoso richiede un periodo di tempo correlabile alla distanza tra il punto della lesione e l'organo bersaglio. La velocità di guarigione per i nervi somatici è ben conosciuta (1 mm al giorno). Non si sa tuttora quale sia per i nervi autonomici.

Il tempo necessario alla guarigione della lesione nervosa potrebbe spiegare il ritardo (che può giungere sino a 24 mesi) nella ricomparsa di una adeguata funzione erettiva dopo PRNS. [74 – 76]

In molti casi una componente vasculogenica, più o meno accentuata, può essere rilevante. Aboseif valutò con Doppler dinamico 20 pazienti sottoposti a PRNS, preoperatoriamente ed 1 anno dopo l'intervento, riscontrando un danno arterioso nel 40% dei casi. [77]

Altri autori studiarono i pazienti con la cavernosometria dinamica, pre e postoperatoriamente, riscontrando la compromissione di almeno 1 arteria cavernosa nel 100% dei casi con DE. [78]

La questione non è del tutto chiarita. Mc Cullough, infatti, studiò 47 pazienti con DE dopo PRNS, usando il colordoppler penieno dinamico a distanza di 9 mesi dall'intervento. I pazienti vennero rivalutati 3 anni dopo, tramite questionari sulla funzione sessuale. Nessuno dei parametri valutati al colordoppler (velocità sistolica basale, velocità di picco sistolico, indice di resistenza) era in grado di distinguere i pazienti che avevano recuperato l'erezione da quelli con DE, né di predire la capacità di risposta al sildenafil. [79] Successivamente valutando con ecocolor Doppler penieno dinamico 174 paz. consecutivi con DE dopo PRNS che non rispondevano al sildenafil (età media 59,6 anni, tempo medio dall'intervento 11,6 mesi), tra i 141 che non avevano DE preoperatoria solo in 27 (19%) dimostrò insufficienza arteriosa. [80]

Venne concluso che la DE dopo PRNS e la mancata risposta al Sildenafil non avevano genesi arteriosa e che la chirurgia di per se stessa non ha impatto sulle arterie peniene.

Anche una disfunzione venoocclusiva può concorrere alla DE. Essa potrebbe essere correlata alla disfunzione neurogena o alla fibrosi della muscolatura liscia dei corpi cavernosi. [78, 81 – 83]

60 paz. con DE dopo PRNS vennero valutati con doppler dinamico [83]. La DE risultò da disfunzione cavernosa (venoocclusiva) in 31 (52%), arteriosa in 19 (32%), mista in 3 (5%), e neurogena in 7 (12%). L'analisi multivariata identificò la PR come unico fattore predittivo di etiologia cavernosa ($p < 0,04$). [83] (LdP 4)

Mulhall studiò, pre e postoperatoriamente, con cavernosometria o doppler dinamico, 96 uomini, (età media 54 +/- 12), tutti con eccellente funzione erettile preoperatoria, sottoposti a PRNS bilaterale per malattia confinata alla prostata (conferma anatomopatologica) e senza alcuna terapia nei primi 12 mesi dopo l'intervento. La valutazione postoperatoria venne eseguita a differente distanza di tempo dalla chirurgia: 1) < 4 mesi 2) 4-8 mesi 3) 9-12 mesi 4) > 12 mesi. Una situazione vascolare normale fu riscontrata nel 35% dei pazienti ed il 47% di essi riacquistò una normale funzione erettiva entro 1 anno dall'intervento. L'insufficienza arteriosa venne riscontrata nel 59% dei soggetti ed il 31% di essi ritornò normale. La disfunzione venoocclusiva, presente nel 26% dei casi, peggiorava col passare del tempo (14% nei controlli a < di 4 mesi, 35% tra 9 e 12 mesi dopo l'intervento) e consentiva solo al 9% dei pazienti che ne erano affetti di riacquistare l'attività sessuale dopo 12 mesi dall'intervento. [84] Ciò fornisce la dimostrazione di come la disfunzione venoocclusiva sia direttamente correlata al tempo trascorso dall'intervento e sia fattore fondamentale per il mancato recupero della funzione erettile. (LdP 3)

In alcuni casi possono coesistere sia la disfunzione arteriogenica sia quella venogena. [78]

7.5.1. le arterie pudende accessorie

Le arterie pudende interne forniscono il flusso ematico al pene. Generalmente esse decorrono al di fuori del muscolo otturatorio e, perciò, non vi è alcun rischio di lesionarle durante la PR. Alcuni Autori hanno evidenziato un possibile ruolo del danno intraoperatorio alle arterie pudende accessorie ai fini della DE dopo PR.

In uno studio anatomico dettagliato del gruppo di Goldstein la loro origine era in

13/18 casi dall'arteria otturatoria, in 4/18 dalla parte prossimale dell'arteria pudenda interna ed in 1/18 dall'iliaca interna. [85]

Le arterie pudende accessorie decorrono in vicinanza dell'apice della prostata o in prossimità dell'uretra e possono essere danneggiate durante l'intervento. Negli studi su cadaveri, sono state riscontrate nel 70% dei casi. Walsh, ricercandole sistematicamente durante l'intervento, le riscontrò solo nel 4% dei pazienti e riuscì a conservarle nel 79% dei casi a prezzo di un aumento del sanguinamento dal complesso venoso dorsale e senza un miglioramento della conservazione della funzione erettile. [86] Valutando preoperatoriamente con ecocolordoppler dinamico 12 pazienti candidati a PR (10) o cistectomia (2), venne dimostrato che le arterie pudende accessorie hanno lo stesso tipo di risposta emodinamica delle arterie cavernose. [87]

In 103 pazienti sottoposti a PRNS, in cui non venne posta alcuna precauzione per la conservazione delle arterie pudende accessorie, venne valutato retrospettivamente con ecocolordoppler dinamico il flusso arterioso cavernoso. Se la legatura delle arterie pudende accessorie contribuì alla DE dopo PR, si sarebbe dovuto riscontrare una maggior incidenza di asimmetria nei flussi delle arterie cavernose (destra vs sinistra) fra i paz. che svilupparono impotenza vascolare. Venne riscontrata, invece, una maggior percentuale di asimmetria tra i pazienti con normale risposta vascolare alla PGE (48%) rispetto a quelli con DE vasculogenica vera (21%). [88]

Walsh valutò prospettivamente, tra il 1987 ed il 2003, 2399 pazienti tutti potenti preoperatoriamente. Identificò le arterie pudende accessorie in 84 pazienti (4%). Vennero considerati 52 soggetti sottoposti a PRNSBIL ed un Gruppo di Controllo di 52 pazienti senza arterie accessorie, sottoposti a PR immediatamente prima o dopo ogni componente della coorte esaminata.

La conservazione delle arterie pudende accessorie aumentò la probabilità di mantenere la potenza più di 2 volte (rischio relativo 2,65; 95% intervallo di confidenza da 1,11 a 6,32; $p=0,028$) ed il tempo necessario per recuperare la potenza fu di 6 vs 12 mesi ($p=0,020$). [89]

L'utilità della conservazione delle arterie pudende accessorie rimane controversa (LdP 4) anche se sarebbe opportuno risparmiarle ogni qualvolta venissero identificate.

7.5.2. Il danno da mancata erezione

Anche se non si è verificata la completa interruzione delle fibre nervose autonome dei fasci neurovascolari, la neuroprassia, conseguente al traumatismo nervoso, compromette frequentemente la possibilità di avere un'erezione sia motivata sia spontanea (erezioni notturne).

Durante l'erezione la tensione di ossigeno all'interno del corpo cavernoso sale da 25-40 mmHg (stato di flaccidità) a 90-100 mmHg e gioca un ruolo cruciale nella sintesi di transforming growth factor beta (TGF-beta) e prostaglandina E (PGE) che, a loro volta, sono fondamentali nel mantenimento dell'equilibrio tra muscolo liscio e tessuto connettivo all'interno dei corpi cavernosi. La mancanza di erezioni, conseguente al danno delle fibre nervose, condurrebbe ad una ipoossigenazione del corpo cavernoso con conseguente diffusa fibrosi peniena e disfunzione veno-occlusiva. [90]

La neuroprassia di per stessa può condurre ad una atrofia della muscolatura liscia endocavernosa. La sezione sperimentale dei nervi cavernosi nel ratto, infatti, incrementa l'apoptosi tissutale peniena. [91]

La circonferenza e la lunghezza peniena, in flaccidità ed in erezione indotta farmacologicamente, vennero valutate, in funzione del tempo, su 100 soggetti precedentemente sottoposti a PRNS che richiedevano un trattamento della DE. La circonferenza e la lunghezza diminuirono del 9% ed 8% rispettivamente ($p < 0.05$). I cambiamenti più significativi si verificarono tra il 4° e l'8° mese con una diminuzione volumetrica del 19% in flaccidità e del 22% in erezione. [92]

Uno studio prospettico venne condotto, misurando, sia preoperatoriamente sia 3 mesi dopo l'intervento, la lunghezza del pene di 31 pazienti sottoposti a PR. 22 (71%) di essi ebbero una diminuzione variabile tra 0,5 e 4 cm. Tra questi, 15 (48%) dimostrarono un riduzione significativa (> 1 cm). [93]

Una diminuzione della lunghezza peniena, misurata 3 mesi dopo la PR, venne riscontrata nel 68% di 63 pazienti studiati, indipendentemente dal recupero della funzione erettile. [94]

Alterazioni fibrotiche del pene, simili all'Induratio Penis Plastica, furono riscontrate in 45/110 (41%) soggetti con DE dopo PRR. [95]

Questi riscontri sono alla base del concetto sostenuto da Moreland [91] e da Goldstein [96] che “avere erezioni può essere positivo per le erezioni”. Conseguenza di ciò è l'adozione di una terapia efficace in tempi precoci dopo l'intervento.

7.6. Prevenzione e terapia della disfunzione erettile dopo P.R.

La prevenzione e la terapia della DE conseguente a PR può essere attuata a vari livelli di intervento

7.6.1. Selezione e preparazione dei pazienti

La conservazione della funzione erettile dopo PRR dipende da alcuni “fattori” propri del paziente ed, almeno in parte, della coppia, che devono essere opportunamente controllati in fase preoperatoria. Ciò permette di esprimere una valutazione preoperatoria delle probabilità di mantenere l'erezione. La letteratura evidenzia l'importanza dell'età del paziente come fattore predittivo significativo ai fini della conservazione della potenza sessuale (vedi .7.4). Anche con l'adozione di tecniche nerve-sparing i risultati sono tanto migliori quanto più giovane è il soggetto da sottoporre a chirurgia radicale. Un'età inferiore a 60-65 anni sembra essere il limite necessario per ottenere i risultati migliori.

Gli studi di popolazione [5 – 7] dimostrano che tra 1/3 e la metà dei maschi tra i 60 ed i 70 anni ha già una forma, più o meno severa, di DE che sarà evidenziata o aggravata in seguito all'intervento chirurgico.

Kawanishi valutò con Colordoppler dinamico ed NPT i pazienti candidati a PR tra il '95 ed il 2000. La valutazione avvenne, nei soggetti giudicati normali preoperatoriamente, 1 settimana prima e 4-6 settimane dopo l'intervento. Solo 21/123 (17%), (età media 65 anni), avevano una normale funzione erettile prima dell'intervento. [97] (LdP 3)

La corretta valutazione della funzionalità erettiva preoperatoria, perciò, sembra essere un dato fondamentale per il mantenimento della potenza sessuale. Esso potrebbe concorrere a spiegare la variabilità dei risultati ottenuti. A questo fine lo studio preoperatorio dovrà necessariamente comprendere la somministrazione di questionari validati. Dovranno essere, altresì, controllati i fattori di rischio per DE (fumo, ipertensione, aterosclerosi, vasculopatie, diabete, ipogonadismo, depressione etc.). Se esiste il dubbio sulla reale validità della funzione erettile o se sono presenti più di 1 fattore di rischio per DE è opportuno completare lo studio del paziente con NPT e/o doppler dinamico.

Basso stadio e basso grado della neoplasia sono sicuramente elementi rilevanti per attuare le tecniche nerve sparing che sono fondamentali per sperare di mantenere la funzione erettile.

La valutazione psicosessuologica del paziente e, se possibile, della partner è un ulteriore e rilevante elemento. Essa consentirà di approfondire la conoscenza del vissuto della coppia nei confronti della sessualità e della malattia. Sarà fondamentale per valutare e rinforzare le motivazioni alla riabilitazione postoperatoria. Un adeguato counseling preoperatorio, che dovrebbe essere fatto direttamente dal chirurgo, fornirà al paziente gli elementi di tipo "tecnico" per comprendere le modificazioni indotte dall'intervento chirurgico, la frequentissima comparsa di DE (quantomeno per un certo periodo di tempo dopo l'intervento) e l'utilità di una precoce terapia riabilitativa.

Il risultato di tutto ciò sarà una maggiore e più motivata compliance. A riprova di ciò, una interessante esperienza condotta all'Opital Foch dimostrò che l'80% dei pazienti che avevano ricevuto adeguate informazioni ed erano stati sottoposti ad una iniezione intracavernosa con prostaglandine (FIC) prima dell'intervento accettarono di proseguire la terapia nel postoperatorio. Il 60% continuava la FIC a distanza di 1 anno. Tra chi, invece, aveva ricevuto solo un generico consiglio in tal senso, il 55% ed il 33%, rispettivamente, accettò di iniziare e proseguire nel tempo la terapia. [98]

7.6.2. Prevenzione intraoperatoria

In fase intraoperatoria la prevenzione del danno alla funzione erettile è legata fondamentalmente ad accorgimenti di tecnica chirurgica.

7.6.2.1. Tecnica nerve sparing

Da quanto già detto (vedi .7.4) è evidente come le tecniche con risparmio dei nervi siano fondamentali per aumentare le probabilità di conservazione della potenza erettile.

7.6.2.2. Utilizzo intraoperatorio di fonti di energia

Il gruppo di Walsh dimostrò sul cane come l'utilizzo di qualsiasi fonte di energia sia un elemento sfavorevole al fine di preservare la funzione erettiva. [99]

Il 43% (10/23) dei pazienti sottoposti a PRLAP robotica senza uso di coagulatore bipolare, vs 8.3% (3/36) con uso di bipolare recuperò la funzione erettile al F-U a 3 mesi. [100] (LdP3)

7.6.2.3. Risparmio delle arterie pudende accessorie

Il risparmio delle arterie pudende accessorie (3.3.2) non è univocamente considerato come fattore rilevante. (LdP 4)

7.6.2.4. Risparmio di una vescicola seminale

La conservazione di una vescicola seminale in pazienti sottoposti a PRNSMON consente un recupero precoce della funzione erettile e della qualità dell'orgasmo. Infatti uno studio prospettico tra 2 gruppi di 21 pazienti ciascuno dimostrò, al F-U di 1 mese, un calo postoperatorio dello score IIEF di 5 punti nel gruppo con risparmio della vescicola seminale vs 14.5 punti nel gruppo di controllo ($p < 0.0001$). Al F-U a 9 mesi il mantenimento della funzione orgasmica avvenne rispettivamente nel 90 e 62% dei casi ($p = 0.05$). [101] (LdP 3)

7.6.2.5. Stimolazione intraoperatoria dei nervi

Già negli anni '80 era stata dimostrata la possibilità di una stimolazione dei nervi come accorgimento intraoperatorio per aiutare a conservare la funzione erettiva. [102]

La tecnica venne ulteriormente perfezionata [103] grazie all'utilizzo di uno strumento (CaverMap, Bluetorch Technologies, Ashland, MA) per la stimolazione intraoperatoria diretta dei nervi e la valutazione della risposta indotta perifericamente, in termini di tumescenza, con l'intento che ciò potesse aiutare ad identificarli più facilmente e, di conseguenza, a risparmiarli.

Venne utilizzata anche la registrazione della pressione intracavernosa come criterio di risposta alla stimolazione nervosa. [104]

In genere molti studi esaminarono un campione poco numeroso ed evidenziarono che i pazienti, potenti preoperatoriamente e con erezione alla stimolazione intraoperatoria, sarebbero rimasti potenti anche dopo l'intervento, in percentuali variabili tra il 70 ed il 94%. [105 – 108]

Altri Autori riferirono che solo il 20% di un vasto campione di pazienti sottoposti a PRNS risultò potente postoperatoriamente, malgrado il 74% di essi avesse una risposta positiva al Cavermap, facendo pensare che i nervi erano stati conservati. [109]

Uno studio multiistituzionale, condotto da chirurghi esperti, concluse che la stimolazione intraoperatoria dei nervi cavernosi ha alta sensibilità (88%) ma bassa specificità (54%). [110]

A differenza degli animali da esperimento (ratto e cane) il pene umano non risponde in maniera costante e riproducibile alla stimolazione elettrica dei nervi cavernosi. In alcuni casi vi può essere una risposta come tumescenza ma in altri può non esservi alcuna risposta o addirittura la detumescenza. I nervi non possono essere identificati poiché non si tratta di strutture nervose dotate di una precisa ed evidenziabile dignità anatomica ma piuttosto di un plesso di sottili fibre autonome del calibro di pochi micron immerse in uno stroma collageneo contenente anche i vasi arteriosi e venosi. La punta stimolante dello strumento, inoltre, è 3-4 volte più larga del fascio neurovascolare. Ciò impedisce di posizionarla nella maniera più corretta per la neurostimolazione poiché

bisognerebbe conoscere a priori l'esatta posizione dei nervi.

Oltre a ciò nessuno dei ricercatori ha dimostrato che la neurostimolazione ha modificato la tecnica chirurgica. In molti casi i risultati favorevoli potrebbero riflettere l'esperienza del chirurgo piuttosto che l'uso della neurostimolazione. Il tempo medio per la ripresa dell'attività erettiva (12-18 mesi) è lo stesso tempo necessario per la riabilitazione funzionale del danno alle fibre nervose autonome che viene segnalato in tutte le casistiche che non hanno utilizzato la neurostimolazione.

I dati della letteratura dimostrano che la stimolazione intraoperatoria dei nervi cavernosi presenta risultati contraddittori che non consentono di ritenerlo un metodo affidabile per la localizzazione e la conservazione dei nervi cavernosi. (LdP 3-4)

7.6.2.6. Uso intraoperatorio di corticosteroidi

60 pazienti sottoposti a PRNSBIL vennero randomizzati alla applicazione di betametasona crema sui fasci neurovascolari (NVB) durante l'intervento. Con F-U di 12 mesi, non vi fu alcuna differenza nel recupero della funzione erettiva né nella velocità del recupero (p 0.77 - 0.79 - 1 rispettivamente a 3, 6 e 12 mesi). [111] L'applicazione intraoperatoria di corticosteroidi, perciò, non influenza la capacità di recupero della funzione erettile dopo PR. (LdP 3)

7.6.3. Terapia intraoperatoria: innesto di nervi

Il sistema nervoso periferico ha la possibilità di rigenerarsi se un innesto nervoso, interposto tra i monconi, guida la rigenerazione assonale. I coni di crescita, che nascono dagli assoni sezionati, sono attratti verso la lamina basale delle cellule di Schwann dell'innesto nervoso e proseguono la loro crescita lungo di essa. In tale maniera possono stabilire delle connessioni con i recettori dell'organo bersaglio e ripristinare la funzione alterata. [112]

All'inizio degli anni '90 venne dimostrato nell'animale da esperimento che l'innesto nervoso utilizzando il nervo genitofemorale era in grado di ripristinare la funzione dei nervi cavernosi precedentemente sezionati bilateralmente. [112 – 113 – 114 – 115]

E' stato proposto un innesto nervoso nei casi in cui, durante la PR, sia stata eseguita deliberatamente la resezione ampia, mono o bilaterale, dei fasci neurovascolari.

A partire dal 1997 Kim e Scardino iniziarono ad utilizzare nell'uomo innesti mono o bilaterali utilizzando il nervo surale, preferito al genitofemorale per il suo maggior calibro. [116]

L'analisi della funzione erettile nei primi 12 pazienti seguiti per almeno 1 anno dopo innesto nervoso bilaterale rivelò che 4 (33%) ottennero erezioni spontanee valide, 5 (42%) erezioni parziali insufficienti alla penetrazione (2 di questi rispondevano al Sildenafil) e 3 (25%) nessuna erezione. Nessun paziente ebbe alcuna erezione prima che fossero trascorsi 5 mesi. La maggior parte del recupero funzionale si verificò tra 14 e 18 mesi dopo l'intervento. [117]

Il confronto tra pazienti sottoposti a PRNSMON rivelò che 12/41 sottoposti ad

innesto del nervo surale recuperarono la potenza sessuale in confronto a solo 3/34 che non avevano fatto l'innesto ($P=0.04$). Anche il tempo necessario al recupero della potenza fu nettamente inferiore. [118]

Uno studio prospettico valutò 10 innesti di nervo surale monolaterale in paz. con età media 57.5 anni e con un F-U medio di 16.1 mesi. Il recupero della piena attività erettiva avvenne in 3/10 (30%). In questo gruppo di pazienti venne utilizzata una terapia riabilitativa precoce con PDE5i oppure FIC che sono fattori confondenti. Peraltro i risultati sono sovrapponibili a quelli ottenuti senza l'innesto, dopo PRNSMON. [119]

Uno studio prospettico valutò 30 pazienti sottoposti a PRNONNS ed innesto di nervo surale bilaterale e con F-U medio di 23 mesi (13-33). 18/30 (60%) dimostrarono evidenza soggettiva ed obiettiva (rigiscan) di attività erettile spontanea e 13/30 (43%) furono in grado di avere rapporti [7] (23,3% spontanei, 6 (20%) con sildenafil. Anche in questo caso venne usata terapia riabilitativa precoce con FIC, vacuum o sildenafil, che è un fattore confondente. [120]

29 paz. sottoposti a PRNSMON laparoscopica vennero divisi in 2 gruppi (non randomizzati): 15 ebbero un innesto di nervo surale (gruppo a), 14 ebbero solo la conservazione monolaterale del bundle (gruppo b). Al F-U a 18 mesi, completato da 22 paz., 5/12 del gruppo a ottennero erezioni sufficienti (con/senza sildenafil) vs 3/10 nel gruppo b. I dati non evidenziarono una differenza significativa tra l'innesto nervoso e la sola conservazione di un fascio neurovascolare. [121]

Uno studio prospettico su un campione limitato di 15 pazienti sottoposti a PRNSMON/NONNS ed innesto di nervo surale (10 unilaterale, 5 bilaterale) dimostrò che, con follow-up medio di 2 anni (1-3 anni), i rapporti sessuali erano possibili rispettivamente (unilaterale vs bilaterale) in 4/10 e 0/5. In questo studio la percentuale di pazienti che recuperarono una piena funzione erettile è simile a quella dei soggetti che non fanno l'innesto. [122] 27 pazienti, con età media 57 anni, sottoposti a PRNSMON/NONNS e nerve graft bilaterale (5/27) o monolaterale (22/27) vennero valutati retrospettivamente con F-U medio di 14 mesi. 4/27 pazienti (14/22 con graft monolaterale vs 1/5 con graft bilaterale) ebbero erezioni spontanee sufficienti per avere rapporti sessuale. [123]

Walsh sostiene che “sin dall'inizio degli anni '90, con l'utilizzo sempre più ampio del PSA come test di screening, è cresciuta la quota di pazienti diagnosticati in fase estremamente precoce. Conseguentemente sono sempre minori i casi in cui è necessaria la escissione dei fasci neurovascolari. Inoltre non è corretto decidere se escidere o conservare i fasci neurovascolari finché la prostata non è stata completamente rimossa. Non è quasi mai necessario sacrificare entrambi i nervi. Nelle situazioni in cui ciò è necessario ci troviamo di fronte ad un paziente che non può essere guarito dall'intervento.” La percentuale di successo dell'innesto nervoso non va al di là del 30% poiché i nervi autonomici contenuti nei fasci neurovascolari non sono una singola e distinta entità anatomica ma piuttosto un plesso di fibre del diametro di pochi micron. “Inoltre i pazienti con malattia di maggiore stadio hanno minori probabilità di recuperare la funzione sessuale indipendentemente dalle condizioni dei loro nervi e, probabilmente, non avranno beneficio dall'innesto nervoso. Prima di stabilire se la tecnica funziona negli uomini, sarebbe necessario uno studio randomizzato “cieco” adeguatamente condotto. La cosa di maggior valore che si possa fare per assicurare il recupero della funzione sessuale in un paziente dove si sia reso necessario escidere ampiamente un solo fascio neurovascolare non è l'innesto nervoso. Al contrario, è la

corretta conservazione del fascio controlaterale". [124]

Gli studi proposti sono non controllati, hanno breve F-U e campione poco numeroso.

L'innesto nervoso intraoperatorio presenta risultati contraddittori che non consentono di ritenerlo un metodo affidabile per la ripresa della funzione erettile dopo PRR con escissione mono/bilaterale dei nervi cavernosi. (LdP 4-5)

7.6.4. Profilassi e terapia postoperatoria

7.6.4.1 Prognosi

E' stata dimostrata una relazione tra i livelli di NO intracavernoso, valutati 3 mesi dopo la PR, ed il recupero della funzione erettile a 18 mesi. [125] (LdP 3)

7.6.4.2. Terapia corticosteroidea postoperatoria

Parsons e Walsh randomizzarono 70 pazienti, candidati a PRNSBIL, a ricevere 6 giorni di metilprednisolone (a dosi tali da indurre una risposta antinfiammatoria sistemica) vs placebo. La terapia non si associò ad un miglioramento della funzione erettile a 12 mesi dall'intervento. [126] (LdP2)

7.6.4.3. Terapia con inibitori delle fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5i)

Sotto stimolazione del sistema nervoso centrale e periferico sensitivo, le fibre nervose non adrenergiche-non colinergiche rilasciano NO, prodotto per l'azione della ossido nitrico sintetasi. NO attiva la guanilato ciclasi della muscolatura liscia vascolare, incrementando la sintesi di guanosin monofosfato ciclico (cGMP), che, a sua volta, induce il rilassamento della muscolatura liscia. le arteriole elicine si dilatano, consentendo l'afflusso di sangue arterioso e la muscolatura liscia delle trabecole dei corpi cavernosi inizia a rilassarsi. La tensione parziale di ossigeno all'interno dei corpi cavernosi sale da 25-40 mm Hg a 90-100 mm Hg (fase di erezione) e può attivare la ossido nitrico sintetasi endoteliale con ulteriore produzione di NO e conseguente aumento del cGMP. I PDE5i agiscono indirettamente inibendo la fosfodiesterasi di tipo 5 (PDE5) che idrolizza il cGMP indotto dall'ossido nitrico. La selettività dei PDE5i, d'altra parte, può rivelarsi un ostacolo nella terapia della DE dopo PR. Infatti perché essi esplicino al meglio la loro efficacia è necessario che la via sintetica del monossido d'azoto (LdP fibre nervose non adrenergiche-non colinergiche) sia intatta. [96]

E', perciò, evidente come i PDE5i non possano funzionare se i nervi erigentes sono stati sacrificati bilateralmente. L'esecuzione di una nerve sparing monolaterale può creare maggiori problemi, soprattutto se le condizioni di partenza del paziente non sono ottimali e coesistono altri fattori, soprattutto vascolari, di danno al meccanismo erettivo.

Sildenafil

L'analisi di un ristretto sottogruppo di pazienti, comprendenti sia PRNS sia

PRNONNS, che avevano partecipato agli studi clinici prima dell'immissione in commercio del sildenafil, dimostrò un miglioramento dell'erezione nel 42,5% e un tasso di rapporti validi del 30% nei soggetti che avevano assunto il farmaco. Il risultato era notevolmente inferiore a quello ottenuto in presenza di altre condizioni di comorbidità. [127]

La valutazione con ecocolordoppler penieno dinamico su 73 paz con DE dopo PR (non conosciuta la conservazione dei fasci neurovascolari) vs 32 paz. con DE dimostrò che il sildenafil è significativamente meno efficace nei paz. con DE dopo PR rispetto a soggetti di pari età con DE (31% vs 63%). [128] (LdP4)

La grande maggioranza dei pazienti con DE dopo PR che rispondono inizialmente al sildenafil continuano a farlo dopo 3 anni e sono soddisfatti. [129]

La conservazione dei fasci neurovascolari influenza significativamente la risposta al sildenafil.

Durante la prima fase dell'utilizzo terapeutico del sildenafil si ottennero risposte sino all'80% in caso di PRNSBIL, sino al 50% dopo PRNSMON ed al 15% dopo PRNONNS. [130, 131]

Tra 120 pazienti, con DE dopo PR, che assunsero sildenafil 50/100 mg almeno 12 mesi dopo l'intervento la risposta complessiva fu del 29%. Con età <55 anni la risposta fu 80% con PRNSBIL e 40% con PRNSMON. Nessun paz. con >55 anni con PRNSMON riferì una risposta. Nessun paziente con PRNONNS rispose, indipendentemente dall'età. Non vi fu alcuna risposta farmacologica prima di 9 mesi dall'intervento. [132] (LdP3)

Tra 1207 pazienti sottoposti a PR presso la Cleveland Clinic, 324 utilizzarono il sildenafil. Un miglioramento venne ottenuto rispettivamente nel 55% tra i 161 pazienti sottoposti a PRNSBIL, 38% tra i 50 pazienti sottoposti a PRNSMON e 27% tra i 113 pazienti sottoposti a PRNONNS. Continuarono ad utilizzare il farmaco rispettivamente il 47 – 32 e 15% dei pazienti. Fattori associati con l'efficacia del trattamento per la DE furono: avere una partner e l'età più giovane. [133] (LdP4)

Uno studio retrospettivo su 91 pazienti riscontrò una risposta alla terapia con sildenafil in 38/53 (71,7%) pazienti sottoposti a PRNSBIL, 6/12 (50%) tra quelli dopo PRNSMON e 4/26 (15,4%) tra quelli sottoposti a PRNONNS. L'entità del miglioramento dello score SHIM fu correlato al tipo di tecnica chirurgica ($p < 0,05$). [134] (LdP4)

D'altra parte secondo uno studio su 53 pazienti con DE dopo PR la risposta al sildenafil necessiterebbe dell'integrità di almeno 1 fascio neurovascolare, senza differenze tra la conservazione mono o bilaterale. Infatti la risposta al farmaco venne riscontrata in 15/21 (71,4%) soggetti sottoposti a PRNSBIL, 12/15 (80%) dopo PRNSMON e 1/17 (5,9%) dopo PRNONNS. [135] (LdP3)

Fattori influenzanti negativamente la risposta furono la funzione erettile preoperatoria e l'età del paziente. Venne riscontrato un periodo di latenza, nel postoperatorio, in cui il sildenafil è inefficace. [136]

Uno studio su 198 pazienti (età media 61 anni), sottoposti a PRNSBIL nel 95% dei casi evidenziò come la risposta al sildenafil dipendesse dall'intervallo di tempo tra la PR e l'assunzione del farmaco. Fra 0 e 6 mesi rispose solo il 26%, mentre a distanza di 18-24 mesi la risposta farmacologica raggiunse il 60%. L'inefficacia del sildenafil in fase precoce dopo la PR non implica necessariamente la mancanza di efficacia nel futuro ed i pazienti dovrebbero essere incoraggiati a riprovare il sildenafil ad intervalli regolari. [76]

174/227 pazienti., con età media 60.1 ± 6.25 anni, che chiesero una terapia per la DE dopo PR ebbero la prescrizione di usare sildenafil a dosi incrementanti da 50 a 100 mg, se necessario. 100/174 (57%) risposero positivamente al farmaco (79/104: 76% nel gruppo PRNSBIL – 15/28: 53,5% nel gruppo PRNSMON – 6/42: 14,2% nel gruppo PRNONNS). La grandezza del miglioramento dello score SHIM (IIEF-5) era maggiore nel gruppo NSBIL che in quello NSMON o NONNS ($p < 0,02$).

4 fattori erano associati con un risultato positivo: presenza di almeno 1 fascio neurovascolare risparmiato, score SHIM preoperatorio di 15 punti o maggiore, età sino a 65 anni ed intervallo fra la PR e l'uso del farmaco maggiore di 6 mesi. ($p < 0,001$). [137]

Una analisi combinata condotta dopo review sistematica della letteratura selezionò 11 lavori. L'analisi dell'Endpoint Primario (stimare l'efficacia del sildenafil nella DE dopo PR) selezionò 7 studi. La risposta al sildenafil variò tra 14 e 53% (ma venne riscontrata considerevole eterogeneità tra gli studi). La stima combinata della probabilità di risposta fu 35% (95% CI: 24-48%). L'analisi dell'Endpoint secondario (valutazione del tipo di tecnica NS sulla risposta al sildenafil) selezionò 5 studi. La risposta variò tra 35 e 75% per PRNS, e tra 0% e 15% per PRNONNS (con scarsa eterogeneità tra gli studi). La Odds Ratio combinata risultò 12.1 (95% CI: 5.51-26.6) e fornì una forte evidenza per una minore risposta al trattamento con sildenafil nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale non-nerve sparing. (LdP3)

Solo 4 studi distinsero la risposta al sildenafil tra NSBIL (10-80%) vs NSMON (46-72%) (considerevole eterogeneità tra gli studi). La Odds Ratio combinata fu 2.21 (95% CI: 0.75-6.54) ed il log-odds ratio combinato 0.79 (95% CI: -0.75-1.88) che non vennero ritenuti significativi. (LdP 3) [138]

L'associazione di acetil-L-carnitina + propionil-L-carnitina migliora l'efficacia del sildenafil on demand nel recupero della funzione erettile dopo PRNSBIL. (LdP2)

Infatti uno studio prospettico randomizzato in doppio cieco comprese 96 pazienti sottoposti a PRNSBIL presso 12 diverse istituzioni, più di 6 mesi prima dell'inizio dello studio, che svilupparono DE. Vennero randomizzati, in doppio cieco ad assumere: placebo (Gruppo 1), propionil-L-carnitina 2gr/die + acetil-L-carnitina 2gr/die + sildenafil 100 mg on demand (Gruppo 2), sildenafil 100 mg on demand (Gruppo 3). Il placebo fu inefficace. Gli scores IIEF-5 del gruppo 2 furono significativamente maggiori rispetto al gruppo 3 e 28/32 nel gruppo2 vs 20/39 del gruppo 3 e solo 2/29 del gruppo 1 placebo ebbero la possibilità di avere rapporti sessuali soddisfacenti ($p < 0,01$). [139]

Vardenafil

Uno studio prospettico randomizzato controllato vs placebo doppio cieco valutò 440 paz. sottoposti a PR in 58 centri (USA e Canada). Essi vennero randomizzati a ricevere vardenafil 10/20 mg o placebo. Il vardenafil (sia 10 sia 20 mg) si dimostrò significativamente superiore rispetto al placebo per tutte le variabili di efficacia ($p < 0,0001$). Tra i soggetti sottoposti a PRNSBIL il miglioramento delle erezioni venne riferito dal 71,1% e dal 59,7% di pazienti con 20 e 10 mg di vardenafil vs 11,5% di quelli con placebo ($p < 0,0001$). La capacità di avere rapporti sessuali fu 74% con Vardenafil 20 mg in paz. con DE lieve-moderata e nel 28% di paz, con DE severa vs 49% e 4% con il placebo. Il Vardenafil 10 o 20 mg fu significativamente superiore rispetto al placebo per i punteggi IIEF relativi a soddisfazione nel rapporto, funzione orgasmica e soddisfazione generale ($p < 0,0009$). [140] (LdP2)

Tadalafil

Uno studio internazionale, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllato vs placebo, a bracci paralleli, valutò efficacia e sicurezza di tadalafil 20 mg, assunto on-demand per 12 settimane da uomini con DE conseguente a PRNSBIL eseguita tra 12 e 48 mesi prima dell'inizio dello studio. Tra 351 pazienti con età media 60 anni 237 completarono lo studio (161 tadalafil e 76 placebo). Il 66% dei soggetti riusciva ad ottenere una tumescenza peniena. I pazienti sotto tadalafil ottennero un miglioramento significativamente maggiore rispetto al placebo per tutti gli endpoints primari e secondari ($p < 0,001$). La percentuale di penetrazione vaginale e di rapporti completati con successo fu di 54% e 41% per il campione globale che assunse tadalafil e 69% e 52% per il sottogruppo con tumescenza peniena spontanea. Il 24% del campione globale ed il 33% del sottogruppo con tumescenza peniena ottennero un punteggio IIEF-5 nella norma (almeno 26 punti) ($p < 0,001$). [141] (LdP3)

7.6.4.4. Iniezioni intracavernose.

La PGE1 (prostaglandina E1) agisce direttamente sulla muscolatura liscia trabecolare dei corpi cavernosi, attraverso specifici recettori per le prostaglandine e l'attivazione della adenilato ciclasi che induce la formazione, a partire dall'ATP (adenosintrifosfato), del cAMP (adenosin monofosfato ciclico). Uno dei vantaggi della terapia intracavernosa è che il rilassamento della muscolatura liscia è indipendente dalle sostanze vasoattive endogene, come l'ossido nitrico (NO), la cui produzione può essere compromessa dal danno nervoso o dalle alterazioni cardiovascolari. Un altro vantaggio è costituito dal maggior grado di rilassamento della muscolatura liscia che consente ancora una buona veno-occlusione in caso di fuga venosa di grado lieve. [96] Inoltre il cAMP è efficace nell'inibire la sintesi di collagene indotta dal transforming growth factor beta 1, e, perciò, nel mantenere un corretto equilibrio funzionale tra muscolo liscio e tessuto connettivo trabecolare, rallentando o prevenendo la fibrosi del corpo cavernoso che spesso si verifica nel postoperatorio. Sulla base di queste premesse la farmacoterapia intracavernosa (FIC) può essere considerata la terapia di elezione dopo PRR. In effetti le percentuali di successo ottenute con FIC dopo PR sono molto elevate, con risultati tra l'60 ed il 95%. [82, 142]

La PGE 1 è il farmaco di prima scelta. In casi selezionati, che non rispondono alla PGE possono essere usate miscele di PGE 1, papaverina e fentolamina. Malgrado la notevole efficacia dimostrata, la FIC presenta un elevato tasso di abbandono con il tempo. Nel caso del paziente sottoposto a PR un ostacolo è sicuramente rappresentato dal dolore ai corpi cavernosi che accompagna l'erezione farmacologica nel 14% dei casi. Un adeguato counseling e la programmazione della terapia iniettiva sin dalla fase preoperatoria giocano un ruolo fondamentale al fine di ottenere una buona compliance terapeutica. [98]

Vennero valutati 168 paz. (età media 61 anni con DE dopo PR (61 NSBIL – 92 NSMON – 15 NONNS) eseguita in media 26 mesi prima (range 4-84). Tutti risposero alla FIC (trimix) eseguita ambulatoriamente. Il 94,6% di essi ebbe una risposta soddisfacente nell'utilizzo personale e la compliance fu del 100% (F-U medio di 29 mesi). 22 pazienti (13,1%) con età media 55 anni ricuperarono una soddisfacente erezione spontanea

senza necessità di alcun ausilio dopo una media di 14 mesi di terapia e una media di 9 mesi dopo la PR.

La terapia della DE dopo PRNS con FIC ha un'alta efficacia e compliance. Una quota di pazienti può recuperare la completa attività erettile. [143] (LdP3)

73 paz. con normale funzione erettile preoperatoria, sottoposti a PRNONNS, vennero randomizzati ad eseguire un ecocolordoppler penieno dinamico (PGE 20 mcg) tra 1 mese e 12 mesi dopo l'intervento. Una quota significativamente maggiore tra coloro che avevano eseguito l'esame entro i primi 3 mesi (Gruppo 1) ebbe erezioni di grado 3 (tumescenza completa ma rigidità subottimale) rispetto a chi aveva fatto il test tra 4 e 12 mesi (Gruppo 2). Una PFV <30 cm/sec in almeno 1 arteria cavernosa fu registrata nel 22% del gruppo 1 e nel 53% del gruppo 2 ($p < 0.05$). In una coorte di paz. che quasi sicuramente dovrebbero praticare la FIC, essendo stati sottoposti a NONNSPR, sarebbe consigliabile iniziare la terapia entro i primi 3 mesi. Infatti il 60% vs 30% non ottenne un'erezione sufficiente per il rapporto sessuale quando il test era eseguito più di 4 mesi dopo l'intervento. I pazienti più giovani (<65 anni) possono avere maggiori probabilità di mantenere la risposta farmacologica a maggior distanza dall'intervento. [144] (LdP2)

69/102 (68%) pazienti che avevano usato FIC per DE dopo PR ottennero e mantennero erezioni sufficienti per il rapporto e 49/102 (48%) continuarono la terapia a lungo termine. Escludendo i pazienti passati a terapia orale, senza più partner o con recupero della piena funzione erettiva la compliance alla FIC era del 70,6% (71/102). Nessuna differenza vi fu nella risposta tra i paz. sottoposti a tecniche NSBIL vs NSMON vs NONNS. La FIC è un'eccellente terapia in pazienti non responders alla terapia orale e prima opzione in paz. sottoposti a PRNONNS. [145] (LdP 4)

I paz. che usano FIC da lungo tempo possono rispondere al sildenafil con un grado accettabile di soddisfazione. Un miglior score SHIM preoperatorio e durante la FIC e l'uso di PGE piuttosto che trimix furono fattori predittivi di una buona risposta alla terapia orale. Il 20% di coloro che trovarono inefficace il sildenafil da solo continuarono ad usarlo insieme alla FIC per migliorare la loro performance. [146] (LdP3)

Uno studio valutò 57 paz. (età media 63.5 anni) con DE dopo PRNONNS (50) o CISTECTOMIA (7) (55-72) randomizzandoli a counseling + FIC (bisettimanale iniziata 1 mese dopo l'intervento) (SC+) vs FIC (SC-). Il Sildenafil (100 mg) venne testato per 4 volte prima di ogni visita di FU. Completò lo studio il 100% SC+ vs 71.4% SC- ($P < 0.05$). Lo score IIEF: 3° mese : SC+ 23.4 vs 21.7 SC- Al 18° mese: SC+ 26.5 vs 24.5 - ($P < 0.05$). Significativamente migliori risutarono tutti i domini di IIEF per il gruppo SC+ (soddisfaz. sessuale, desiderio, funzione orgasmica, soddisfazione generale). I dosaggi di PGE1 furono inferiori nel gruppo SC+ ($p < 0.05$) e la risposta al sildenafil risultò migliore nel gruppo SC+ (27.5%) vs (17.8%) SC-. [147]

Il counseling focalizzato alla FIC nella riabilitazione sessuale dopo PRNONNS fornisce i migliori risultati in termini di qualità delle erezioni e sessualità, soddisfazione della coppia e compliance alla terapia. Il SC ha consentito un minor dropout ed un miglior tasso di risposta al sildenafil nel tempo (LdP 2)

34 pazienti con DE dopo PRNS e non responders a sildenafil o vardenafil usarono una terapia combinata di PDE5i + FIC con PGE 1. IL 68% riferì un netto miglioramento delle erezioni. Dopo 7 mesi di terapia il 36% di questi soggetti riferì un uso saltuario della FIC. [148]

I paz. non responders ai PDE5-I dopo PR possono ottenere un miglioramento

della capacità erettiva ed una risposta ai farmaci orali usando una terapia combinata con FIC. (LdP4)

7.6.4.5. PGE 1 Intrauretrale.

Tra 384 soggetti con DE dopo PR, inseriti negli studi clinici prima della commercializzazione delle prostaglandine intrauretrali, si ebbe una risposta positiva nel 70% dei casi al test ambulatoriale ma solo nel 50% durante l'uso personale. Il dolore o bruciore uretrale si verificò in misura maggiore (18,3%) in questi particolari pazienti rispetto ad altre forme di DE. [149] Il livello generale di soddisfazione fu solo del 20%. [150]

54 pazienti trattati per DE dopo PR utilizzarono le prostaglandine per applicazione intrauretrale. Il 55% raggiunse e mantenne erezioni sufficienti per il rapporto ed il 48% proseguì la terapia per lungo tempo. Le motivazioni per l'interruzione della terapia (dopo 8 mesi in media) furono: erezioni insufficienti (16 paz.), passaggi ad altra terapia (4 paz.), recupero delle erezioni spontanee (4 paz.) e dolore/bruciore uretrale (4 paz.). [151]

La terapia con PGE1 intrauretrale può fornire buone efficacia e compliance. I 4. I pazienti che non rispondono al sildenafil o alla terapia con PGE intrauretrale possono rispondere ad una terapia combinata con i 2 farmaci.

Uno studio prospettico valutò 17 pazienti con DE dopo PR che non rispondevano al sildenafil 100 mg né alla PGE1 intrauretrale al dosaggio di 1000 mcg. La terapia combinata dei 2 farmaci consentì a tutti i pazienti di ottenere un'erezione sufficiente per il rapporto sessuale. [152] (LdP3)

19/23 (83%) soggetti non responders a sildenafil per DE dopo PR ebbero un miglioramento della funzione erettile sufficiente per la penetrazione vaginale con una terapia combinata (sildenafil + PGE1 intrauretrale). [153] (LdP4)

7.6.4.6. Vacuum device.

Il vacuum device presenta efficacia e soddisfazione superiori all'80% nella terapia della DE. [154]

La sua efficacia si manifesta anche nella DE dopo PR poiché la genesi è prevalentemente neurogena. In uno studio che metteva a confronto differenti modalità terapeutiche dopo PR, il vacuum presentò un'efficacia del 92% ma solo il 14% dei pazienti lo accettò come modalità terapeutica. A distanza di 1 anno il 91% abbandonò la terapia. [155]

D'altra parte l'erezione indotta dal vacuum è a basso flusso, di tipo ischemico e viene avvertita come "innaturale". Anche le manovre necessarie all'innescio del meccanismo sono considerate disturbanti dai pazienti. Oltretutto l'ischemia peniena non è un dato positivo soprattutto nella fase iniziale postoperatoria, quando la assoluta mancanza di erezioni fa preferire una terapia che consenta una adeguata ossigenazione dei corpi cavernosi. [156]

31 pazienti insoddisfatti dall'utilizzo del vacuum device dopo PR furono avviati all'assunzione di sildenafil 100mg 1-2 ore prima dell'uso del vacuum. [157]

La terapia combinata è più efficace della sola terapia con vacuum. (LdP3)

7.6.5. Trattamento multifasico

Un programma terapeutico diviso in 4 fasi consecutive, in cui il paz. passava alla fase successiva solo se aveva fallito la precedente venne impiegato prospetticamente in 85 pazienti (età media 59,5 anni) con DE dopo 3 mesi dalla PR (con tecnica prevalentemente NONNS). Solo il 52% dei pazienti aveva una valida funzione erettile preoperatoria. 78/85 (92%) risposero alla 1° fase con Vacuum device, ma solo 11/78 acconsentirono a continuarne l'uso. Tra i restanti 74 paz. 69 fecero terapia con Sildenafil (dosaggio da 25 a 100 mg) e 14/69 (20%) risposero. 51/60 (85%) risposero alla FIC. 4/9 risposero alla terapia combinata con FIC + vacuum device. 80/85 (94%) risposero ad almeno 1 tipo di terapia. Dopo 1 anno 76/80 (95%) continuavano ad usare con successo la loro terapia (7 vacuum, 11 sildenafil, 54fic, 4 fic+vacuum. [155]

Un programma multifasico può consentire ad una quota rilevante di soggetti con DE (preesistente o conseguente a PR) di ottenere un risultato terapeutico valido che si mantiene a distanza di 1 anno con una elevata compliance. (LdP 3)

Pazienti con buona funzione erettile preoperatoria e sottoposti a PRNONNS furono avviati ad un protocollo di trattamento a fasi utilizzando in successione apomorfina sublinguale, sildenafil, vacuum device, FIC, protesi peniena. Al F-U ad 1 anno a tutti venne offerto una seconda opzione con sildenafil. Tra i 76 pazienti entrati nel protocollo la risposta ai trattamenti fu: 0/76 (0%) con apomorfina, 5/59 (8%) risposero al 1° tentativo con sildenafil (durante il primo anno dopo l'intervento) e 3/22 (14%) risposero al 2° tentativo con sildenafil (dopo > 1anno dall'intervento). 32/61 (53%) risposero al vacuum e 44/73 (60%) alla FIC. 44% dei pazienti scelse una terapia per uso domiciliare. Ad 1 anno solo 20% dei paz. (inclusi 2 con protesi) usava ancora una terapia proerettile. [158]

La DE dopo NONNSPR è particolarmente difficile da trattare con i farmaci orali. Anche con un trattamento multifasico la compliance alle terapie per la disfunzione erettile, a distanza di tempo, è molto bassa. (LdP 3)

7.6.6. Protesi peniene:

le protesi peniene gonfiabili (bi o tri-componenti) sono un ottimo tipo di soluzione terapeutica nei pazienti che non rispondano a nessuna delle terapie considerate precedentemente, da sole o in associazione oppure preferiscano una terapia chirurgica definitiva. Va sottolineata l'importanza di un adeguato periodo di attesa dopo l'intervento (18-24 mesi) prima di poter stabilire che non è possibile la ripresa spontanea delle erezioni o la risposta ad una delle terapie già proposte. I pazienti già affetti preoperatoriamente da DE, e non suscettibili di alcuna terapia, o che non siano idonei ad una tecnica con risparmio dei nervi, possono essere sottoposti all'impianto protesico nel corso dell'intervento di PR.

Una review di pazienti cui fu impiantata una protesi simultaneamente alla PR dimostrò migliore QoL, funzione erettile e quantità di rapporti sessuali rispetto ad un gruppo di confronto che non eseguì l'impianto. [159]

D'altra parte una review su 114 pazienti sottoposti ad impianto protesico rivelò come nel sottogruppo dopo PR venisse riscontrata una minore soddisfazione rispetto alla popolazione generale di soggetti con protesi peniene. [160]

7.6.7. Riabilitazione

La DE dopo PRNS è il risultato della degenerazione della muscolatura liscia dei corpi cavernosi conseguente alla neuropressia ed all'ipossia. Anche con tecniche nerve sparing si può verificare un danno a carico dei nervi per la sezione non intenzionale, lo stiramento durante la manipolazione della prostata, il danno termico o ischemico o un effetto infiammatorio locale. La ripresa dalla neuropressia può essere lenta e graduale. Un trattamento erettogenico iniziato precocemente dovrebbe essere utilizzato sinché non sia trascorso un periodo di tempo sufficiente per la ripresa e potrebbe facilitare il recupero dell'attività erettile spontanea.

Montorsi dimostrò che il sildenafil assunto prima di dormire aumenta la durata e l'ampiezza delle erezioni notturne. Il recupero delle erezioni spontanee può essere dovuto a miglior ossigenazione dei corpi cavernosi, alla prevenzione della fibrosi indotta dall'ipossia e/o rigenerazione neuronale. Dimostrò l'efficacia di una terapia immediata, bisettimanale, con PGE 1, iniziata due settimane dopo l'intervento. Il ripristino della funzione erettile avvenne più precocemente e molto più frequentemente (67% vs 20%) nei pazienti trattati rispetto ai controlli. [156]

L'inizio precoce della terapia con PGE1 intracavernosa dopo PR può consentire un più rapido recupero della funzione erettile. (LdP 2) Non sembrerebbe opportuno attendere una ipotetica ripresa spontanea. Ciò comporterebbe il rischio che si instaurino le alterazioni conseguenti alla denervazione ed all'ischemia dei corpi cavernosi con sviluppo di fibrosi cavernosa e disfunzione veno-occlusiva. [84] (LdP 3)

Pazienti sottoposti a PR furono testati per sildenafil 100 mg in 4 occasioni e se con risposta positiva indirizzati a continuare in modo da ottenere 3 erezione/settimana. I non responders al sildenafil furono avviati ad un programma riabilitativo con FIC (trimix/ bimix) per ottenere 3 erezioni /settimana. Ogni 4 mesi veniva rifatto un tentativo con sildenafil per verificare la risposta e, se positiva venivano invitati a proseguire con la terapia orale 3 volte la settimana (Gruppo A: 58 paz.). 74 pazienti, omogenei rispetto ai primi, che non fecero la riabilitazione servirono come gruppo di controllo (Gruppo B). A 18 mesi vi fu differenza statisticamente significativa per: Recupero di completa funzione erettile e rapporti sessuali non assistiti: A 52% vs B 19% ($p<0,001$), Rigidità erettiva: A 53 +/-21% vs B 26 +/-43% ($p<0,01$), IIEF score per funzione erettile: A 22+/-6 vs B 12+/-14 ($p<0,01$), pazienti con IIEF normale: A22% vs B6% ($p<0,01$), sildenafil responders: A64% vs B24% ($p<0,001$), tempo necessario per rispondere al sildenafil: A 9+/-4 mesi vs B13 +/-3 mesi ($p=0,02$), FIC responders: A 95% vs B 76% ($p<0,01$).

I dati di questo studio prospettico non randomizzato indicano in maniera molto convincente che un protocollo di terapia farmacologica riabilitativa precoce con sildenafil e/o FIC fornisce risultati migliori in termini di recupero della normale funzione erettile e/o della risposta ai farmaci proerettivi orali. [162] (LdP 3) 58 pazienti (età media 59 anni), sottoposti a PRNSBIL(22), PRNSMON (18) e PRNONNS(12) furono trattati con vardenafil 20mg, somministrato almeno 3 volte la settimana, in previsione dell'attività sessuale. Dopo 6 mesi venne riscontrato un incremento degli scores IIEF5 di 12.9 punti (PRNSBIL) e di 8 punti se PRNSMON. Una migliore risposta al vardenafil venne riscontrata in pazienti con erezioni spontanee al momento della rimozione del catetere ($p<0,001$), con normale funzione erettiva preoperatoria e sottoposti ad intervento con conservazione dei nervi. [163] (LdP 3)

Venne offerta la possibilità di terapia riabilitativa (FIC con PGE 1-2/settimana seguita da sildenafil 50/100 mg 2/settimana da iniziare non appena ricomparse erezioni spontanee) a 113 pazienti sottoposti a PR. 77 scelsero la riabilitazione (gruppo 1) gli altri 36 non ebbero alcuna terapia (gruppo 2). Al F-U ad 1 anno 32/77 (42%) del gruppo 1 recuperò la funzione erettile vs 3/36 (8%) del gruppo 2 ($p < 0,001$). Il tempo medio per il recupero fu di 7 mesi ed interessò 56% dei 42paz. sottoposti a NSBIL, 37,5% dei 27 NSMON e 28,5% di quelli con NONNS. La terapia riabilitativa con schema preordinato e frequenza almeno bisettimanale utilizzando FIC precoce e sildenafil (non appena ricomparse le erezioni spontanee) consente il recupero della funzione erettile in maniera significativamente maggiore. [164] (LdP 3)

27 pazienti con età media 62.5 anni, tutti con IIEF score preoperatorio > 18 e sottoposti a PRNSBIL (17) o PRNSMON (10) eseguirono NPT la notte dopo la rimozione del catetere (7°-14° giornata postoperatoria). 25/27 paz (93%) ebbero almeno 1 erezione notturna con aumento della rigidità $> 70\%$, della durata > 10 minuti. In una coorte di pazienti di controllo, sottoposti a PRNONNS non vennero registrate erezioni notturne. Non fu riscontrata correlazione tra IIEF score preoperatorio e funzione erettile postoperatoria ($p = 0,804$) ed il numero di erezioni notturne non fu significativamente differente tra PRNSBIL vs PRNSMON ($p = 0,803$). I pazienti con erezioni notturne conservate iniziarono terapia con sildenafil 25 mg bedtime ogni giorno, mentre quelli senza erezioni iniziarono terapia con FIC. Lo studio confermò che la NPT eseguita alla rimozione del catetere può rappresentare un importante criterio per stabilire la qualità della tecnica nerve sparing utilizzata e consente di impostare un'adeguata terapia riabilitativa precoce. [165] (LdP 3)

40 pazienti vennero divisi in 2 gruppi prima della PRNSBIL. Una biopsia percutanea dei corpi cavernosi venne eseguita all'inizio dell'intervento e 6 mesi dopo una terapia con sildenafil a sere alterne per 6 mesi (Gruppo A 50 mg – Gruppo B 100 mg). 11 paz del gruppo A e 10 del gruppo B eseguirono la seconda biopsia dopo 6 mesi di terapia. Il contenuto di muscolatura liscia del corpo cavernoso, invariato nel gruppo A, risultò significativamente aumentato gruppo B. L'uso frequente e precoce del sildenafil sembra avere un effetto protettivo sul contenuto in muscolatura liscia dei corpi cavernosi e sembra esservi un effetto maggiore dose correlato. [166]

I pazienti con DE da disfunzione del meccanismo venoocclusivo hanno una diminuzione della quantità di muscolo liscio intracavernoso ed una maggior quota di fibrosi. La DE venoocclusiva è un evento causale fondamentale nella genesi della DE permanente dopo PR. Questi riscontri supportano l'uso dei farmaci proerettili non solo come terapia ma anche come riabilitazione della disfunzione erettile postoperatoria. (LdP 3)

La Consensus Conference per la preparazione di queste Linee Guida ha stabilito che uno schema terapeutico “riabilitativo”, utilizzando farmaci proerettili orali, iniziato precocemente dopo l'intervento, con assunzione a tempi prefissati (anziché al bisogno) è utile ai fini della conservazione/recupero della funzione erettiva dopo prostatectomia radicale. (LdP 6)

7.6.8. Sintesi e Raccomandazioni

Il rischio relativo di disfunzione erettile dopo PR vs WW è del 1,8 con un Incremento di Rischio del 35%

II

	I fattori rilevanti per la ripresa di una valida funzione erettiva a breve termine dopo PR con o senza PDE5-I sono: età del paziente, valida funzione erettile preoperatoria, tecnica chirurgica e F-U di almeno 18-24 mesi	III
	A lungo termine la disfunzione venooclusiva è fattore fondamentale per il mancato recupero della funzione erettile.	III
	L'utilizzo di qualsiasi fonte di energia per il controllo dell'emostasi nel corso dell'intervento di PR è elemento sfavorevole ai fini della conservazione della funzione erettiva.	III
	La stimolazione intraoperatoria dei nervi cavernosi presenta risultati contraddittori	III
	L'innesto nervoso intraoperatorio presenta risultati contraddittori	IV
	L'associazione di acetil-L-carnitina + propionil-L-carnitina migliora l'efficacia del sildenafil on demand nella terapia della disfunzione erettile dopo PR nerve sparing bilaterale.	II
	La terapia intracavernosa della DE dopo PR Nerve Sparing ha un'alta efficacia e compliance ed una quota di pazienti può recuperare la completa attività erettile.	IV
	I pazienti che non rispondono al sildenafil o alla terapia con PGE intrauretrale possono rispondere ad una terapia combinata con i 2 farmaci.	III
	La terapia della DE dopo PR con Vacuum device ha elevata efficacia ma compliance estremamente bassa	III
	Un programma terapeutico multifasico può consentire ad una quota rilevante di soggetti con DE conseguente a PR di ottenere un risultato terapeutico valido e persistente nel tempo	III
	L'inizio precoce di terapia "riabilitativa" con PGE1 intracavernosa, praticata 2 volte la settimana, può consentire il recupero della funzione erettile più rapidamente e più frequentemente	II
	La terapia riabilitativa precoce combinata o sequenziale con PDE5-I e/o FIC fornisce risultati migliori per quanto riguarda il recupero della funzione erettile	III
A	E' importante valutare gli aspetti della funzione sessuale prima di un trattamento radicale	
D	Ai fini della conservazione della funzione erettiva è sconsigliabile l'utilizzo di qualsiasi fonte di energia per il controllo dell'emostasi nel corso dell'intervento di PR	
D	E' sconsigliabile la stimolazione intraoperatoria dei nervi cavernosi per la loro localizzazione e conservazione	
D	E' sconsigliabile l'innesto nervoso intraoperatorio per favorire la ripresa della funzione erettile dopo PRR con escissione mono/bilaterale dei nervi cavernosi	
A	Dopo PR non nerve sparing è consigliabile iniziare la terapia con PGE1 intracavenosa entro i primi 3 mesi.	
B	Dopo PR nerve sparing è utile uno schema terapeutico "riabilitativo" iniziato precocemente dopo l'intervento, con assunzione a tempi prefissati di farmaci per iniezione intracavernosa	

B Dopo PR nerve sparing è utile uno schema terapeutico “riabilitativo” iniziato precocemente dopo l'intervento, con assunzione a tempi prefissati con PDE5i

7.6.9. Bibliografia

1. Schroder FH, Alexander FE, Bangma CH et al. Screening and early detection of prostate cancer. *Prostate* 2000; 44:255
2. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994. *J Urol* 1994; 152:1358
3. Braun M, Wassmer G, Klotz T, Reifenrath B, Mathers M, Engelmann U. Epidemiology of erectile dysfunction: results of the Cologne Male Survey. *Int J Impot Res* 2000; 12: 305-311
4. Rosen R, Altwein J, Boyle P, Kirby RS, Lukacs B, Meuleman E, O'leary MP, Puppo P, Robertson C, Giuliano F. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the Multinational Survey of the Aging Male (MSAM-7) *Eur Urol* 2003; 44: 637-649
5. Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, Krane RJ, Mc Kinlay JB. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 1994; 151: 54-61
6. Parazzini F, Menchini Fabris F, Bortolotti A, Calabrò A, Chatenoud L, Colli E, Landoni M, Lavezzari M, Turchi P, Sessa A, Mirone V, on behalf of Gruppo Italiano Studio Deficit Erettile. *Eur Urol* 2000; 37: 43-49
7. Johannes CB, Araujo AB, Feldman HA, Derby CA, Kleinman KP, McKinlay JB. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: Longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Urol* 2000; 163: 460-463
8. Lowe BA, Kidd CF e Hoery J. Differences in postprostatectomy erectile function as determined by physician interviews or quality of life instruments. *J Urol* 2001; 165: 331
9. Rosen RC, Catania J, Pollack L, Althof S, O'leary M, Seftel AD. Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ): Scale development and psychometric validation. *Urology* 2004; 64: 777-782
10. Ugolini V, Pescatori ES: Presentazione della versione italiana del Male Sexual Health Questionnaire (MSHQ) *Giorn Ital Med Sex Ripr* 2005; 12:215-222
11. Rosen RC, Riley A, Wagner G, Osterloh IH, Kirkpatrick J, Mishra A. The International Index of Erectile Function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology* 1997; 49: 822-830
12. Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, Lipsky L, Pena BM. Development and evaluation of an abridged 5-item version of the International Index of Erectile Function as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *Int J Impot Res* 1999; 11: 319-326
13. Rosen R. Looking beyond erectile dysfunction: the need for multi-dimensional assessment of sexual dysfunction. *Eur Urol* 2003; 44, suppl 2: 9-12
14. Karakiewicz P, Shariat SF, Naderi A, Kadmon D, Slawin KM. Reliability of

- remembered International Index of Erectile Function domain scores in men with localized prostate cancer. *Urology*. 2005; 65, 131-135
15. O'leary MP, Fowler FJ, Lenderking WR, Barber B, Sagnier PP, Guess HA et al. A brief male sexual function inventory for urology. *Urology*; 1995; 46: 697-706
 16. Bhatnagar V, Stewart ST, Huynh V, Jorgensen G, Kaplan RM. Estimating the risk of long-term erectile, urinary and bowel symptoms resulting from prostate cancer treatment. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006; 9, 136-146
 17. Igel Tc, Barrett DM, Segura JW et al. Perioperative and postoperative complications from bilateral pelvic lymphadenectomy and radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1987; 137:1189
 18. Catalona WP, Basler JW. Return of erections and urinary continence following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150:905
 19. Quinlain DM, Epstein JI, Carter BS et al. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145:998
 20. Jonler M, Messing EM, Rhodes PR et al. Sequelae of radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 74:352
 21. Fowler FJ, Barri MJ, Lu-Yao G et al. Patient-reported complications and follow-up treatment after radical prostatectomy. The National Medicare experience: 1988-1990 (updated June 1993). *Urology* 1993; 42:622
 22. Walsh PC, Marschke P, Ricker D, Burnett AL. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology*. 2000; 55, 58-61
 23. Gralnek D, Wessells H, Cui H, Dalkin BL. Differences in sexual function and quality of life after nerve sparing and nonnerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*. 2000; 163, 1166-1169
 24. Rabbani F, Stapleton AM, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT. Factors predicting recovery of erections after radical prostatectomy. *J Urol*. 2000; 164, 1929-1934
 25. Cohn JH, El-Galley R. Radical prostatectomy in a community practice. *J Urol*. 2002; 167, 224-228
 26. Noh C, Kshirsagar A, Mohler JL. Outcomes after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2003; 61, 412-416
 27. Foley CL, Bott SR, Thomas K, Parkinson MC, Kirby RS. A large prostate at radical retropubic prostatectomy does not adversely affect cancer control, continence or potency rates. *BJU Int*. 2003; 92, 370-374
 28. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ. Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol*. 2004; 172, 2227-31
 29. Haffner MC, Landis PK, Saigal CS, Carter HB, Freedland SJ. Health-related quality-of-life outcomes after anatomic retropubic radical prostatectomy in the phosphodiesterase type 5 ERA: impact of neurovascular bundle preservation. *Urology*. 2005; 66, 371-376
 30. Dalkin BL, Christopher BA, Shawler D. Health related quality of life outcomes after radical prostatectomy: attention to study design and the patient-based importance of single surgeon studies. *Urol Oncol*. 2006; 24, 28-32
 31. Gaylis FD, Friedel WE, Armas OA. Radical retropubic prostatectomy outcomes at

- a community hospital. *J Urol*. 1998: 159, 167-171
32. Kao TC, Cruess DF, Garner D, Foley J, Seay T, Friedrichs P, Thrasher JB, Mooneyhan RD, Mcleod DG, Moul JW. Multicenter patient self-reporting questionnaire on impotence, incontinence and stricture after radical prostatectomy. *J Urol*. 2000 Mar;163(3):858-684
 33. Formenti SC, Lieskovsky G, Skinner D, Tsao-Wei DD, Groshen S, Petrovich Z. Update on impact of moderate dose of adjuvant radiation on urinary continence and sexual potency in prostate cancer patients treated with nerve-sparing prostatectomy. *Urology*. 2000: 56, 453-458
 34. Siegel T, Moul JW, Spevak M, Alvord WG, Costabile RA. The development of erectile dysfunction in men treated for prostate cancer. *J Urol*. 2001: 165, 430-435
 35. Fulmer BR, Bissonette EA, Petroni GR, Theodorescu D. Prospective assessment of voiding and sexual function after treatment for localized prostate carcinoma: comparison of radical prostatectomy to hormonobrachytherapy with and without external beam radiotherapy. *Cancer*. 2001 Jun 1;91(11):2046-2055
 36. Augustin H, Pummer K, Daghofer F, Habermann H, Primus G, Hubmer G. Patient self-reporting questionnaire on urological morbidity and bother after radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2002: 42, 112-117
 37. Noldus J, Michl U, Graefen M, Haese A, Hammerer P, Huland H. Patient-reported sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Eur Urol*. 2002: 42, 118-124
 38. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2002: 95, 1773-1785
 39. Van der Aa F, Joniau S, De Ridder D, Van Poppel H. Potency after unilateral nerve sparing surgery: a report on functional and oncological results of unilateral nerve sparing surgery. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003: 6, 61-65
 40. Hollenbeck BK, Dunn RL, Wei JT, Montie JE, Sanda MG. Determinants of long-term sexual health outcome after radical prostatectomy measured by a validated instrument. *J Urol*. 2003: 169, 1453-1457
 41. Tsujimura A, Matsumiya K, Miyagawa Y, Takaha N, Nishimura K, Nonomura N, Mori N, Hara T, Yamaguchi S, Takahara S, Okuyama A. Relation between erectile dysfunction and urinary incontinence after nerve-sparing and non-nerve-sparing radical prostatectomy. *Urol Int*. 2004: 73, 31-35
 42. Varkarakis J, Pinggera GM, Sebe P, Berger A, Bartsch G, Horninger W. Radical retropubic prostatectomy in men younger than 45 years diagnosed during early prostate cancer detection program. *Urology*. 2004: 63, 337-341
 43. Saranchuk JW, Kattan MW, Elkin E, Touijer AK, Scardino PT, Eastham JA. Achieving optimal outcomes after radical prostatectomy. *J Clin Oncol*. 2005: 23, 4146-4151
 44. Michl UHG, Friedrich MG, Graefen M, Haese M, Haese A, Heinzer H, Huland H. Prediction of postoperative sexual function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol*, 2006: 176, 227-231
 45. Litwin MS, Flanders SC, Pasta DJ, Stoddard ML, Lubeck DP, Henning JM. Sexual function and bother after radical prostatectomy or radiation for prostate cancer: multivariate quality-of-life analysis from CaPSURE. *Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor*. *Urology*. 1999: 54, 503-508

46. Schwartz K, Bunner S, Bearer R, Severson RK. Complications from treatment for prostate carcinoma among men in the Detroit area. *Cancer*. 2002; 95, 82-89
47. Hu JC, Gold KF, Pashos CL, Mehta SS, Litwin MS. Temporal trends in radical prostatectomy complications from 1991 to 1998. *J Urol*. 2003; 169, 1443-1448
48. Karakiewicz PI, Tanguay S, Kattan MW, Elhilali MM, Aprikian AG. Erectile and urinary dysfunction after radical prostatectomy for prostate cancer in Quebec: a population-based study of 2415 men. *Eur Urol*. 2004; 46, 188-194
49. Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA*. 2000; 283, 354-360
50. Penson DF, McLerran D, Feng Z, Li L, Albertsen PC, Gilliland FD, Hamilton A, Hoffman RM, Stephenson RA, Potosky AL, Stanford JL. 5-year urinary and sexual outcomes after radical prostatectomy: results from the prostate cancer outcomes study. *J Urol*. 2005; 173, 1701-1705
51. Johnson TK, Gilliland FD, Hoffman RM, Deapen D, Penson DF, Stanford JL, Albertsen PC, Hamilton AS. Racial/Ethnic differences in functional outcomes in the 5 years after diagnosis of localized prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2004; 22, 4193-4201
52. Korfage IJ, Essink-Bot ML, Borsboom GJ, Madalinska JB, Kirkels WJ, Habbema JD, Schroder FH, de Koning HJ. Five-year follow-up of health-related quality of life after primary treatment of localized prostate cancer. *Int J Cancer*. 2005; 116, 291-296
53. Lance RS, Freidrichs PA, Kane C, Powell CR, Pulos E, Moul JW, Mcleod DG, Cornum RL, Brantley Thrasher J. A comparison of radical retropubic with perineal prostatectomy for localized prostate cancer within the Uniformed Services Urology Research Group. *BJU Int*. 2001; 87, 61-65
54. Harris MJ. Radical perineal prostatectomy: cost efficient, outcome effective, minimally invasive prostate cancer management. *Eur Urol*. 2003; 44, 303-308
55. Brehmer B, Kirschner-Hermanns R, Donner A, Reineke T, Knuchel-Clarke R, Jakse G. Efficacy of unilateral nerve sparing in radical perineal prostatectomy. *Urol Int*. 2005; 74, 308-314
56. Borchers H, Brehmer B, Kirschner-Hermanns R, Reineke T, Tietze L, Jakse G. Erectile function after non-nerve sparing radical prostatectomy: fact or fiction? *Urol Int*. 2006; 76, 213-216
57. Anastasiadis AG, Salomon L, Katz R, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Radical retropubic versus laparoscopic prostatectomy: a prospective comparison of functional outcome. *Urology*. 2003; 62, 292-297
58. Su LM, Link RE, Bhayani SB, Sullivan W, Pavlovich CP. Nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy: replicating the open surgical technique. *Urology*. 2004; 64, 123-127
59. Rozet F, Arroyo C, Cathelineau X, Barret E, Prapotnich D, Vallancien G. Extraperitoneal standard laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol*. 2004; 18, 605-609
60. Chien GW, Mikhail AA, Orvieto MA, Zagaja GP, Sokoloff MH, Brendler CB, Shalhav AL. Modified clipless antegrade nerve preservation in robotic-assisted laparoscopic radical prostatectomy with validated sexual function evaluation.

- Urology. 2005; 66, 419-423
61. Rozet F, Galiano M, Cathelineau X, Barret E, Cathala N, Vallancien G. Extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: a prospective evaluation of 600 cases. *J Urol*. 2005; 174, 908-911
 62. Kaul S, Saveria A, Badani K, Fumo M, Bhandari A, Menon M. Functional outcomes and oncological efficacy of Vattikuti Institute prostatectomy with Veil of Aphrodite nerve-sparing: an analysis of 154 consecutive patients. *BJU Int*. 2006; 97, 467-472
 63. Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson JE, Norlen BJ, Holmberg L; Scandinavian Prostatic Cancer Group Study Number 4. Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting. *N Engl J Med*. 2002; 347, 790-796
 64. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002; 54, 1063-1068
 65. Hsu EI, Hong EK, lepor H. Influence of body weight and prostate volume on intraoperative, perioperative, and postoperative outcomes after radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 2003; 61, 601-606
 66. Fraiman MC, lepor H, Mc Cullough AR. Nocturnal penile tumescence activity in 81 patients presenting with erectile dysfunction after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 161:179
 67. Fraiman MC, lepor H, Mc Cullough AR. Predictive value of nocturnal penile tumescence (NPT) on the long term return of erectile function in men with erectile dysfunction (ED) after nerve sparing radical prostatectomy (NSRRP). *J Urol* 2000; 163:242
 68. Carrier S, Zvara P, Nunes L et al. Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat. *J Urol* 1995; 153:1722
 69. Quinlan DM, Nelson RJ, Partin AW et al. The rat as a model for the study of penile erection. *J Urol* 1989; 141:656
 70. Walsh PC and Donker PJ. Impotence following radical prostatectomy: insight into etiology and prevention. *J Urol* 1982; 128: 492
 71. Walsh PC, lepor H and Eggleston JC. Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983; 4: 473
 72. lepor H, Gregerman M, Crisby R, Mostofi FK and Walsh PC. Precise localization of the autonomic nerves from the pelvic plexus to the corpora cavernosa: a detailed anatomical study of the adult male pelvis. *J Urol* 1985; 133:207
 73. Schlegel PN, Walsh PC. Neuroanatomical approach to radical cystoprostatectomy with preservation of sexual function. *J Urol* 1987; 138:1402
 74. Quinlain DM, Epstein JI, Carter BS et al. Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation of neurovascular bundles. *J Urol* 1991; 145:998
 75. Walsh PC, Marschke P, Ricker D et al. Patient-reported urinary continence and sexual function after anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2000; 55:58
 76. Hong EK, lepor H, Mc Cullough AR. Time dependent patient satisfaction with sildenafil for erectile dysfunction after nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *Int J Impot Res* 1999; 11:515-522
 77. Aboseif S, Shinohara K, Breza J et al. Role of penile vascular injury in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Br J Urol* 1994; 73:75

78. Mulhall JP, Graydon RJ. The hemodynamics of erectile dysfunction following nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Int J Imp Res* 1996; 8 :91
79. Mc Cullough AR, Fraiman MC, lepor H. Comparison of penile color duplex doppler (PCDD) results in sildenafil responders and non responders in men with erectile dysfunction (ED) after nerve sparing radical prostatectomy (NSRRP). *J Urol* 2000; 163:246
80. McCullough A, Woo K, Telegrafi S, lepor H. Is sildenafil failure in men after radical retropubic prostatectomy (RRP) due to arterial disease? Penile duplex Doppler findings in 174 men after RRP. *Int J Impot Res.* 2002; 14, 462-465
81. De Luca V, Pescatori ES, Taher B et al. Damage to the erectile function following radical pelvic surgery: prevalence of veno-occlusive dysfunction. *Eur Urol* 1996; 29:36
82. Rodriguez VL, Gonzalvo IA, Bono AA et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: etiopathology and treatment. *Actas Urol Esp* 1997; 9:909
83. Zelefsky MJ, Eid JF. Elucidating the etiology of ertile dysfunction after definitive therapy for prostatic cancer. *Int J Radiat Incol Biol Phys* 1998; 1:129-133
84. Mulhall JP, Slovick R, Hotaling J, Aviv N, Valenzuela R, Waters WB, Flanigan RC. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: hemodynamic profiles and their correlation with the recovery of erectile function. *J Urol.* 2002; 167, 1371-1375
85. Munarriz R, Gemory J, Reid S et al. Penile vascular anatomy: significance, in terms of microvascular bypass surgery outcome, of the anatomic variations of the obturator, internal pudendal and accessory pudendal arteries. *J Urol* 2001; 165 (suppl 5):171
86. Polascik TJ, Walsh PC. Radical retropubic prostatectomy: the influence of accessory pudendal arteries on the recovery of sexual function. *J Urol* 1995; 154:150
87. Droupy S, Hessel A, Benoit G, Blanchet P, Jardin A, Giuliano F. Assessment of the functional role of accessory pudendal arteries in erection by transrectal color Doppler ultrasound. *J Urol.* 1999; 162, 1987-1991
88. Blander DS, Broderick GA, Malkowicz SB, VanArsdalen KN, Wein AJ. Retrospective review of flow patterns following retropubic prostatectomy. *Int J Impot Res.* 1999; 11, 309-13
89. Rogers CG, Trock BP, Walsh PC. Preservation of accessory pudendal arteries during radical retropubic prostatectomy: surgical technique and results. *Urology.* 2004; 64, 148-151
90. Moreland RB. Is there a role of hypoxemia in penile fibrosis: a viewpoint presented to the Society for the Study of Impotence. *Int J Impot Res* 1998; 10:113
91. Klein LT, Miller MI, Buttyan R et al. Apoptosis in the rat penis after penile denervation. *J Urol* 1997; 158:626
92. Fraiman MC, lepor H, Mc Cullough AR. Changes in penile morphometrics in men with erectile dysfunction after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Mol Urol* 1999; 3:109
93. Munding MD, Wessels HB e Dalkin BL. Pilot study of changes in stretched penile lenght 3 months after radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2001; 58:567
94. Savoie M, Kim SS, Soloway MS. A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol* 2003; 169: 1462
95. Ciancio SJ e Kim ED. Penile fibrotic changes after radical retropubic prostatectomy.

- BJU International 2000; 85:101
96. Nehra A e Goldstein I. Sildenafil citrate (viagra) after radical retropubic prostatectomy: con. *Urology* 1999; 54:587
 97. Kawanishi Y, lee KS, Kimura K, Kojima K, Yamamoto A, Numata A. Effect of radical retropubic prostatectomy on erectile function, evaluated before and after surgery using colour Doppler ultrasonography and nocturnal penile tumescence monitoring. *BJU Int.* 2001: 88, 244-247
 98. lebret T, Herv'e JM, Yonneau L et al. Erectile dysfunction after radical prostatectomy: value of preoperative programming of intracavernous injections. *Prog Urol* 1999; 9: 483
 99. Ong AM, Su LM, Varkarakis I, Inagaki T, Link RE, Bhayani SB, Patriciu A, Crain B, Walsh PC. Nerve sparing radical prostatectomy: effects og hemostatic energy sources on the recovery of cavernous nerve function in a canine model. *J Urol*, 2004; 172: 1318-1322
 100. Ahlering TE, Eichel L, Skarecky D. Rapid communication: early potency outcomes with cautery-free neurovascular bundle preservation with robotic laparoscopic radical prostatectomy. *J Endourol.* 2005: 19, 715-718
 101. Bellina M, Mari M, Ambu A, Guercio S, Rolle L, Tampellini M. Seminal monolateral nerve-sparing radical prostatectomy in selected patients. *Urol Int.* 2005: 75, 175-180
 102. Lue TF, Takamura T, Schmidt RA et al. Potential preservation of potency after radical prostatectomy. *Urology* 1983; 22:165
 103. Lue TF, Gleason CA, Brock GB et al. Intraoperative electrostimulation of the cavernous nerve: technique, results and limitations. *J Urol* 1995; 154: 1426
 104. Rehman J, Christ GJ, Kaynan A, Samadi D, Fleischmann J. Intraoperative electrical stimulation of cavernosal nerves with monitoring of intracorporeal pressure in patients undergoing nerve sparing radical prostatectomy. *BJU Int.* 1999: 84, 305-310
 105. Klotz L, Herschorn S. Early experience with intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. *Urology.* 1998: 52, 537-452
 106. Klotz L, Heaton J, Jewett M, Chin J, Fleshner N, Goldemberg L, Gleave M. A randomized phase 3 study of intraoperative cavernous nerve stimulation with penile tumescence monitoring to improve nerve sparing during radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 164: 1573
 107. Chang SS, Peterson M, Smith JA Jr. Intraoperative nerve stimulation predicts postoperative potency. *Urology.* 2001 Oct;58(4):594-597
 108. Holzbeierlein J, Peterson M, Smith JA JR. Variability of results of cavernous nerve stimulation during radical prostatectomy. *J Urol.* 2001: 165, 108-110
 109. Kim HL, Stoffel DS, Mhoon DA, Brendler CB. A positive caver map response poorly predicts recovery of potency after radical prostatectomy. *Urology.* 2000: 56, 561-564
 110. Walsh PC, Marschke P, Catalona WJ, lepor H, Martin S, Myers RP, Steiner MS. Efficacy of first-generation Cavermap to verify location and function of cavernous nerves during radical prostatectomy: a multiinstitutional evaluation by experienced surgeons. *Urology* 2001; 57: 491
 111. Deliveliotis C, Delis A, Papatsoris A, Antoniou N, Varkarakis IM. Local steroid

- application during nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2005; 96, 533-535
112. Canto EI, Nath RK e Slawin KM. Cavermap-assisted sural nerve interposition graft during radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28:839
 113. Quinlan DM, Nelson RJ, Walsh PC. Cavertous nerve grafts restore erectile function in denervated rats. *J Urol* 1991; 145:380
 114. Burgers JK, Nelson RJ, Quinlan DM et al. Nerve growth factor, nerve grafts and amniotic membrane grafts restore erectile function in rats. *J Urol* 1991; 146: 463
 115. Ball RA, Richie JP e Vickers MA: Microsurgical nerve graft repair of the ablated cavernosal nerves in the rat. *J Sug Res* 1992; 53: 280
 116. Kim ED, Scardino PT, Hampel O et al. Interposition of sural nerve restores function of cavernous nerves resected during radical prostatectomy. *J Urol* 1999; 161:188
 117. Kim ED, Nath R, Kadmon D, Lipshultz LI, Miles BJ, Slawin KM, Tang HY, Wheeler T, Scardino PT. Bilateral nerve graft during radical retropubic prostatectomy: 1-year followup. *J Urol.* 2001: 165, 1950-1956
 118. Kadmon D, Nath R, Shariat S et al. Unilateral interposition sural nerve grafting following ipsilateral neurovascular bundle resection at radical prostatectomy. *J Urol* 2001; 165:149
 119. Anastasiadis AG, Benson MC, Rosenwasser MP, Salomon L, El-Rashidy H, Ghafar MA, McKiernan JM, Burchardt M, Shabsigh R. Cavertous nerve graft reconstruction during radical prostatectomy or radical cystectomy: safe and technically feasible. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2003; 6, 56-60
 120. Chang DW, Wood CG, Kroll SS, Youssef AA, Babaian RJ. Cavertous nerve reconstruction to preserve erectile function following non-nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: a prospective study. *Plast Reconstr Surg.* 2003: 111, 1174-1181
 121. Porpiglia F, Ragni F, Terrone C, Renard J, Musso F, Grande S, Cracco C, Ghignone G, Scarpa RM. Is laparoscopic unilateral sural nerve grafting during radical prostatectomy effective in retaining sexual potency? *BJU Int.* 2005: 95, 1267-71
 122. Muneuchi G, Kuwata Y, Taketa S, Inui M, Tsukuda F, Shimada O, Igawa HH, Kakehi Y. Cavertous nerve reconstruction during radical prostatectomy by sural nerve grafting: surgical technique in nerve harvesting and grafting. *J Reconstr Microsurg.* 2005: 21, 525-529
 123. Nelson BA, Chang SS, Cookson MS, Smith JA. Morbidity and efficacy of genitofemoral nerve grafts with radical retropubic prostatectomy. *Urology,* 2006: 67, 789-792
 124. Walsh PC. Nerve grafts are rarely necessary and are unlikely to improve sexual function in men undergoing anatomic radical prostatectomy. *Urology* 2001; 57:1020
 125. Zucchi A, Arienti G, Mearini L, Costantini E, Bini V, Porena M, Palmerini CA. Recovery of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: is cavertous nitric oxide level a prognostic index? *Int J Impot Res.* 2006: 18, 198-200
 126. Parsons JK, Marschke P, Maples P, Walsh PC. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology.* 2004: 64, 987-990

127. Viagra labelling information, NDA submission, Pfizer (New York, NY), 1997.
128. Blander DS, Sanchez-Ortiz RF, Wein AJ, Broderick GA. Efficacy of sildenafil in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Int J Impot Res.* 2000; 12, 165-168
129. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Sharma R, Goyal KK, Montague DK, Klein E, Zippe CD. Long-term effect of sildenafil citrate on erectile dysfunction after radical prostatectomy: 3-year follow-up. *Urology.* 2003; 62, 110-115
130. Zippe CD, Kedia AW, Kedia K et al. Treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy with sildenafil citrate (Viagra). *Urology* 1998; 52:963
131. Zippe CD, Kedia S, Kedia AW et al. Sildenafil citrate (viagra) after radical retroperitoneal prostatectomy: pro. *Urology* 1999; 54:583
132. Zagaja GP, Mhoon DA, Aikens JE, Brendler CB. Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology.* 2000; 56, 631-634
133. Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate carcinoma. *Cancer.* 2002; 95, 2397-2407
134. Zippe CD, Jhaveri FM, Klein EA, Kedia S, Pasqualotto FF, Kedia A, Agarwal A, Montague DK, Lakin MM. Role of Viagra after radical prostatectomy. *Urology.* 2000; 55, 241-245
135. Feng MI, Huang S, Kaptein J, Kaswick J, Aboseif S. Effect of sildenafil citrate on post-radical prostatectomy erectile dysfunction. *J Urol.* 2000; 164, 1935-1938
136. Lowentritt BH, Scardino PT, Miles BJ et al. Sildenafil citrate after radical retroperitoneal prostatectomy. *J Urol* 1999; 162:1614
137. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Mascha E, Montague DK, Klein E, Zippe CD. Efficacy and factors associated with successful outcome of sildenafil citrate use for erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology.* 2004; 63, 960-966
138. Montorsi F, McCullough A. Efficacy of sildenafil citrate in men with erectile dysfunction following radical prostatectomy: a systematic review of clinical data. *J Sex Med.* 2005; 2, 658-667
139. Cavallini G, Modenini F, Vitali G, Koverech A. Acetyl-L-carnitine plus propionyl-L-carnitine improve efficacy of sildenafil in treatment of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical retroperitoneal prostatectomy. *Urology.* 2005; 66, 1080-1085
140. Nehra A, Grantmyre J, Nadel A, Thibonnier M, Brock G. Vardenafil improved patient satisfaction with erectile hardness, orgasmic function and sexual experience in men with erectile dysfunction following nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol.* 2005; 173, 2067-71
141. Montorsi F, Nathan HP, McCullough A, Brock GB, Broderick G, Ahuja S, Whitaker S, Hoover A, Novack D, Murphy A, Varanese L. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retroperitoneal prostatectomy: a randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol.* 2004; 172, 1036-1041
142. Dennis RL, Mc Dougal WS: Pharmacological treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy. *J Urol* 1988; 139:775
143. Claro Jde A, de Aboim JE, Maringolo M, Andrade E, Aguiar W, Nogueira M, Nardoza Junior A, Srougi M. Intracavernous injection in the treatment of erectile dysfunction after radical prostatectomy: an observational study. *Sao Paulo Med J.* 2001; 119, 135-137

144. Gontero P, Fontana F, Bagnasacco A, Panella M, Kocjancic E, Pretti G, Frea B. Is there an optimal time for intracavernous prostaglandin E1 rehabilitation following nonnerve sparing radical prostatectomy? Results from a hemodynamic prospective study. *J Urol.* 2003; 169, 2166-2169
145. Raina R, Lakin MM, Thukral M, Agarwal A, Ausmundson S, Montague DK, Klein E, Zippe CD. Long-term efficacy and compliance of intracorporeal (IC) injection for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res.* 2003; 15, 318-322
146. Raina R, Lakin MM, Agarwal A, Ausmundson S, Montague DK, Zippe CD. Long-term intracavernous therapy responders can potentially switch to sildenafil citrate after radical prostatectomy. *Urology.* 2004; 63, 532-537
147. Titta M, Tavolini IV, Dal Moro F, Cisternino A, Bassi P. Sexual counseling improved erectile rehabilitation after non-nerve sparing radical retropubic prostatectomy or cystectomy – results of a randomized prospective study. *J Sex Med.* 2006; 3, 267-273
148. Mydlo JH, Viterbo R, Crispen P. Use of combined intracorporal injection and a phosphodiesterase-5 inhibitor therapy for men with a suboptimal response to sildenafil and/or vardenafil monotherapy after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2005; 95, 843-846
149. Costabile RA, Spevak M, Fishman IJ et al. Efficacy and safety of transurethral alprostadil in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy. *J Urol* 1998; 160: 1325
150. Mc Cullough AR. Prevention and management of erectile dysfunction following radical prostatectomy. *Urol Clin North Am* 2001; 28:613
151. Raina R, Agarwal A, Ausmundson S, Mansour D, Zippe CD. Long-term efficacy and compliance of MUSE for erectile dysfunction following radical prostatectomy: SHIM (IIEF-5) analysis. *Int J Impot Res.* 2005; 17, 86-90
152. Nehra A, Blute ML, Barrett DM, Moreland RB. Rationale for combination therapy of intraurethral prostaglandin E(1) and sildenafil in the salvage of erectile dysfunction patients desiring non-invasive therapy. *Int J Impot Res.* 2002. 14, 538-42
153. Raina R, Nandipati KC, Agarwal A, Mansour D, Kaelber DC, Zippe CD. Combination therapy: medicated urethral system for erection enhances sexual satisfaction in sildenafil citrate failure following nerve-sparing radical prostatectomy. *J Androl.* 2005; 26, 757-760
154. Cookson MS, Nadig PW: Long term results with vacuum constriction device. *J Urol* 1993; 149:290
155. Baniel J, Israilov S, Segenreich E, Livne PM. Comparative evaluation of treatments for erectile dysfunction in patients with prostate cancer after radical retropubic prostatectomy. *BJU Int.* 2001; 88, 58-62
156. Montorsi F, Guazzoni G, Strambi L et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve sparing radical retropubic prostatectomy with and without early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective randomized trial. *J Urol* 1997; 158:1408-1410
157. Raina R, Agarwal A, Allamaneni SS, Lakin MM, Zippe CD. Sildenafil citrate and vacuum constriction device combination enhances sexual satisfaction in erectile dysfunction after radical prostatectomy. *Urology.* 2005; 65, 360-364

158. Gontero P, Fontana F, Zitella A, Montorsi F, Frea B. A prospective evaluation of efficacy and compliance with a multistep treatment approach for erectile dysfunction in patients after non-nerve sparing radical prostatectomy. *BJU Int.* 2005; 95, 359-365
159. Ramsawh HJ, Morgentaler A, Covino N, Barlow DH, De Wolf WC. Quality of life following simultaneous placement of penile prosthesis with radical prostatectomy. *J Urol* 2005; 174: 1395-1400
160. Akin-Olugbade O, Parker M, Guhring P and Mulhall J. Determinants of patient satisfaction following penile prosthesis surgery. *J Sex Med* 2006; 3: 743-748
161. Montorsi F, Maga T, Salonia A et al. Sildenafil taken at bedtime significantly increases nocturnal erectile activity. Results of a prospective Rigiscan study. *J Urol* 2000; 164:148
162. Mulhall J, Land S, Parker M, Waters WB, Flanigan RC. The use of an erectogenic pharmacotherapy regimen following radical prostatectomy improves recovery of spontaneous erectile function. *J Sex Med.* 2005; 2, 532-540
163. Gallo L, Perdoni S, Autorino R, Celentano E, Menna L, Di Lorenzo G, Gallo A. Recovery of erection after pelvic urologic surgery: our experience. *Int J Impot Res.* 2005; 17, 484-493
164. Dinelli N, Salintri G, Pomara G, Menchini Fabris F, Morelli G, Selli C. Role of pharmacologic rehabilitation in the recovery of sexual function following radical prostatectomy. *Minerva Urol Nefrol.* 2005; 57, 325-9
165. Bannowsky A, Schulze H, van der Horst C, Seif C, Braun PM, Junemann KP. Nocturnal tumescence: a parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy. *J Urol,* 2006: 175, 2214-2217
166. Schwartz EJ, Wong P, Graydon RJ. Sildenafil preserves intracorporeal smooth muscle after radical retropubic prostatectomy. *J Urol.* 2004: 171, 771-774

8. L'intervento psicologico nella neoplasia prostatica

8.1. Premessa metodologica

A differenza di quanto avviene per gli altri capitoli vengono qui indicati solo i livelli di evidenza scientifica senza individuare e indicare delle raccomandazioni.

Per quanto riguarda i livelli di evidenza scientifica si potrà notare che essi mediamente risultano bassi. Questo è abbastanza tipico nell'ambito della ricerca psicologica, poiché la metodologia sperimentale basata sulla scomposizione dei fenomeni complessi in fenomeni semplici ai fini del controllo delle variabili poco si adatta alla mente umana e al suo dinamismo.

La scelta di non indicare delle raccomandazioni è invece basata su questi presupposti:

- in psicologia vi sono efficaci ma differenti modi di concepire la mente umana, che impediscono specifiche ed univoche raccomandazioni in merito alle cause che determinano sofferenza psichica o psicopatologica e in merito ai trattamenti di sostegno e cura
- in psicologia, a parità di fenomeno mentale che si intende indagare, esistono più strumenti e modalità psicodiagnostiche ugualmente validate e parimente efficaci
- i presupposti della Medicina Basata sull'Evidenza non sono applicabili ai trattamenti psicologici e quindi risulta arbitraria l'affermazione di una superiore efficacia di un trattamento psicologico rispetto ad un altro.

8.2. Comorbidità psichiche correlate all'esperienza di diagnosi di neoplasia prostatica

La diagnosi di tumore rappresenta un momento traumatico e doloroso per la persona coinvolta [1 LdP VI; 2 LdP VI].

Scoprire di essere malato di tumore attiva nella persona fantasie riguardanti la morte, paura per il possibile dolore fisico e senso di incertezza per il futuro, che fanno aumentare l'ansia e peggiorano l'umore della persona diagnosticata. [3 LdP IV]

In particolare, si è osservato che immediatamente dopo la diagnosi di tumore alla prostata aumenta l'ansia e l'agitazione [4 LdP V], aumenta la paura e la tendenza a negare la realtà [5 LdP V; 6 LdP V] con una compromissione delle capacità socio-relazionali [7 LdP VI; 1 LdP VI]. Queste, che possono essere ritenute delle comorbidità psichiche direttamente correlate all'esperienza di scoprire di essere malati di neoplasia alla prostata, possono anche essere indipendenti dalla gravità della neoplasia prostatica stessa [4 LdP V; 8 LdP III; 9 LdP V].

Si è visto che spesso alcune comorbidità psichiche, quali ansia e peggioramento dell'umore, possono comparire anche nell'ambito di un semplice controllo medico,

anche se non c'è patologia [8 LdP III]. Inoltre, si è notato anche che il solo aumento del livello di PSA comporta un aumento del senso di paura nella persona che si sottopone a controllo [10 LdP V], anche se l'aumento del livello di PSA non indica presenza di malattia.

Le trasformazioni psicologiche che si attivano dal momento che si prende consapevolezza di essere malati di tumore alla prostata possono impattare in modo negativo anche sulla dimensione sociale della persona diagnosticata [7 LdP VI].

La diagnosi di tumore alla prostata colpisce anche la comunità dei soggetti affettivamente collegate alla persona diagnosticata: il soggetto diagnosticato tende a peggiorare la sua capacità di stare in relazione e di questo ne risentono, in particolare, le relazioni intime e quelle con il partner. [7 LdP VI; 11 LdP V; 12 LdP V].

Nello specifico ambito della relazione con il partner, la diagnosi di neoplasia prostatica può avere effetti negativi sulla relazione sessuale, nei termini di difficoltà erettile e diminuzione del desiderio sessuale [12 LdP V].

Il quadro delle comorbidità psichiche connesse alla diagnosi di tumore prostatico possono anche aggravarsi se sussistono delle difficoltà socio-economiche e/o se sussistono delle altre e pregresse patologie organiche o psicologiche [7 LdP VI; 13 LdP V]. Questi aspetti aggravano la situazione complessiva e ciò richiede una maggiore sottrazione di risorse psichiche utili all'attivazione di comportamenti adattivi, necessari per affrontare il tumore prostatico [14 LdP III].

Un'altra fonte di comorbidità al momento della diagnosi è la consapevolezza degli effetti collaterali conseguenti le terapie radicali per la cura della neoplasia prostatica. In particolare, fra gli effetti collaterali che più impensieriscono negativamente il malato è l'incontinenza urinaria [15 LdP V].

Le comorbidità psichiche correlate alla diagnosi di tumore prostatico non solo possono emergere, ma, per invasività e resistenza, possono perdurare anche dopo diversi mesi dalla diagnosi di neoplasia prostatica [16 LdP II; 7 LdP VI]. In particolare, la paura di una recidiva diviene spesso una fonte di mantenimento costante del disagio e del dolore per il paziente e per chi gli sta vicino: la preoccupazione aumenta e molte manifestazioni corporee vissute come possibili segni di ritorno di malattia [17 LdP V].

Parallelamente all'emergere delle comorbidità psichiche correlate alla diagnosi di tumore alla prostata, la persona ammalata attiva anche strategie psicologiche di adattamento e di risoluzione dello stato di malessere. Queste però comportano comunque un disagio psicologico, un investimento supplementare di energia psichica, che in prima battuta possono avere ricadute sul vigore psichico, determinano la fatigue e, più in generale, peggiorano la qualità della vita della persona con diagnosi di neoplasia alla prostata [18 LdP V; 19 LdP V; 5 LdP V].

8.2.1.Sintesi

Aumento di ansia e peggioramento dell'umore, possono verificarsi durante un controllo medico, indipendentemente dalla diagnosi di neoplasia prostatica	III
La scoperta di avere una neoplasia prostatica è vissuta come un evento traumatico e molto doloroso, che compromette il vigore psicologico, produce fatigue e, complessivamente, peggiora il benessere della persona	IV

Le comorbidità psichiche alla diagnosi possono anche essere indipendenti dalla gravità della malattia	IV
La consapevolezza di essere ammalati di neoplasia alla prostata compromette la funzione erettile ed il desiderio sessuale	V
La consapevolezza dei possibili effetti collaterali delle terapie tende a far peggiorare ulteriormente l'umore ed attiva pensieri angoscianti; il rischio di incontinenza urinaria è l'effetto collaterale più temuto	V
Le varie comorbidità psichiche dovute all'esperienza di diagnosi di neoplasia prostatica possono perdurare anche diversi mesi dopo l'evento di scoperta di malattia	II

8.2.2. Bibliografia

- 1) Roos IA. Reacting to the diagnosis of prostate cancer: patient learning in a community of practice. *Patient Educ Couns.* 2003 Mar;49(3):219-24.
- 2) Naitoh J, Zeiner RL, Dekernion JB. Diagnosis and treatment of prostate cancer. *Am Fam Physician.* 1998 Apr 1;57(7):1531-9, 1541-2, 1545-7. Review.
- 3) Voogt E, van der Heide A, van Leeuwen AF, Visser AP, Cleiren MP, Passchier J, van der Maas PJ. Positive and negative affect after diagnosis of advanced cancer. *Psychooncology.* 2005 Apr;14(4):262-73.
- 4) Lofters A, Juffs HG, Pond GR, Tannock IF. „PSA-itis“: knowledge of serum prostate specific antigen and other causes of anxiety in men with metastatic prostate cancer. *J Urol.* 2002 Dec;168(6):2516-20.
- 5) Perczek RE, Burke MA, Carver CS, Krongrad A, Terris MK. Facing a prostate cancer diagnosis: who is at risk for increased distress? *Cancer.* 2002 Jun 1;94(11):2923-9.
- 6) Kronenwetter C, Weidner G, Pettengill E, Marlin R, Crutchfield L, McCormac P, Raisin CJ, Ornish D. A qualitative analysis of interviews of men with early stage prostate cancer: the Prostate Cancer Lifestyle Trial. *Cancer Nurs.* 2005 Mar-Apr;28(2):99-107.
- 7) Kunkel EJ, Bakker JR, Myers RE, Oyesanmi O, Gomella LG. Biopsychosocial aspects of prostate cancer. *Psychosomatics.* 2000 Mar-Apr;41(2):85-94. Review.
- 8) McNuaghton-Collins M, Flower FJ, Caubet J.F, Bates D.W., Min Lee J, Hauser A., Barry M.J., Psychological Effects of a Suspicious Prostate Cancer Screening Test Followed by a Benign Biopsy Result. *Elservier Inc.* 2004, Nov;15 (17): 719-725.
- 9) Rosenfeld B, Roth AJ, Gandhi S, Penson D. Differences in health-related quality of life of prostate cancer patients based on stage of cancer. *Psychooncology.* 2004 Nov;13(11):800-7.
- 10) Choen H., Britten N., Who decides about Prostate Cancer? A Qualitative Study. *Family Practice* 2003, 20(6): 724-729.
- 11) Maliski SL, Heilemann MV, McCorkle R. From “death sentence” to “good cancer”: couples' transformation of a prostate cancer diagnosis. *Nurs Res.* 2002 Nov-Dec;51(6):391-7.
- 12) Incrocci L, Madalinska JB, Essink-Bot ML, Van Putten WL, Koper PC, Schroder FH. Sexual functioning in patients with localized prostate cancer awaiting treatment.

- J Sex Marital Ther. 2001 Jul-Sep;27(4):353-63.
- 13) Gore JL, Krupski T, Kwan L, Fink A, Litwin MS. Mental health of low income uninsured men with prostate cancer. J Urol. 2005 Apr;173(4):1323-6.
 - 14) McBride CM, Clipp E, Peterson BL, Lipkus IM, Demark-Wahnefried W. Psychological impact of diagnosis and risk reduction among cancer survivors. Psychooncology. 2000 Sep-Oct;9(5):418-27.
 - 15) Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH. Health-related quality of life in patients with screen-detected versus clinically diagnosed prostate cancer preceding primary treatment. Prostate. 2001 Feb 1;46(2):87-97.
 - 16) Korfage IJ, de Koning HJ, Roobol M, Schroder FH, Essink-Bot ML. Prostate cancer diagnosis: the impact on patients' mental health. Eur J Cancer. 2006 Jan;42(2):165-70. Epub 2005 Dec 2.
 - 17) Mehta SS, Lubeck DP, Pasta DJ, Litwin MS. "Fear of cancer recurrence in patients undergoing definitive treatment for prostate cancer: results from CaPSURE." J Urol. 2003 Nov;170(5):1931-3. LdP V;
 - 18) Ahmad MM, Musil CM, Zauszniewski JA, Resnick MI. Prostate cancer: appraisal, coping, and health status. J Gerontol Nurs. 2005 Oct;31(10):34-43.
 - 19) Krongrad A, Litwin MS, Lai H, Lai S. Dimensions of quality of life in prostate cancer. J Urol. 1998 Sep;160(3 Pt 1):807-10.

8.3. Comorbidità psichiche correlate ai trattamenti medico-specialistici per la cura della neoplasia prostatica

A fronte di una malattia che raramente, almeno inizialmente, dà fisicamente segno di sé, il paziente si trova a dover sopportare un importante peso, sia fisico sia soprattutto emotivo, dato dalle conseguenze connesse ai trattamenti [1LdP IV; 2 LdP III].

La salute mentale, la vitalità, la funzione sociale sono tutti ambiti della qualità di vita che vengono a vario titolo compromessi dalle terapie [3. LdP V].

La qualità della vita legata allo stato di salute peggiora non solo dal punto dei domini funzionali ma anche nei domini psico-sociali [4 LdP IV; 5 LdP V; 6 LdP III; 7, 8 LdP V]

A seconda del tipo di terapia effettuata, tra le possibili conseguenze si hanno: disfunzione erettile, incontinenza, disturbi rettali, ginecomastia, perdita di libido, perdita dei peli corporei, mancanza/riduzione dell'eiaculazione, femminilizzazione del corpo, vampate di calore. Questi effetti influenzano negativamente diverse aree della qualità di vita, producendo fatigue, perdita di energia, insonnia, distress emotivo, angoscia e, in particolare, tendono a compromettere l'area della sessualità e del benessere relazionale.

[9, 10 LdP V; 11 LdP III; 12 LdP V; 13 LdP V; 14 LdP II; 15 LdP II; 16 LdP V; 17 LdP V; 18 LdP IV; 19 LdP V; 20 LdP V; 21 LdP V; 3 LdP V; 22 LdP V; 23 LdP V]

Irritabilità e sbalzi di umore vengono riportati come esperienza nel primo periodo post chirurgico, soprattutto in relazione alle difficoltà della convalescenza, che implica il dover gestire il catetere, la presenza di dolore e, soprattutto, lo stato almeno iniziale di totale incontinenza. Anche lo stato di dipendenza e una certa “fretta di recupero” tipicamente maschile sembrano incrementare il distress post chirurgico [24 LdP V]

Nei pazienti sottoposti a radioterapia invece il distress si presenta meno rapidamente nel post terapia, ma si sviluppa nell’arco degli anni producendo un peggioramento dell’umore, un aumento di ansia e fatigue e un generale deterioramento delle funzionalità psicologiche [25 LdP V]

Questi effetti collaterali vanno ad intaccare non solo il benessere fisico della persona, ma anche la percezione di benessere più generale e la percezione di soddisfazione nella vita dei pazienti [26 LdP V]. Infatti i pazienti generalmente riferiscono: alterazione della stima di sé, peggioramento dello stile di vita, difficoltà a ritrovare un equilibrio e a riacquistare la sensazione di controllo sulla propria vita [27 LdP V; 28, LdP V; 29. LdP V].

Deve essere sottolineato anche che uomini sottoposti a prostatectomia radicale, radioterapia e terapia antiandrogena sono a rischio depressione [30 LdP II; 31 LdP V; 32 LdP V; 33 LdP V]. In particolare, la terapia ormonale sembra colpire diverse funzioni cognitive [34 LdP II; 35 LdP III] e compromettere la vitalità della persona [36 LdP V; 37 LdP V].

Per i pazienti con malattia avanzata le maggiori problematiche derivano dal dolore e dalla fatigue che, dal punto di vista psico-emotivo, divengono “segnali di morte” [38 LdP V]

Fattore rilevante per il peso degli effetti collaterali è l’età del paziente. I cambiamenti e le limitazioni date dalla malattia e dalle cure, hanno un peso maggiore quando avvengono tra i 50 e i 65 anni, poiché implicano un passaggio violento, improvviso ed imprevedibile da una condizione di attività (fisica e lavorativa) ad una condizione di limitazione e maggior dipendenza (soprattutto a ridosso della diagnosi e della terapia). [39 LdP V]

Le problematiche sessuali e la perdita della percezione di uno specifico ruolo sociale assumono, prevedibilmente, maggior importanza nei giovani rispetto ai pazienti più anziani [40 LdP V].

L’assenza di supporto emotivo è invece una problematica trasversale all’età e probabilmente connessa sia alla difficoltà “maschile” di riconoscersi portatore di un bisogno e chiedere aiuto [41 LdP V] sia alle barriere sociali che non facilitano l’espressione dei disagi emotivi [42 LdP V]. Avere una neoplasia alla prostata sembra portare con sé lo stigma della disfunzione sessuale e la scelta del paziente è spesso il silenzio: non confida a nessuno la sua malattia, evita il confronto con altri e tende a sentire rischioso il mostrare la disfunzione sessuale, perché la sente come una propria debolezza [43 LdP V].

Per il paziente questa strategia dell’evitamento diviene anche funzionale nell’allontanare e quindi tenere in parte sotto controllo l’ansia connessa alla malattia [44 LdP V]; egli tende a produrre una sorta di isolamento affettivo, che però sembra acuire le problematiche connesse alla malattia [45 LdP V]

8.3.1. Aspetti intrapsichici

La consapevolezza di soffrire di una neoplasia prostatica intacca l'equilibrio che regge la propria identità: in particolare il Sé corporeo, il Sé sociale, l'identità sessuale vengono significativamente compromesse [26 LdP V; 27 LdP V]

È principalmente il concetto di mascolinità che viene intaccato con la malattia prostatica e il disagio psicologico del singolo paziente sarà in relazione diretta con la propria personale immagine sessuale prima e dopo la diagnosi e la terapia. [46 LdP V] La sola presenza o assenza della funzionalità erettile è di fatto una misura insufficiente per valutare la salute "sessuale del paziente [47 LdP V; 48 LdP V]. Timori inconsci o irrazionali, come la paura che l'attività sessuale possa stimolare la malattia, piuttosto che il timore che attraverso la sessualità la malattia possa essere trasmessa al partner, o più in generale, l'umore distimico facilmente connesso alla malattia del paziente, compromettono la vita sessuale del paziente [49 LdP V]

La compromissione della funzionalità erettile corrisponde alla perdita di una importante caratteristica che definisce la virilità e produce nel paziente una diminuzione del senso di sé come uomo, come maschio, come partner e una diminuzione della potenziale soddisfazione nella relazione di coppia. [50 LdP V]. L'intimità sessuale, l'interazione quotidiana con le donne, l'immaginario sessuale e la percezione della propria mascolinità vengono alterate. I pazienti riportano ansia per l'incapacità di soddisfare sessualmente il partner e se stessi, dolore per l'assenza dell'elemento sessuale caratteristico della vita di ogni giorno, angoscia per la perdita della risposta naturale alla visione di uno stimolo erotico, difficoltà a ridefinire se stessi come maschi [51 LdP V].

Particolare problematicità deriva inoltre dagli effetti della terapia ormonale che spesso spingono l'uomo, sia dal punto di vista fisiologico che psicologico, nella direzione della "femminilizzazione": presenza di vampate di calore, ginecomastia, perdita dei peli corporei, arrotondamento dei fianchi, aumento dell'emotività, perdita di aggressività e del comportamento competitivo sono tutti cambiamenti facilmente collegabili al costruito di femminilità [52 LdP V; 53 LdP IV; 54 LdP V].

Tali sintomi possono potenzialmente scontrarsi con il costruito sociale e culturale di mascolinità e andare ad intaccare l'appartenenza di genere del paziente, [55 LdP V] creando una vera e propria "interruzione" nella sua biografia [56 LdP V] e provocando, a volte, anche una sensazione di disgusto di sé e una reale confusione sessuale. [57 LdP V]

La qualità di vita connessa alla sessualità è influenzata anche dall'alterazione del desiderio sessuale provocata dai trattamenti. Gli aspetti psicologici del desiderio (emozioni, immaginazione, pensieri,...) sono connessi agli aspetti fisiologici del funzionamento sessuale e da tale connessione dipende la fase iniziale della risposta sessuale. La relazione tra desiderio sessuale e qualità di vita è moderato dal livello di funzionalità sessuale; in particolare si riscontra una relazione inversa tra desiderio e funzionalità: il permanere di un alto desiderio sessuale, accompagnato però da una bassa funzionalità organica, produce facilmente rabbia e frustrazione e quindi genera un peggioramento della qualità di vita. Al contrario quando avviene una diminuzione di desiderio accompagnata **però anche da una bassa funzionalità** organica risulta più facile per il paziente affrontare il cambiamento e avviare un processo di adattamento [58 LdP V].

Quando la mancanza di desiderio diviene però perdita di libido scompare anche l'immaginario erotico, il piacere di fantasticare viene a mancare e questo si traduce in una perdita del senso stesso di vitalità, promuovendo sentimenti depressivi di vuoto e di anestesia emotiva [55 LdP V; 59 LdP V].

L'incontinenza è l'altra problematica che spesso incide negativamente sulla qualità della vita. Questa influenza in modo invasivo la quotidianità della persona. Diventa problematica la scelta degli abiti da indossare, c'è il timore che gli altri si accorgano dell'incontinenza, c'è la paura di emanare cattivo odore, c'è vergogna ed imbarazzo nell'acquisto di pannoloni e nell'utilizzo dei bagni pubblici e la vicinanza costante di una toilette diventa una necessità. In questo modo la qualità e il tipo di attività sociali svolte dalla persona si modifica e si deteriora, contribuendo ad abbassare il senso di controllo di sé, il livello di autonomia e di autostima [59 LdP V; 26 LdP V].

8.3.2. Aspetti di coppia

Dato il carattere intensamente "relazionale" dei disturbi che accompagnano la neoplasia prostatica è frequente che l'equilibrio della coppia venga messo a rischio [60 LdP V; 61 LdP V; 62 LdP V] e che, anche quando il trattamento medico vada a buon fine, la relazione di coppia possa risultare molto [63 LdP V]. La condizione di malattia spesso rende necessaria una re-distribuzione dei compiti familiari, frequentemente implica una perdita delle attività comuni e a volte provoca una inversione dei ruoli di accadimento spesso consolidati negli anni [50 LdP V].

La malattia del compagno provoca nel partner, che spesso è il principale riferimento e sostegno del paziente, uno specifico distress emotivo [60 LdP V; 64 LdP V]

Le coppie però sembrano parlare poco delle loro emozioni, paure o preoccupazioni. Il reciproco tentativo di protezione dal pensiero della malattia e dallo scontro con i limiti che essa impone, crea frequentemente silenzio e isolamento tra i membri della coppia [45 LdP IV, 65 LdP V]. La mancanza di comunicazione a sua volta può divenire elemento sfavorente un buon adattamento alla malattia. Al contrario, essere parte di una forte, positiva e aperta relazione di coppia può aiutare paziente e partner a contrastare lo stress della malattia [63 LdP V; 66 LdP V]

Per quanto riguarda l'area della sessualità a lungo termine, a distanza di anni dal trattamento e anche in condizioni di benessere fisico, le problematiche sessuali, le conseguenti difficoltà relazionali e la perdita di autostima da parte del paziente sono le difficoltà che più a lungo incidono sul benessere psicologico del paziente e della coppia [67 LdP V; 68 LdP V].

La difficoltà da parte del paziente di accettare i propri cambiamenti, i propri limiti e a viverli anche in una dimensione di coppia, spesso suscita insicurezza di sé come "partner" adeguato, che può tradursi in esplicita gelosia, sentimenti e pensieri di tradimento che possono portare anche alla rottura della coppia [65 LdP V]. Da parte del partner invece spesso è la perdita di libido e di desiderio la conseguenza più difficile da accettare. Per il partner è difficile comprendere questa sorta di anestesia emotiva del compagno e spesso la vive come disinteresse, come perdita di affettività o, comunque, come segnale di esclusione, che va a peggiorare il clima di coppia [55 LdP V].

8.3.3. Sintesi

Gli effetti collaterali delle terapie influenzano negativamente diverse aree della qualità di vita del paziente, producendo fatigue, perdita di energia, distress emotivo, ansiosità e in particolare compromettono l'area della sessualità e del benessere relazionale	II
I trattamenti medico specialistici della malattia prostatica intaccano l'equilibrio della propria identità, producendo alterazione del Sé corporeo, alterazione del Sé sociale, alterazione e dell'identità sessuale	III
Gli ambiti della vita sessuale che più vengono colpiti sono la qualità dell'intimità sessuale, l'interazione quotidiana con le donne, l'immaginario sessuale e la percezione della propria mascolinità	✓
La patologia prostatica e le sue terapie mettono in discussione l'equilibrio della coppia.	✓

8.3.4. Bibliografia

- 1) Wei JT, Dunn RL, Sandler HM, McLaughlin PW, Montie JE, Litwin MS, Nyquist L, Sanda MG. Comprehensive comparison of health-related quality of life after contemporary therapies for localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Jan 15;20(2):557-66.
- 2) Lee WR, Hall MC, McQuellon RP, Case LD, McCullough DL. A prospective quality-of-life study in men with clinically localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001 Nov 1;51(3):614-23.
- 3) Litwin MS, Lubeck DP, Spitalny GM, Henning JM, Carroll PR. "Mental health in men treated for early stage prostate carcinoma: a posttreatment, longitudinal quality of life analysis from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor." *Cancer.* 2002 Jul 1;95(1):54-60.
- 4) Newton FJ, Burney S, Millar JL, Frydenberg M, Ng KT. Disease-specific quality of life among patients with localized prostate cancer: an Australian perspective. *BJU Int.* 2006 Jun;97(6):1179-83.
- 5) Eton DT, Lepore SJ. "Prostate cancer and health-related quality of life: a review of the literature." *Psychooncology.* 2002 Jul-Aug;11(4):307-26.
- 6) Namiki S, Saito S, Tochigi T, Kuwahara M, Ioritani N, Yoshimura K, Terai A, Koinuma N, Arai Y."Impact of hormonal therapy prior to radical prostatectomy on the recovery of quality of life". *Int J Urol.* 2005 Feb;12(2):173-81
- 7) Lee WR, McQuellon RP, McCullough DL. A prospective analysis of patient-reported quality of life after prostate brachytherapy. *Semin Urol Oncol.* 2000 May;18(2):147-51.
- 8) Willener R, Hantikainen V. Individual quality of life following radical prostatectomy in men with prostate cancer. *Urol Nurs.* 2005 Apr;25(2):88-90, 95-100.
- 9) Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A, McClerran D, Albertsen PC, Deapen D, Gilliland

- F, Hoffman R, Stephenson RA, Potosky AL, Stanford JL. "General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? Results from the prostate cancer outcomes study." *J Clin Oncol*. 2003 Mar 15;21(6):1147-54.
- 10) Potosky B L., W.W. Davis, R.M. Hoffman, J.L. Stanford, R. A. Stephenson, D. F. Penson, L. C. Harlan "Five-Year Outcomes After Prostatectomy or Radiotherapy for Prostate Cancer: The Prostate Cancer Outcomes" *J Natl Cancer Inst*. 2004 Sep 15;96[18]:1358-67.
 - 11) Monga U, Kerrigan AJ, Thornby J, Monga TN, Zimmermann KP. "Longitudinal study of quality of life in patients with localized prostate cancer undergoing radiotherapy. *J Rehabil Res Dev*. 2005 May-Jun;42(3):391-9.
 - 12) Lubeck D., G.D.Grossfeld, P.R.Carroll "The effect of Androgen Deprivation Therapy on Health-Related Quality of Life in Men with Prostate Cancer" *Urology* 2001; 54:94-100
 - 13) Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, Albertsen PC, Stanford JL, Hamilton AS, Gilliland FD, Eley JW, Stephenson RA, Hoffman RM. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol*. 2001 Sep 1;19[17]:3750-7.
 - 14) Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Gardiner RA. "Coping and health-related quality of life in men with prostate cancer randomly assigned to hormonal medication or close monitoring." *Psychooncology*. 2002 Sep-Oct;11(5):401-14.
 - 15) Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Quality of life compared during pharmacological treatments and clinical monitoring for non-localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *BJU Int*. 2004 May;93(7):975-9.
 - 16) Savard J, Simard S, Hervouet S, Ivers H, Lacombe L, Fradet Y. Insomnia in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer. *Psychooncology*. 2005 Feb;14(2):147-56.
 - 17) Speight JL, Elkin EP, Pasta DJ, Silva S, Lubeck DP, Carroll PR, Litwin MS. Longitudinal assessment of changes in sexual function and bother in patients treated with external beam radiotherapy or brachytherapy, with and without neoadjuvant androgen ablation: data from CaPSURE. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Nov 15;60(4):1066-75.
 - 18) Deliveliotis C, Liakouras C, Delis A, Skolarikos A, Varkarakis J, Protogerou V. Prostate operations: long-term effects on sexual and urinary function and quality of life. Comparison with an age-matched control population. *Urol Res*. 2004 Aug;32(4):283-9. Epub 2004 Mar 31.
 - 19) Stone P, Richards M, A'Hern R, Hardy J. Fatigue in patients with cancers of the breast or prostate undergoing radical radiotherapy. *J Pain Symptom Manage*. 2001 Dec;22(6):1007-15.
 - 20) Soderdahl DW, Davis JW, Schellhammer PF, Given RW, Lynch DF, Shaves M, Burke BL, Fabrizio MD. Prospective longitudinal comparative study of health-related quality of life in patients undergoing invasive treatments for localized prostate cancer. *J Endourol*. 2005 Apr;19(3):318-26.
 - 21) Truong PT, Berthelet E, Lee JC, Petersen R, Lim JT, Gaul CA, Pai H, Blood P, Ludgate CM. Prospective evaluation of the prevalence and severity of fatigue in patients with prostate cancer undergoing radical external beam radiotherapy and neoadjuvant hormone therapy. *Can J Urol*. 2006 Jun;13(3):3139-46.

- 22) Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, Albertsen PC, Stephenson RA, Hoffman RM, Eley JW, Harlan LC, Potosky AL. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol.* 2001 May 1;19(9):2517-26.
- 23) Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH. Health-related quality-of-life effects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2001 Mar 15;19(6):1619-28.
- 24) Phillips C, Gray RE, Fitch MI, Labrecque M, Fergus K, Klotz L. Early postsurgery experience of prostate cancer patients and spouses. *Cancer Pract.* 2000 Jul-Aug;8(4):165-71.
- 25) Hervouet S, Savard J, Simard S, Ivers H, Laverdiere J, Vigneault E, Fradet Y, Lacombe L. "Psychological functioning associated with prostate cancer: cross-sectional comparison of patients treated with radiotherapy, brachytherapy, or surgery." *J Pain Symptom Manage.* 2005 Nov;30(5) : 474-84.
- 26) Weber. B. A., Sherwill-Navarro P. "Psychosocial consequences of prostate cancer: 30 years of research" *Geriatric Nursing*, 2005, vol 26, n.3 :166-75.
- 27) Hedestig O., P-O.Sadman, R.Tomic, A.Widmark Living after radical prostatectomy for localized prostate cancer: a qualitative analysis of patient narratives *Acta Oncologica*, 2005; 44:679-686.
- 28) Hedestig O, Sandman PO, Tomic R, Widmark A. Living after external beam radiotherapy of localized prostate cancer: a qualitative analysis of patient narratives. *Cancer Nurs.* 2005 Jul-Aug;28(4):310-7.
- 29) Jakobsson L, Hallberg IR, Loven L. "Experiences of micturition problems, indwelling catheter treatment and sexual life consequences in men with prostate cancer." *J Adv Nurs.* 2000 Jan; 31(1):59-67.
- 30) Weber BA, Robets BL, Resnick MI et al . The effect of dyadic intervention on self efficacy, social support, and depression in men with prostate cancer , *Psychooncology* 2004; 13: 47-60.
- 31) KurtzME, KurtzJC, Stommel M, Given C, Given B, Physical function and depression among oLdPr person with cancer *Cancer Practice* 2001, vol 9 n. 1 : 11-18
- 32) Pirl wf, Siegel GI, Goode MJ, Smith MR Depression in men receing androgen deprivation therapy for prostate cancer : a pilot study. *Psychoncology* 2002; 11: 518-23.
- 33) Almeida OP, Waterreus A, Spry N, Flicker L, Martins RN. "One year follow-up study of the association between chemical castration, sex hormones, beta-amyloid, memory and depression in men." *Psychoneuroendocrinology.* 2004 Sep;29(8):1071-81.
- 34) Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, Swanson CE, Watson RB, Gardiner RA. Altered cognitive function in men treated for prostata cancer with luteinizing hormone -releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int.* 2002 ;90:427-432.
- 35) Jenkins VA, Bloomfield DJ, Shilling VM, Edginton TL. Does neoadjuvant hormone therapy for early prostate cancer affect cognition? Results from a pilot study. *BJU Int.* 2005 Jul;96(1):48-53.
- 36) Fowler FJ Jr, McNaughton Collins M, Walker Corkery E, Elliott DB, Barry MJ. "The impact of androgen deprivation on quality of life after radical prostatectomy for prostate carcinoma. " *Cancer.* 2002 Jul 15;95(2):287-95

- 37) van Andel G, Kurth KH. The impact of androgen deprivation therapy on health related quality of life in asymptomatic men with lymph node positive prostate cancer. *Eur Urol*. 2003 Aug;44(2):209-14.
- 38) Lindqvist O, Widmark A, Rasmussen BH. Reclaiming wellness--living with bodily problems, as narrated by men with advanced prostate cancer. *Cancer Nurs*. 2006 Jul-Aug;29(4):327-37.
- 39) Harden J. "Developmental life stage and couples' experiences with prostate cancer: a review of the literature." *Cancer Nurs*. 2005 Mar-Apr;28(2):85-98. Review.
- 40) Lintz K, Moynihan C, Steginga S, Norman A, Eeles R, Huddart R, Dearnaley D, Watson M. Prostate cancer patients' support and psychological care needs: Survey from a non-surgical oncology clinic. *Psychooncology*. 2003 Dec;12(8):769-83.
- 41) Courtney WH „Construction of masculinity and their influence on men's well being: a theory of gender and health“, *Social Science and Medicine* 2000, n. 50: 1385-1401
- 42) Zakowski SG, Harris C, Krueger N, Laubmeier KK, Garrett S, Flanigan R, Johnson P. Social barriers to emotional expression and their relations to distress in male and female cancer patients. *Br J Health Psychol*. 2003 Sep;8(Pt 3):271-86.
- 43) Wall D, Kristjanson L. "Men, culture and hegemonic masculinity: understanding the experience of prostate cancer." *Nurs Inq*. 2005 Jun;12(2):87-97. Review.
- 44) Gray RE, Fitch M, Phillips C, Labrecque M, Fergus K. "To tell or not to tell: patterns of disclosure among men with prostate cancer." *Psychooncology*. 2000 Jul-Aug;9(4):273-82.
- 45) Helgason AR, Dickman PW, Adolfsson J, Steineck G. "Emotional isolation: prevalence and the effect on well-being among 50-80-year-old prostate cancer patients." *Scand J Urol Nephrol*. 2001 Apr;35(2):97-101.
- 46) Kelly D. Male sexuality in theory and practice. *Nurs Clin North Am*. 2004 Jun;39(2):341-56.
- 47) Cooperberg MR, Koppie TM, Lubeck DP, Ye J, Grossfeld GD, Mehta SS, Carroll PR; CaPSURE. How potent is potent? Evaluation of sexual function and bother in men who report potency after treatment for prostate cancer: data from CaPSURE. *Urology*. 2003 Jan; 61(1): 190-6;
- 48) Incrocci L, Slob AK, Levendag PC. Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002 Mar 1;52(3):681-93. Review.
- 49) Fitzpatrick JM, Kirby RS, Krane RJ, Adolfsson J, Newling DW, Goldstein I. "Sexual dysfunction associated with the management of prostate cancer". *Eur Urol*. 1998;33(6):513-22.
- 50) Navon LA., Morag A "Advanced prostate cancer patients' relationships with their spouses following hormonal therapy *European Journal of oncology Nursing* [2003], 7 [2]: 73-80.
- 51) Bokhour A B.G., J.A.Clark, T.S.Inul, R.A.Sillman, J.A.Talcott ,Sexuality after treatment for early prostate cancer, exploring the meanings of "erectile dysfunction" *J Gen Intern Med* 2001; 16: 649-655
- 52) Higano C. „Side effects of androgen deprivation therapy: monitoring and minimizing toxicity“ *Urology*2003; 61: 32-38.
- 53) Nishimura K, Yamaguchi Y, Yamanaka M, Ichikawa Y, Nagano S. Climacteric-like disorders in prostate cancer patients treated with LHRH agonists. *Arch Androl*. 2005 Jan-Feb;51(1):41-8.

- 54) Engstrom C. Hot flash experience in men with prostate cancer: a concept analysis. *Oncol Nurs Forum*. 2005 Sep 1;32(5):1043-8. Review.
- 55) Gray RE, Richard J, Wassersug, Christina Sinding, Angela M.Barbara, Christine Trosztmer MA, Neil Fleshner “The experiences of men receiving androgen deprivation treatment for prostate cancer: a qualitative study” *The Canadian Journal of Urology*. 2005; 12[4]:1918-1926.
- 56) Navon AL, Morag A. “Liminality as biographical disruption: unclassifiability following hormonal therapy for advanced prostate cancer. “*Soc Sci Med*. 2004 Jun;58(11):2337-47.
- 57) Navon A.L., Morag A. “Advanced prostate cancer patients’ ways of coping with the hormonal therapy’s effect on body, sexuality, and spousal ties, *Qualitative Health Research*, vol.13 n.10, December 2003.
- 58) Dahn J. R., F.J.Penedo, J.S.Gonzalez, M.Esquiabro,, M.H.Antoni, B.A.Roos, N. Schneiderman “Sexual functioning and quality of life after prostate cancer treatment: considering sexual desire” *Urology* 2004; 63: 273-277.
- 59) Clark JA, Bokhour BG, Inui TS, Silliman RA, Talcott JA. “Measuring patients’ perceptions of the outcomes of treatment for early prostate cancer.”*Med Care*. 2003 Aug;41(8):923-36.
- 60) Soloway C. T., M. S. Soloway, S.S. Kim, B.R. Kava “Sexual, Psychological And Dyadic Qualities Of The Prostate Cancer ‘Couple’” *BJ Int*, 2 0 0 5, 9 5: 7 8 0 – 7 8 5
- 61) Harden J, Schafenacker A, Northouse L, Mood D, Smith D, Pienta K, Hussain M, Baranowski K. Couples’ experiences with prostate cancer: focus group research. *Oncol Nurs Forum*. 2002 May;29(4):701-9.
- 62) Sanders S, Pedro LW, Bantum EO, Galbraith ME. Couples surviving prostate cancer: Long-term intimacy needs and concerns following treatment. *Clin J Oncol Nurs*. 2006 Aug;10(4):503-8.
- 63) Galbraith ME, Arechiga A, Ramirez J, Pedro LW. “Prostate cancer survivors’ and partners’ self-reports of health-related quality of life, treatment symptoms, and marital satisfaction 2.5-5.5 years after treatment.” *Oncol Nurs Forum*. 2005 Mar 5;32(2):E30-41.
- 64) Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS. Psychological distress in spouses of men treated for early-stage prostate carcinoma. *Cancer*. 2005 Jun 1;103(11):2412-8.
- 65) Boehmer U., J.A. Clark Communication about prostate cancer between men and their wives *J Fam Pract* 2001; 50:226-231.
- 66) Bantia R, Malcarne VL, Varni JW, Ko CM, Sadler GR, Greenbergs HL. The effects of dyadic strength and coping styles on psychological distress in couples faced with prostate cancer. *J Behav Med*. 2003 Feb;26(1):31-52.
- 67) Cliff AM, MacDonagh RP. Psychosocial morbidity in prostate cancer: II. A comparison of patients and partners. *BJU Int*. 2000 Nov;86(7):834-9.]
- 68) A.C. Wootten, S. Burney, F.Foroudi, M. Frydenberg, G.Coleman, K.T. Ng. “Psychological adjustment of survivor of localised prostate cancer: investigating the role of dyadic adjustment, cognitive appraisal and coping style” *Psycho-Oncology* 2007, 16: 994-1002

8.4. strumenti di rilevazione delle comorbidità psichiche

8.4.1. Premessa

Dall'analisi della letteratura relativa agli strumenti di rilevazione delle comorbidità psichiche emerge un quadro generalmente molto complesso, specie perché riferito alle tante pratiche psicometriche e ai relativi strumenti presenti in differenti paesi del mondo.

8.4.2. Strumenti di rilevazione delle comorbidità psichiche

Noi ci siamo concentrati solo sulla letteratura internazionale riguardante gli strumenti di rilevazione delle comorbidità psichiche validati e dedicati al paziente italiano con neoplasia prostatica. Gli strumenti individuati sono:

- A) FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) [1 LdP III]. È un questionario che misura la qualità della vita. È presente anche in una versione specifica adattata al paziente italiano con neoplasia prostatica ed è uno strumento validato ed attendibile [2 LdP III; 3LdP III; 4 LdP III]. Può essere utilizzato sia prima che dopo i trattamenti per la cura della neoplasia prostatica.
- B) EORTC-QLQ C30+ PR 25 (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Version 3.0+Prostate 25*) [5 LdP II]. È un questionario che misura la qualità della vita. È adattato al paziente italiano con neoplasia prostatica, in quanto esiste una versione ufficiale tradotta; è molto utilizzato, ma ancora non è stato completato uno studio di validazione per la popolazione italiana [6 LdP V; 7 LdP V]. Può essere utilizzato sia prima che dopo i trattamenti per la cura della neoplasia prostatica.
- C) UCLA-PCI (*University of California-Los Angeles Prostate Cancer Index*) [8 LdP III; 9 LdP III]. È un questionario di valutazione della qualità della vita, validato ed attendibile per pazienti italiani malati di neoplasia prostatica, trattati con chirurgia o radioterapia [10 LdP III].
- D) BSP-PC (*Bononian Satisfaction Profile-Prostate Cancer*) [11 LdP III]. È un questionario che valuta la qualità della vita ed è dedicato al paziente italiano con neoplasia prostatica. È stato inventato e sviluppato in Italia ed è validato ed attendibile.

8.4.3. Sintesi

Esistono strumenti diagnostici specifici per la rilevazione della QoL nel paziente con neoplasia prostatica

II

8.4.4. Bibliografia

- 1) Cella, D.F., Tulsky, D.S., Gray, G., Sarafian, B., Lloyd, S., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S.B., Winicour, P., Brannon, J., Eckberg, K., Purl, S., Blendowski, C., Goodman, M., Barnicle, M., Stewart, I., McHale, M., Bonomi, P., Kaplan, E., Taylor, S., Thomas, C., & Harris, J.. The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology*, 1993;11(3), 570-579.
- 2) Esper, P., Pienta, K., & Cella, D. Development of a new instrument for measuring quality of life in patients undergoing therapy for prostate cancer. *Proceedings of the Association for the Advancement of Cancer Research 1995 Meeting*.
- 3) Esper, P., Mo, F., Chodak, G., Sinner, M., Cella, D., & Pienta, K.J. (1997). Measuring Quality of life in men with prostate cancer using the Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate (FACT-P) instrument. *Urology*, 1997, Dec;50(6), 920-8.
- 4) Bonomi E., Cella D.F., Hahn E.A., Bjorda K., Sperner-Unterweger B., Gangeri L., Bergman B., Willems-Groot J., Hanquet P., Zittoun R. Multilingual translation of the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) quality of life measurement system *Quality of Life Research*; 1996(5)3, 309-320.
- 5) Fayers PM, Weeden S, Curran D, on behalf of the EORTC Quality of Life Study Group. *EORTC QLQ-C30 Reference Values*. Brussels: EORTC, 1998.
- 6) Borghede G, Sullivan M. Measurement of quality of life in localized prostatic cancer patients treated with radiotherapy. Development of a prostate cancer-specific module supplementing the EORTC QLQ-C30. *Qual Life Res* 1996; 5: 212-22.
- 7) da-Silva FC, Fossa SD, Aaronson NK, et al. The quality of life of patients with newly diagnosed M1 prostate cancer: experience with EORTC clinical trial 30853. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 72-7
- 8) Litwin MS, Hays RD, Fink A, Ganz PA, Leake B, Brook RH. The UCLA Prostate Cancer Index: development, reliability, and validity of a health-related quality of life measure. *Med Care*. 1998 Jul;36(7):1002-12.
- 9) Descazeaud A, Zerbib M, Hofer MD, Chaskalovic J, Debré B, Peyromaure M. Evolution of health-related quality of life two to seven years after retropubic radical prostatectomy: evaluation by UCLA prostate cancer index. *World J Urol*. 2005 Sep;23(4):257-62. Epub 2005 Sep 1.
- 10) Gacci M, Livi L, Paiar F, Detti B, Litwin MS, Bartoletti R, Giubilei G, Cai T, Mariani M, Carini M. Quality of life after radical treatment of prostate cancer: validation of the Italian version of the University of California-Los Angeles Prostate Cancer Index. *Urology*. 2005 Aug;66(2):338-43.
- 11) Bertaccini A, Ceccarelli R, Urbinati M, Galassi P, Vitullo G, De Stefano R, Botteggi B, Marchiori D, Martorana G. BSP-PC (Bononian Satisfaction Profile--Prostate Cancer): development and validation of a "disease-specific" questionnaire for the evaluation of health-related quality of life in patients with prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl*. 2003 Dec;75(4):187-94.

8.5. Trattamenti psicologici finalizzati ad affrontare le comorbidity psichiche correlate alla diagnosi oncologica

ed ai relativi trattamenti medico-specialistici

8.5.1. Premessa

Tutte le possibili forme di supporto psicosociale per i pazienti descritte in letteratura indicano la necessità di migliorare la modalità con la quale vengono fornite informazioni al paziente.

Una informazione sentita come insufficiente o inadeguata dal paziente (o dal partner o dai familiari) contribuisce ad aumentare lo shock alla diagnosi, rende più complessa la presa di decisione terapeutica ed ostacola l'adattamento post trattamenti [1 LdP V; 2 LdP V].

Al contrario il paziente che riceve un buon supporto informativo può limitare lo stress e l'ansia che hanno a che fare con la malattia neoplastica [3 LdP V]. Per il partner essere coinvolto negli aspetti informativi può essere utile per prepararsi al ruolo di sostegno e supporto [4 LdP V].

Gli ambiti nei quali la letteratura evidenzia le maggiori carenze informative sono:

le terapie mediche possibili, i relativi effetti collaterali e le possibilità riabilitative, le problematiche riguardanti la recidiva, la specificità delle problematiche sessuali connesse alla malattia e ai trattamenti [5 LdP V; 6 LdP V; 7 LdP V; 8 LdP V; 9 LdP V; 10 LdP V; 11 LdP V; 12 LdP V].

8.5.2. Counseling psicologico

La presenza di un buon supporto sociale, un alto senso di autoefficacia (*per self-efficacy si intende la convinzione nelle proprie capacità di organizzare e realizzare il corso di azioni necessario a gestire adeguatamente le situazioni. Per ulteriori approfondimenti si veda: Bandura, A. (1997), Autoefficacia: teoria e applicazioni. Tr. it. Erikson, Trento, 2000*) e una buona autostima sono tutte caratteristiche predittive di un buon adattamento alla malattia e una buona qualità di vita [13 LdP V; 14 LdP V; 15 LdP V]. Lo sviluppo di queste caratteristiche e l'insegnamento di tecniche funzionali di gestione dello stress diviene l'obiettivo principale dei diversi interventi di counseling psicologico rivolti al paziente e al partner [16 LdP V; 17 LdP II].

Gli interventi di supporto psicologico post terapia oncologica, costruiti con una parte informativa comprensiva di più tematiche quali la reazione alla diagnosi, le

difficoltà comunicative, i trattamenti terapeutici, il problem solving (*termine che indica l'insieme dei processi utili ad analizzare, affrontare e risolvere positivamente situazioni problematiche*), dimostrano la loro utilità sia per il paziente che per il partner, in quanto permettono la comprensione e la ristrutturazione in positivo dell'esperienza di malattia, riducono l'ansia e il senso di incertezza; facilitano lo sviluppo di stili di adattamento alla malattia e stili di comunicazione di coppia più funzionali [18 LdP II; 19 LdP III; 20 LdP III].

La strutturazione più funzionale sembra essere quella ritagliata sui bisogni del singolo paziente, purché preveda il coinvolgimento anche del partner [21 LdP II].

Interventi telefonici, telematici o predefiniti pacchetti educativi organizzati al fine di dare informazioni, rinforzare lo stato emotivo dei pazienti, attivare risorse e aiutare a gestire i sintomi, hanno ugualmente un buon effetto nel sostenere i pazienti ad affrontare l'incertezza e la preoccupazione date dall'esperienza di malattia ed aumentano la soddisfazione del paziente alle cure ricevute [22 LdP V; 23 LdP II; 24 LdP V; 25 LdP II].

8.5.3. Gruppi di supporto

I gruppi di supporto hanno lo scopo di migliorare la qualità di vita dei pazienti e prevenire lo sviluppo di problemi psicosociali. La loro principale funzione è quella di permettere l'incontro tra persone che hanno condiviso la stessa problematica, normalizzando così l'esperienza cancro, diminuendo la sensazione di isolamento, facilitando lo scambio di informazioni e promuovendo una visione più ottimistica del futuro e dell'esperienza di malattia. [26 LdP V] La strutturazione degli incontri di gruppo con un momento dedicato alla discussione e allo scambio di informazioni tra i partecipanti e un momento dedicato a esercizi psico-corporei (es: rilassamento, fisioterapia e meditazione) condotti da un operatore, sembrano utili sia per migliorare le conoscenze dei pazienti relative a malattia, salute, funzioni fisiche, sia per migliorare la loro stabilità emotiva e la loro capacità di affrontare le limitazioni date dalla malattia e dalle differenti cure. [27 LdP II; 28 LdP V]

Va notato tuttavia che la partecipazione a questi gruppi non è in generale molto alta [29 LdP V] e comunque è favorita quando i gruppi centrano il loro intervento su un aspetto informativo [30 LdP V].

Per coloro che frequentano i gruppi risultano comunque essere molto utili: i partecipanti riportano soddisfazione e presentano anche meno sintomatologia somatica. Il senso di auto-efficacia aumenta e gli aspetti più depressivi sono arginati e trovano conforto in interventi che prevedono il confronto con chi è già passato da una situazione simile [31 LdP V; 32 LdP V]. Tale conforto può essere offerto anche in un rapporto uno a uno (paziente nuovo - paziente "esperto") per i pazienti che si sentono imbarazzati dal contesto gruppeale, per esempio nella condivisione delle problematiche relative alla sessualità o all'incontinenza urinaria [33 LdP II].

8.5.4. Riabilitazione sessuale

La riabilitazione della funzione sessuale è parte essenziale della cura del paziente con neoplasia alla prostata. Stimolare e permettere la discussione di queste problematiche

anche quando il paziente non le esplicita per primo e incoraggiare pazienti e partners ad occuparsi di questi aspetti aiutandoli ad affrontare il possibile imbarazzo è compito specifico dei curanti. [34 LdP V] L'identificazione di sé con una determinata concezione di virilità e ruolo maschile forte, autosufficiente, non emotivo, controllato può infatti ostacolare la richiesta diretta d'aiuto da parte del paziente; [35 LdP V; 36 LdP V; 37 LdP V]; ma se al paziente viene offerta la possibilità di esprimersi all'interno di un contesto professionale adeguato spesso egli esplicita e cerca di affrontare le proprie difficoltà [38 LdP V].

La riabilitazione più idonea sembra essere costituita da un approccio integrato tra assistenza psicologica e trattamento medico [39 LdP V, 40 LdP V]. Il trattamento medico si occupa direttamente del possibile recupero della funzionalità fisica del paziente e l'approccio psicologico interviene sulla perdita di libido legata ai disturbi dell'umore e sulle difficoltà del paziente derivanti dalla modifica della percezione della propria immagine corporea e dalla perdita di autostima [41 LdP V].

Il valore che il paziente dà alla propria sessualità e la motivazione a mantenere una sessualità attiva sono fattori che influenzano positivamente la riabilitazione sessuale rispetto a variabili quali età o fattori medici [42 LdP V].

Va sottolineato che quando esiste una relazione di coppia stabile il coinvolgimento del partner appare determinante affinché la riabilitazione (anche farmacologia) ottenga buoni risultati [43 LdP V; 44 LdP V].

Il desiderio dei pazienti in merito ai trattamenti medici che ristabiliscono l'erezione dopo trattamenti somministrati per la neoplasia prostatica è che questi siano in grado di procurare una valida erezione, aumentino il piacere sessuale e la soddisfazione del partner, senza essere particolarmente invasivi. Ma la frustrazione di tali desideri, la difficoltà ad accettare i cambiamenti della routine sessuale e la perdita di spontaneità, che anche i trattamenti sostitutivi comportano, possono indurre i pazienti a sospendere i trattamenti medici. Il counselling sessuale può invece aiutare la coppia a crearsi delle aspettative realistiche e facilitare così l'aderenza all' utilizzo di questi trattamenti. [45 LdP V; 46 LdP V]

8.5.5. Sintesi

Una limitata informazione aumenta nel paziente lo shock della diagnosi, rende più complessa la presa di decisione terapeutica ed ostacola l'adattamento post trattamenti medici	✓
I trattamenti psico-sociali disponibili per i pazienti con cancro alla prostata hanno lo scopo di migliorare e aumentare le informazioni in possesso dei pazienti, stimolare le strategie funzionali di adattamento alla malattia, migliorare la qualità di vita e prevenire i problemi psico emotivi e relazionali. Tra questi, i più diffusi sono gli interventi a stampo educativo e i gruppi di supporto	II
Aspetto specifico della cura del paziente con cancro alla prostata è la riabilitazione della funzione sessuale	IV

E' possibile che vi sia imbarazzo da parte del paziente o del partner ad affrontare le tematiche sessuali; questa situazione può essere superata stimolando la discussione da parte del medico curante	V
La riabilitazione sessuale più efficace è costituita da un approccio integrato di assistenza psicologica e trattamento medico, che facilita l'aderenza al trattamento farmacologico, aumenta la stima di sé del paziente e la soddisfazione della coppia	II
Quando c'è una relazione stabile il coinvolgimento del partner appare necessario perché la riabilitazione (anche farmacologia) vada a buon fine	III

8.5.6. Bibliografia

- 1) Docherty A., P.D.C.Brothwell, M.Symons "The impact of inadequate knowledge on patient and spouse experience of prostate cancer" *Cancer Nursing* 2007, Vol.30, N. 1: 58-63.
- 2) Moore KN, Estey A. "The early post-operative concerns of men after radical prostatectomy. *J Adv Nurs.* 1999 May;29(5):1121-9.
- 3) Lintz K, Moynihan C, Steginga S, Norman A, Eeles R, Huddart R, Dearnaley D, Watson M. Prostate cancer patients' support and psychological care needs: Survey from a non-surgical oncology clinic. *Psychooncology.* 2003 Dec;12(8):769-83
- 4) Galbraith ME, Arechiga A, Ramirez J, Pedro LW. "Prostate cancer survivors' and partners' self-reports of health-related quality of life, treatment symptoms, and marital satisfaction 2.5-5.5 years after treatment." *Oncol Nurs Forum.* 2005 Mar 5;32(2):E30-41.
- 5) Boberg EW, Gustafson DH, Hawkins RP, Offord KP, Koch C, Wen KY, Kreutz K, Salner A. Assessing the unmet information, support and care delivery needs of men with prostate cancer. *Patient Educ Couns.* 2003 Mar;49(3):233-42.
- 6) Steginga SK, Occhipinti S, Dunn J, Gardiner RA, Heathcote P, Yaxley J. "The supportive care needs of men with prostate cancer (2000)." *Psychooncology.* 2001 Jan-Feb;10(1):66-75.
- 7) Davison BJ, Moore KN, MacMilla H, Bisailon A, Wiens K "Patient evaluation of a discharge program following a radical prostatectomy" *Urologic Nursing* 2004, 24 (6): 483-489.
- 8) Dale J, Jatsch W, Hughes N, Pearce A, Meystre C. Information needs and prostate cancer: the development of a systematic means of identification. *BJU Int.* 2004 Jul;94(1):63-9.
- 9) Burt J, Caelli K, Moore K, Anderson M. Radical prostatectomy: men's experiences and postoperative needs. *J Clin Nurs.* 2005 Aug;14(7):883-90.
- 10) Anderson PJ, Dowell CJ, Fairbrother G, Louey MA. Prostate disease patients: planning services to meet their coping needs. *Urol Nurs.* 1998 Sep;18(3):195-7.
- 11) Shapiro PJ, Coyne JC, Kruus LK, Palmer SC, Vaughn DJ, Malkowicz SB. Interest in services among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. *Psychooncology.* 2004 Aug;13(8):512-25.
- 12) Pinnock CB, Dadds L, Marshall VR, Roxby D. Bladder mucosal cell abnormalities

- and symptomatic outcome after transurethral resection of the prostate. *Urology*. 1999 Nov;54(5):834-8.
- 13) Eton DT, Lepore SJ, Helgeson VS. Early quality of life in patients with localized prostate carcinoma: an examination of treatment-related, demographic, and psychosocial factors *Cancer*. 2001 Sep 15;92(6):1451-9.
 - 14) Roberts KJ, Lepore SJ, Helgeson V. Social-cognitive correlates of adjustment to prostate cancer. *Psychooncology*. 2006 Mar;15(3):183-92.
 - 15) Campbell LC, Keefe FJ, McKee DC, Edwards CL, Herman SH, Johnson LdP, Colvin OM, McBride CM, Donattuci CF. Prostate cancer in African Americans: relationship of patient and partner self-efficacy to quality of life. *J Pain Symptom Manage*. 2004 Nov;28(5):433-44.
 - 16) Penedo FJ, Dahn JR, Molton I, Gonzalez JS, Kinsinger D, Roos BA, Carver CS, Schneiderman N, Antoni MH. "Cognitive-behavioral stress management improves stress-management skills and quality of life in men recovering from treatment of prostate carcinoma." *Cancer*. 2004 Jan 1;100(1):192-200
 - 17) Penedo FJ, Molton I, Dahn JR, Shen BJ, Kinsinger D, Traeger L, Siegel S, Schneiderman N, Antoni M. A randomized clinical trial of group-based cognitive-behavioral stress management in localized prostate cancer: development of stress management skills improves quality of life and benefit finding. *Ann Behav Med*. 2006 Jun;31(3):261-70.
 - 18) Manne S, Babb J, Pinover W, Horvitz E, Ebbert J. Psychoeducational group intervention for wives of men with prostate cancer. *Psychooncology*. 2004 Jan;13(1):37-46.
 - 19) Bailey DE, Mishel MH, Belyea M, Stewart JL, Mohler J. Uncertainty intervention for watchful waiting in prostate cancer. *Cancer Nurs*. 2004 Sep-Oct;27(5):339-46.
 - 20) Ko CM, Malcarne VL, Varni JW, Roesch SC, Banthia R, Greenbergs HL, Sadler GR. Problem-solving and distress in prostate cancer patients and their spousal caregivers. *Support Care Cancer*. 2005 Jun;13(6):367-74. Epub 2005 Jan 19.
 - 21) Giesler R.B, B.Given, C.W. Given, S. Rawl, P. Monahan, D.Burns, Faouzi Azzouz, K. M. Reuille, S. Weinrich, M.Koch, V. Champion "Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma" *cancer* 2005; 104: 752-62.
 - 22) Mishel MH, Belyea M, Germino BB, Stewart JL, Bailey DE Jr, Robertson C, Mohler J. "Helping patients with localized prostate carcinoma manage uncertainty and treatment side effects: nurse-delivered psychoeducational intervention over the telephone". *Cancer*. 2002 Mar 15;94(6):1854-66.
 - 23) Templeton H., V. Coates, "evaluation of an evidence-based education package for men with prostate cancer on hormonal manipulation therapy" *Patient Education and Counseling* 2004, 55: 55-61.
 - 24) Flynn D., P. van Schalk, A van Wersch, T Ahmed, D Chadwick "The utility of a multimedia education program for prostate cancer patient: a formative evaluation" *BJC* 2004,91, 855-860.
 - 25) Faithfull S, Corner J, Meyer L, Huddart R, Dearnaley D. "Evaluation of nurse-led follow up for patients undergoing pelvic radiotherapy." *Br J Cancer*. 2001 Dec 14;85(12):1853-64.
 - 26) Dunn, SK Steginga, S. Occhipinti, J. McCaffrey, DM Collins "Men's preferences for sources of information about and support for cancer" *J Cancer Ed*, 1999, 14: 238-242.

- 27) Lepore SJ, Helgeson VS, Eton DT, Schulz R. Improving quality of life in men with prostate cancer: a randomized controlled trial of group education interventions. *Health Psychol.* 2003 Sep;22(5):443-52.
- 28) Berglund G, Petersson LM, Eriksson KR, Haggman M. "Between men": patient perceptions and priorities in a rehabilitation program for men with prostate cancer. *Patient Educ Couns.* 2003 Mar;49(3):285-92.
- 29) Krizek C, Roberts C, Ragan R, Ferrara JJ, Lord B. Gender and cancer support group participation. *Cancer Pract.* 1999 Mar-Apr;7(2):86-92.
- 30) Petersson LM, Berglund G, Brodin O, Glimelius B, Sjoden PO. "Group rehabilitation for cancer patients: satisfaction and perceived benefits". *Patient Educ Couns.* 2000 Jun;40(3):219-29.
- 31) Coreil J, Behal R. "Man to man prostate cancer support groups, *Cancer Pract*, 1999; 8:81-91;
- 32) Katz D, Koppie TM, Wu D et al "Sociodemographic characteristics and health related quality of life in men attending prostate cancer support groups" *J.Urol* 2002; 168: 2092-6
- 33) Weber BA, Roberts BL, Resnick MI et al . The effect of dyadic intervention on self efficacy, social support, and depression in men with prostate cancer , *Psychooncology* 2004; 13: 47-60.
- 34) Johnson BK. "Prostate cancer and sexuality: implications for nursing." *Geriatr Nurs.* 2004 Nov-Dec;25(6):341-7. Review.
- 35) Courtney WH „Construction of masculinity and their influence on men's well being: a theory of gender and health“, *social science and medicine* 2000, n. 50: 1385-1401.
- 36) Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. "Seeking help for erectile dysfunction after treatment for prostate cancer." *Arch Sex Behav.* 2004 Oct;33(5):443-54.
- 37) Dibble SL, Padilla GV, Dodd MJ, Miaskowski C. Gender differences in the dimensions of quality of life. *Oncol Nurs Forum.* 1998 Apr;25(3):577-83.
- 38) Oliffe J. "Constructions of masculinity following prostatectomy-induced impotence." *Soc Sci Med.* 2005 May;60(10):2249-59. Epub 2004 Dec 8.
- 39) Canada AL, Neese L, Sui D, Schover LR. Pilot intervention to enhance sexual rehabilitation for couples after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer.* 2005 Dec 15;104(12):2689-700.
- 40) Trinchieri A, Nicola M, Masini F, Mangiarotti B. Prospective comprehensive assessment of sexual function after retropubic non nerve sparing radical prostatectomy for localized prostate cancer. *Arch Ital Urol Androl.* 2005 Dec;77(4):219-23.
- 41) A.L. McKee, L.R. Schover, "Sexuality rehabilitation" *Cancer* 2001; 92: 1008-12.
- 42) Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. "Defining sexual outcomes after treatment for localized prostate carcinoma." *Cancer.* 2002 Oct 15;95(8):1773-85.
- 43) Davison BJ, Elliott S, Ekland M, Griffin S, Wiens K. "Development and evaluation of a prostate sexual rehabilitation clinic: a pilot project." *BJU Int.* 2005 Dec;96(9):1360-4.
- 44) EA Riechers "Including partners into the diagnosis of prostate cancer: a review of literature to provide a model of care" *Urol Nurs* 2004; 24: 22-29.
- 45) Schover LR, Fouladi RT, Warneke CL, Neese L, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. "The use of treatments for erectile dysfunction among survivors of prostate

- carcinoma.” *Cancer*. 2002 Dec 1;95(11):2397-407.
- 46) Neese LdP, Schover LR, Klein EA, Zippe C, Kupelian PA. “Finding help for sexual problems after prostate cancer treatment: a phone survey of men’s and women’s perspectives.” *Psychooncology*. 2003 Jul-Aug;12(5):463-73.

8.6. Strumenti di rilevazione delle comorbidity psicologiche e trattamenti psicologici finalizzati ad affrontare le comorbidity correlate alla diagnosi di neoplasia prostatica e ai trattamenti medici-specialistici: i risultati della consensus conference.

8.6.1. Premessa

L’analisi della letteratura relativa agli aspetti psicologici coinvolti nell’esperienza di essere ammalato di tumore alla prostata evidenzia che:

- I trattamenti psicologici svolti sulla popolazione di pazienti italiani e finalizzati a risolvere le comorbidity in fase di diagnosi e post trattamenti medici;
- gli strumenti di diagnosi e rilevazione delle comorbidity psichiche specifici per il paziente italiano con neoplasia prostatica, sono temi poco presenti e poco descritti dalla letteratura da noi considerata.

Questo ha impedito una piena comprensione della diffusione nella realtà Italiana sia degli interventi psicologici sia degli strumenti di rilevazione.

Per queste ragioni, nell’ambito della *consensus conference* è stato distribuito un questionario dal titolo: *L’intervento psicologico con il paziente affetto da neoplasia prostatica*, (vedi allegato), con lo scopo di valutare la frequenza d’uso in Italia sia dei trattamenti specifici di cura psicologica sia degli strumenti di rilevazione.

La scelta dei trattamenti psicologici e degli strumenti di rilevazione da sottoporre a valutazione durante la *consensus conference* è avvenuta sulla base di quanto è stato rilevato dall’analisi della letteratura.

I soggetti che hanno risposto al questionario sono stati 86/185 (46,4%); provengono da 18 regioni italiane e in essi ritroviamo le seguenti specializzazioni:

5%	radiologi
8%	medicina generale
35%	urologi
12%	radioterapia
36%	oncologo
4%	psicologi

8.6.2. I risultati relativi ai setting specifici di cura psicologica

A) Alla domanda: **esiste nella struttura nella quale lavora, o comunque sul suo territorio, un servizio di psicologia dedicato alle problematiche oncologiche?**

38% risponde No

62% risponde SI

B) Alla domanda **sulla base delle vostre conoscenze, quali strategie di intervento psicologico sono più frequenti in Italia per quanto riguarda i pazienti con tumore della prostata?** Abbiamo avuto le seguenti risposte:

a) Il primo setting di trattamento proposto è stato: **L'INTERVENTO PSICOEDUCATIVO**. Alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso, abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

il **39%** non conosce questo tipo di intervento psicologico;

il **61%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Coloro che dichiarano di conoscere **L'INTERVENTO PSICOEDUCATIVO**, ritengono che esso sia presente nell'operatività quotidiana nel seguente modo:

10% **inesistente**

29% **poco frequente**

16% **frequente**

2% **molto frequente**

42% **non risponde**

b) Il secondo setting di trattamento proposto è stato: **LA RIABILITAZIONE PSICO-SESSUALE**. Alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso, abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

il **31%** non conosce questo tipo di intervento psicologico;

il **69%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Coloro che dichiarano di conoscere **LA RIABILITAZIONE PSICO-SESSUALE**, ritengono che essa sia presente nell'operatività quotidiana nel seguente modo:

9% **inesistente**

28% **poco frequente**

21% **frequente**

7% **molto frequente**

35% **non risponde**

c) Il terzo setting di trattamento proposto è stata: **LA PSICOTERAPIA**. Alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso, abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

il **28%** non conosce questo tipo di intervento psicologico;

il **72%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Coloro che dichiarano di conoscere **LA PSICOTERAPIA**, ritengono che essa sia presente nell'operatività quotidiana nel seguente modo:

12% **inesistente**

31% **poco frequente**

19% **frequente**

11% molto frequente
28% non risponde

d) In fine, alla risposta **ALTRO**, l'1,1% del campione risponde, ma senza specificare altre strategie di intervento psicologico. Questo "altro" risulta però **inesistente** nella esperienza quotidiana italiana.

C) Alla domanda **sulla base delle vostre conoscenze, quali setting di intervento psicologico sono più frequenti in Italia per quanto riguarda i pazienti con tumore alla prostata?** abbiamo avuto la seguenti risposte:

a) Il primo setting di trattamento proposto è stato: **L'INTERVENTO INDIVIDUALE**. Alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso, abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

il **28% non conosce** questo tipo di intervento psicologico;

il **72%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Coloro che dichiarano di conoscere **L'INTERVENTO INDIVIDUALE**, ritengono che essa sia presente nell'operatività quotidiana nel seguente modo:

3% inesistente
28% poco frequente
34% frequente
7% molto frequente
28% no risposte

b) Il secondo setting di trattamento proposto è stato: **L'INTERVENTO DI COPPIA**. Alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso, abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

il **30% non conosce** questo tipo di intervento psicologico;

il **68%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Coloro che dichiarano di conoscere **L'INTERVENTO DI COPPIA**, ritengono che essa sia presente nell'operatività quotidiana nel seguente modo:

6% inesistente
41% poco frequente
22% frequente
1% molto frequente
30% non risponde

c) Il terzo setting di trattamento proposto è stato: **L'INTERVENTO DI GRUPPO**. Alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso, abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

il **49% non conosce** questo tipo di intervento psicologico;

il **51%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Coloro che dichiarano di conoscere **L'INTERVENTO DI GRUPPO**, ritengono che essa sia presente nell'operatività quotidiana nel seguente modo:

27% inesistente
24% poco frequente
2% frequente
0% molto frequente
47% non risponde

d) In fine, alla risposta **ALTRO** il **100%** del campione **non risponde**.

8.6.3. I risultati relativi agli strumenti psicodiagnostici utilizzati con pazienti ammalati di neoplasia prostatica.

A) Alla domanda: **sulla base delle vostre conoscenze, quali sono gli strumenti di rilevazione della qol piu' utilizzati in italia per i pazienti con tumore alla prostata?** abbiamo avuto risposte differenti sulla base dei vari strumenti di volta in volta proposti.

a) Il primo strumento proposto è stato: **EORTC-QOL C30+PR 25** (*European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, Version 3.0+Prostate 25*). Alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso il suo utilizzo, abbiamo ottenuto i seguenti risultati::

il **31%** del campione **non conosce** questo strumento di valutazione della qualità della vita;

il **69%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Fra coloro che dichiarano di conoscere lo strumento di rilevazione della qualità della vita **EORTC-QOL C30+PR 25**, ritengono che esso sia presente nell'operatività della cura del tumore alla prostata nel seguente modo:

2%	inesistente
24%	poco frequente
28%	frequente
10%	molto frequente
35%	non risponde

b) Il secondo strumento proposto è il **FACT-P** (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*), strumento per la valutazione della qualità della vita del paziente con tumore alla prostata, il quale risulta **conosciuto** dal **58%** del campione, mentre il **42%** del campione **non lo conosce**.

Fra coloro che dichiarano di conoscere lo strumento **FACT-P**, si ritiene che esso sia presente nell'operatività della cura del tumore alla prostata nel seguente modo:

5%	inesistente
16%	poco frequente
15%	frequente
4%	molto frequente
60%	non risponde

c) Il terzo strumento sottoposto alla valutazione del campione è l' **UCLA PCI** (*University of California-Los Angeles Prostate Cancer Index*), di cui il **22%** dichiara di **conoscerlo**, mentre il **78%** dichiara di **non conoscerlo**.

Fra coloro che dichiarano di conoscere lo strumento **UCLA PCI**, si ritiene che esso sia presente nell'operatività della cura del tumore alla prostata nel seguente modo:

8%	inesistente
10%	poco frequente
2%	frequente
0%	molto frequente
80%	non risponde

d) In fine, alla risposta **ALTRO** il **2,32%** del campione sottolinea la presenza di uno strumento **L'SF 36**, il quale è utilizzato in modo **poco frequente**.

B) Il secondo quesito proposto è stato: **sulla base delle vostre conoscenze, quali sono gli specifici strumenti di rilevazione del coping alla malattia più utilizzati in italia relativi ai pazienti con tumore alla prostata?**

a) E' stato proposto un solo strumento, **IL MINI MAC (mini- Mental Adjustment to Cancer)** e i risultati del campione indicano che il **28%** lo conosce, mentre il **72%** del campione **non conosce** questo strumento di rilevazione dello stile di coping verso la malattia.

Fra coloro che dichiarano di conoscere lo strumento **MINI MAC**, si ritiene che esso sia presente nell'operatività della cura del tumore alla prostata nel seguente modo:

3%	inesistente
16%	poco frequente
3%	frequente
1%	molto frequente
76%	no risposte

b) Altro dato da segnalare è che sotto la risposta **ALTRO** il **100%** degli intervistati non aggiunge alcun nuovo e diverso strumento.

C) Il terzo ed ultimo quesito posto al campione è stato: **sulla base delle vostre conoscenze, quali sono gli specifici strumenti di rilevazione più utilizzati in italia relativi alla sessualità dei pazienti con tumore alla prostata?** abbiamo ottenuto i seguenti risultati.

a) Il primo strumento proposto è stato **IIEF (Indice Internazionale Funzione Erettile)** e alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso il suo utilizzo, abbiamo ottenuto i seguenti risultati: Il **36%** del campione **non conosce** questo strumento, il **64%** invece dichiara di **conoscerlo**.

Fra coloro che dichiarano di conoscere lo strumento **IIEF**, si ritiene che esso sia presente nell'operatività della cura del tumore alla prostata nel seguente modo:

3%	inesistente
20%	poco frequente
28%	frequente
13%	molto frequente
36%	non risponde

b) Il secondo strumento proposto è stato **MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire)** e alla domanda se lo conoscono e quanto è diffuso il suo utilizzo, abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

il **48%** del campione **non conosce** questo strumento,
il **52%** invece dichiara **di conoscerlo**.

Fra coloro che dichiarano di conoscere lo strumento **MSHQ**, si ritiene che esso sia presente nell'operatività della cura del tumore alla prostata nel seguente modo:

6%	inesistente
25%	poco frequente
18%	frequente
1%	molto frequente
50%	non risposte

c) Alla possibilità di rispondere **ALTRO**, **1%** del campione sottolinea la

presenza, **poco frequente**, di un altro strumento finalizzato a raccogliere informazioni sulla sessualità: il **EDEQ (Erectil Disfuction Effect Questionnaire)**.

Altresi, il 2% del campione indica anche un altro strumento: **Erectil Disfuction on QoL**, anch'esso utilizzato con **poca frequenza**.

8.7. Decision Making

8.7.1. Evidenze della letteratura

Il tumore alla prostata ha caratteristiche cliniche particolari e specifiche rispetto alle altre patologia tumorali e questo rende più complessa e difficile la fase di decisione terapeutica [1 O'Rourke M.E., 2001 LdPV] [2 Steginga S.K. et al., 2004 LdPIII, 3 Gwede 2005 LdP II]

I trattamenti radicali standard (PR, RTE e BT) hanno risultati oncologici confrontabili ma con un differente profilo di tossicità (LPE III) [4 Kupelian PA 2004; 5 Penson DF 2003].

La sorveglianza attiva potrebbe essere presa in alternativa ai trattamenti standard in pazienti a basso rischio (LPE III) [6 Klotz L, 2005].

Nei pazienti con malattia avanzata - disseminata è possibile e spesso praticato il trattamento ormonale con differenti approcci farmacologici, con risultati oncologici confrontabili ma differenti per effetti collaterali e QoL (LPE II) [7 Loblaw DA 2004].

In assenza di un approccio terapeutico standard, la scelta del trattamento per il carcinoma prostatico a basso rischio risulta influenzato più dall'orientamento del medico specialista che dalla reale preferenza del paziente [LPE IV][8 Zeliadt SB 2006; 9 Patel HR, 2003; 10 Fawler FJ 2000].

Il paziente che si trova di fronte a questa situazione e che ha l'onere con il clinico di decidere quale percorso di cura intraprendere può essere messo in difficoltà dal ventaglio di possibilità di cura [11 Ko C.M. et al., 2005 LdPII] [12 Choen H. et al., 2003 LdP=V]. Nella situazione di shock e disorientamento data dalla diagnosi oncologica (vedi referenze nel capitolo relativo) la decisione terapeutica si basa solo in parte sulle informazioni mediche e tecniche che vengono fornite, mentre diventano molto influenti i concetti individuali di malattia e salute, i propri pensieri sulle diverse terapie, le esperienze passate e le informazioni raccolte dai conoscenti [13 DenbergLeD V 14 Berry D.L. et al., 2003 LdPV 15 Steginga S.K LdPV 16 LdP V. 1 O'Rourke M.E. 2001 , LdP V.]

Nonostante le difficoltà, in generale il paziente desidera avere un ruolo attivo nel processo di decision making che coinvolge sia lui sia la propria famiglia e il partner in particolare [17 Crowe H, et al., 2003 LdPV] [18 Rees C.E. et al., 2003 LdPV]; [12 Cohen H. et al., 2003 LdPV; 19 Davison B.J. et al. 2004 LdP V; 20 Srirangam et al 2003 LdP V, 21 Auvinen 2004 LdP II] e per fare questo ha bisogno di ricevere informazioni chiare sul suo quadro clinico, sulle possibili terapie, sul possibile decorso della sua malattia, sugli eventuali rimedi relativi ai diversi effetti collaterali e anche sulle possibili strategie di

coping adottabili dopo il trattamento [22 Wong F. et al., 2000 LdP V] [8 Zeliadt S.B. et al., 2006 LdPV; 23 Capirci C. et al., 2005 LdP III, 24 Gattellari et al 2003, LdP II,].

La strutturazione in un contesto adeguato, preferibilmente multidisciplinare, di un intervento specifico di Decision Making Counselling consente al paziente di essere informato e accompagnato alla scelta terapeutica più idonea per lui sia dal punto di vista clinico che “personale”. [8 Zeliadt S.B. et al., 2006 LdPV; 25 O'Rourke 2007 LdP V; 26 Davison et al 2003]; Le informazioni devono essere ritagliate e costruite sulle esigenze del singolo paziente potendo far uso anche di supporti informativi di diverso genere (es: volantini, opuscoli, articoli o video, [27 Cowen et al 1998 LdP V, 28 McGregor 2003 LdP V, 29 Feldman-Stewart, 2001LdP V 30 Davison et al 2003 LdP V] Un aspetto specifico del counselling dovrebbe riguardare gli aspetti sessuali che vengono compromessi dalla malattia [31 Oliffe J. LdP V], e che, mentre in fase diagnostica sembrano passare in secondo piano, divengono a lungo termine di fondamentale importanza per i pazienti impegnati a lottare e sopravvivere al cancro. [32 A. Docherty, LdP V]

8.7.2. Sintesi e raccomandazioni.

I trattamenti radicali standard (PR, RTE e BT) hanno risultati oncologici confrontabili ma con un differente profilo di tossicità	III
La sorveglianza attiva potrebbe essere presa in considerazione come alternativa ai trattamenti standard in pazienti a basso rischio	III
Nei pazienti con malattia avanzata-disseminata è possibile e spesso praticato il trattamento ormonale con differenti approcci farmacologici, con risultati oncologici confrontabili ma differenti per effetti collaterali e QoL.	II
Una diversa decisione sul trattamento risultava in genere più indicativa di una differente informazione ricevuta dal medico piuttosto che di un reale orientamento/preferenza del paziente su effetti collaterali e relativo impatto su QoL	IV
Il medico specialista è in genere il maggior artefice dell'informazione erogata e della conseguente scelta operata	IV
Esiste l'opportunità di far precedere un'adeguata informazione ad un successivo processo decisionale (decision making counseling), tramite un approccio multidisciplinare e/o codificato attraverso l'impiego di strumenti sviluppati in base all'evidenza e al consenso	VI
A Deve essere previsto un momento formalizzato di informazione su tutte le possibili opzioni terapeutiche, preferibilmente multidisciplinare o comunque strutturato in funzione del contesto in cui si realizza	
A Le preferenze e le esigenze del paziente devono essere prese in considerazione dal medico al momento della proposta terapeutica	

8.7.3. Bibliografia

1 O'Rourke M.E., Decision Making and Prostate Cancer Treatment: Selection a Review, Seminary Oncology Nurs. 2001; 17(2):17-108

- 2 Steginga SK, Occhipinti S, Gardiner RA, Yaxley J, Heathcote P. Prospective study of men's psychological and decision-related adjustment after treatment for localized prostate cancer. *Urology*. 2004 Apr;63(4): 751-756.
- 3 Gwede CK, Pow-Sang J, Seigne J, Heysek R, Helal M, Shade K, Cantor A, Jacobsen PB. Treatment decision-making strategies and influences in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer*. 2005 Oct 1;104(7):1381-90.
- 4 Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, Carlson TP, Klein EA.: Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *IJROBP* 58: 25-33: 2004
- 5 Penson DF, Litwin MS, Aaronson NK. Health related quality of life in men with prostate cancer. *J Urol* 169: 1653-61, 2003
- 6 Klotz L: Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 23: 8165-9, 2005
- 7 Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, Middleton R, Porterfield H, Sharp SA, Smith TJ, Taplin ME, Vogelzang NJ, Wade JL Jr, Bennett CL, Scher HI; American Society of Clinical Oncology.: Recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 22: 2927-41, 2004
- 8 Zeliadt SB, Ramsey SD, Penson DF, Hall IJ, Ekwueme DU, Stroud L, Lee JW. Why do men choose one treatment over another?: a review of patient decision making for localized prostate cancer. *Cancer*. 2006 May 1;106(9):1865-74.
- 9 Patel HR, Mirsadraee S, Emberton M.: The Patient's Dilemma: Prostate Cancer Treatment Choices. *J Urol* 169: 828-33, 2003;
- 10 Fawler FJ, Collins MM, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ Comparison of recommendations by urologist and radiation oncologist for treatment of clinically localized prostate cancer *JAMA* 2000 vol 283, n.24 3217-3222
- 11 Ko CM, Malcarne VL, Varni JW, Roesch SC, Banthia R, Greenbergs HL, Sadler GR. Problem-solving and distress in prostate cancer patients and their spousal caregivers. *Support Care Cancer*. 2005 Jun;13(6):367-74. Epub 2005 Jan 19.
- 12 Cohen H, Britten N. Who decides about prostate cancer treatment? A qualitative study. *Fam Pract*. 2003 Dec;20(6):724-9.
- 13 Denberg T. D., Melhado T. V., Steiner J.F., Patient treatment preferences in localized prostate carcinoma: the influence of emotion, misconception, and anecdote, *Cancer* 2006 ;107(3):620-30
- 14 Berry DL, Ellis WJ, Woods NF, Schvien C, Mullen KH, Yang C. Treatment decision-making by men with localized prostate cancer: the influence of personal factors. *Urol Oncol*. 2003 Mar-Apr;21(2):93-100.
- 15 Steginga S.K., Occhipinti S., Gardiner R.A., Yaxley J, Heathcote P., Making decision about treatment for localized prostate cancer. *BJU Int* 2002; 89:255-60.
- 16 Vaartio H., Kiviniemi K., Suominen T., Men's experience and their resources from cancer diagnosis to recovery. *Eur J. Oncol. Nurs*. 2003; 7:182-90.
- 17 Crowe H, Costello AJ. Prostate cancer: perspectives on quality of life and impact of treatment on patients and their partners. *Urol Nurs*. 2003 Aug;23(4):279-85.
- 18 Rees CE, Sheard CE, Echlin K. The relationship between the information-seeking behaviours and information needs of partners of men with prostate cancer: a pilot

- study. *Patient Educ Couns*. 2003 Mar;49(3):257-61.
- 19 Davison BJ, Parker PA, GoLdPnberg SL. Patients' preferences for communicating a prostate cancer diagnosis and participating in medical decision-making. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):47-51.
 - 20 Srirangam SJ, Pearson E, Grose C, Brown SC, Collins GN, O'Reilly PH. Partner's influence on patient preference for treatment in early prostate cancer. *BJU Int*. 2003 Sep;92(4):365-9.
 - 21 Auvinen A, Hakama M, Ala-Opas M, Vornanen T, Leppilahti M, Salminen P, Tammela TL. A randomized trial of choice of treatment in prostate cancer: the effect of intervention on the treatment chosen. *BJU Int*. 2004 Jan;93(1):52-6; discussion 56.
 - 22 Wong F, Stewart DE, Dancy J, Meana M, McAndrews MP, Bunston T, Cheung AM. Men with prostate cancer: influence of psychological factors on informational needs and decision making. *J Psychosom Res*. 2000 Jul;49(1):13-9.
 - 23 Capirci C, Feldman-Stewart D, Mandoliti G, Brundage M, Belluco G, Magnani K. Information priorities of Italian early-stage prostate cancer patients and of their health-care professionals. *Patient Educ Couns*. 2005 Feb;56(2):174-81.
 - 24 Gattellari M, Ward JE. Does evidence-based information about screening for prostate cancer enhance consumer decision-making? A randomised controlled trial. *J Med Screen*. 2003;10(1):27-39. Erratum in: *J Med Screen*. 2004;11(4):211.
 - 25 O'Rourke M. Choose wisely: Therapeutich decisions and quality of life in patients with prostate cancer. *Clinical Journal of oncology nursing*, vl 11 n. 3 , 2007 401/408
 - 26 Davison BJ, GoLdPnberg SL. Decisional regret and quality of life after participating in medical decision-making for early-stage prostate cancer. *BJU Int*. 2003 Jan;91(1):14-7.
 - 27 Cowen ME, Miles BJ, Cahill DF, Giesler RB, Beck JR, Kattan MW. The danger of applying group-level utilities in decision analyses of the treatment of localized prostate cancer in individual patients. *Med Decis Making*. 1998 Oct-Dec;18(4):376-80.
 - 28 McGregor S. What information patients with localised prostate cancer hear and understand. *Patient Educ Couns*. 2003 Mar;49(3):273-8.
 - 29 Feldman-Stewart D, Brundage MD, Nickel JC, Mackillop WJ The information required by patients with early-stage prostate cancer in choosing their treatment. *BJU International* 2001, 87: 218-223
 - 30 Davison BJ, GoLdPnberg SL, Gleave ME, Degner LF. Provision of individualized information to men and their partners to facilitate treatment decision making in prostate cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2003 Jan-Feb;30(1):107-14.
 - 31 Oliffe J. Constructions of masculinity following prostatectomy-induced impotence. *Soc Sci Med*. 2005 May;60(10):2249-59.
 - 32 A. Docherty, P.D.C.Brothwell, M.Symons The impact of inadequate knowledge on patient and spouse experience of prostate cancer *Cancer Nursing* 2007, Vol.30, N. 1: 58-63

8.8. Il Questionario della Consensus Conference

L'INTERVENTO PSICOLOGICO CON IL PAZIENTE AFFETTO DA NEOPLASIA PROSTATICA

Gentile Collega,

con lo scopo di conoscere meglio la situazione psico-oncologica italiana relativa ad alcuni aspetti specifici, le chiediamo cortesemente di rispondere alle domande che seguiranno, facendo riferimento alle sue competenze ed esperienze.

QUAL È LA SUA COMPETENZA SPECIALISTICA?

QUAL È IL SUO TERRITORIO DI APPARTENENZA?

ESISTE NELLA STRUTTURA NELLA QUALdP LAVORA, O COMUNQUE SUL SUO TERRITORIO, UN SERVIZIO DI PSICOLOGIA DEDICATO ALLdP PROBLdPMATICHE ONCOLOGICHE? (servizio di psico-oncologia, struttura di liason, presenza dello psicologo nella struttura o in reparto, collaborazione a parere, ecc...)

 sì; no

SULLA BASE DELLdP VOSTRE CONOSCENZE, QUALI STRATEGIE DI INTERVENTO PSICOLOGICO SONO PIÙ FREQUENTI IN ITALIA PER QUANTO RIGUARDA I PAZIENTI CON TUMORE DELLA PROSTATA?

Intervento psico-educativo*

Lo conosco sì no

0; 1; 2; 3

* decision making counseling; training integrati informativi/ discussione/ rilassamento; booklet informativi; counseling telefonico; forum di discussione; etc...

Riabilitazione psico-sessuale*

La conosco sì no

* counseling integrato andrologo-psicologo; terapia sessuologica di coppia; etc...

0; 1; 2; 3

Psicoterapia Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
Altro (<i>specif.</i>) _____ <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3

(0 inesistente; 1 poco frequente; 2 frequente; 3 molto frequente)

SULLA BASE DELLdP VOSTRE CONOSCENZE, QUALI SETTING DI INTERVENTO PSICOLOGICO SONO PIÙ FREQUENTI IN ITALIA PER QUANTO RIGUARDA I PAZIENTI CON TUMORE ALLA PROSTATA?

Intervento individuale Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
Intervento di coppia * Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
Intervento di gruppo Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
Altro (<i>specif.</i>) _____ <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3

(0 inesistente; 1 poco frequente; 2 frequente; 3 molto frequente)

SULLA BASE DELLdP VOSTRE CONOSCENZE, QUALI SONO GLI STRUMENTI DI RILdPVAZIONE DELLA QoL PIU' UTILIZZATI IN ITALIA PER I PAZIENTI CON TUMORE ALLA PROSTATA?

EORTC- QLQ C30 + PR 25 Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
FACT-P Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
UCLA PCI Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
Altro (<i>specif.</i>) _____ <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3

(0 inesistente; 1 poco frequente; 2 frequente; 3 molto frequente)

SULLA BASE DELLdP VOSTRE CONOSCENZE, QUALI SONO GLI SPECIFICI STRUMENTI DI RILdPVAZIONE DEL COPING ALLA MALATTIA PIÙ UTILIZZATI IN ITALIA RELATIVI AI PAZIENTI CON TUMORE ALLA PROSTATA?

MiniMac Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
Altro (<i>specif.</i>) _____ <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3	

(0 inesistente; 1 poco frequente; 2 frequente; 3 molto frequente)

SULLA BASE DELLdP VOSTRE CONOSCENZE, QUALI SONO GLI SPECIFICI STRUMENTI DI RILdPVAZIONE PIÙ UTILIZZATI IN ITALI RELATIVI ALLA SESSUALITÀ DEI PAZIENTI CON TUMORE ALLA PROSTATA?

IIEF (Indice Internazionale della Funzione Erettile) Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
MSHQ (Male Sexual Health Questionnaire) Lo conosco sì <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3
Altro (<i>specif.</i>) _____ <input type="checkbox"/> 0; <input type="checkbox"/> 1; <input type="checkbox"/> 2; <input type="checkbox"/> 3	

(0 inesistente; 1 poco frequente; 2 frequente; 3 molto frequente)

Grazie per la collaborazione.



9. Appendici

9.1. Commissione della Linea Guida

Coordinatore

Conti Giario, Dipartimento di Chirurgia – S.C. Di Urologia, Az. Ospedaliera S.Anna, Como. giario.conti@auro.it

Urologi

Bardari Franco, S.C. di Urologia – Ospedale di Asti

Casarico Antonio, S.C. di Urologia – Ospedale Galliera, Genova

Falsaperla Mario, S.C. Urologia – Catania

Francesco Francesca, S.C. Urologia – Ospedale S.Chiera, Pisa

Nicolai Nicola, S.C. Urologia, Istituto Nazionale Tumori, Milano

Perachino Massimo, S.C. di Urologia – Casale Monferrato

Pomara Giorgio, S.C. Urologia – Ospedale S.Chiera, Pisa

Scattoni Vincenzo, S.C. Urologia – Ospedale San Raffaele, Milano

Spagni Matteo, S.C. di Urologia – Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Spatafora Sebastiano, S.C. di Urologia – Ospedale di Piacenza

Oncologi medici

Messina Caterina, S.C. di Oncologia medica – Ospedali Riuniti, Bergamo

Ortega Cinzia, S.C. di oncologia medica – Istituto tumori di Candiolo, Torino

Radioterapisti

Fellin Gianni, S.C. di Radioterapia, Trento

Magli Alessandro, S.C. di Radioterapia, Udine

Mussari Salvatore, S.C. di Radioterapia, Trento

Valdagni Riccardo, Direttore progetto prostata – INT, Milano

Vavassori Vittorio, S.C. di Radioterapia – Ospedale di circolo, Varese

Villa Sergio, S.C. di Radioterapia – Istituto Nazionale Tumori, Milano

Radiologi

Gozzi Gino, S.C. di Radiologia diagnostica – Azienda Ospedaliera S.Anna, Como

Peroni Roberto, S.C. di Radiologia diagnostica – Azienda Ospedaliera S.Anna, Como

Piazza Raffaella, S.C. di Radiologia diagnostica – Azienda Ospedaliera S.Anna, Como

Terapisti del dolore

Campa Tiziana, Servizio di terapia del dolore – Istituto Nazionale Tumori, Milano

Pigni Alessandra, Servizio di terapia del dolore – Istituto Nazionale Tumori, Milano

Ripamonti Carla, Servizio di terapia del dolore – Istituto Nazionale Tumori, Milano

Psiconcologi

Donegani Simona, Servizio di psicologia clinica – Istituto Nazionale Tumori, Milano
Spatuzzi Andrea, Servizio di psicologia clinica – Istituto Nazionale Tumori, Milano

Patologo

Nigrisoli Evandro, S.C. di Anatomia patologica – Ospedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Medico Medicina Generale

Niro Ciro, Rappresentante AIMEF – San Severo, Foggia)

Epidemiologo

Quaglia Alberto, Servizio di epidemiologia clinica – Istituto Tumori, Genova

Metodologo clinico

Pappagallo Giovanni Luigi, Servizio di metodologia clinica - Noale

Revisori:

Arcangeli Giorgio, Direttore S.C. Radioterapia – Istituto Tumori “Regina Elena”, Roma

Boccardo Francesco, Direttore S.C. di Oncologia Medica e Scuola di Specialità in Oncologia– Istituto Tumori ed Università di Genova

Cortesi Enrico, Direttore S.C. Oncologia Medica B, Policlinico Umberto I, Roma.
– Professore Associato di Oncologia Medica, Università “La Sapienza”, Roma

Cosentino Dorian, S.C. di Radioterapia – Azienda Ospedaliera S. Anna, Como

Mandressi Alberto, Responsabile U.O. di Urologia – Istituto Clinico Mater Domini, Castellanza, Varese

Montironi Rodolfo, Direttore Programma di Urologia, Ospedali Riuniti, Università Politecnico delle Marche, Ancona,

Tubaro Andrea, S.C. di Urologia Ospedale S. Andrea, Roma. - Professore Associato di Urologia, Università “La Sapienza”. Roma. Chairman of the Research Office of the European Association of Urology.

9.2. Protocollo delle Reviews

- 1) Definizione dei Quesiti
 - a) Per ogni ricerca bibliografica si definisce il “Quesito della Ricerca”
 - b) Per ogni Quesito della Ricerca si definiscono le sue “Sfaccettature” secondo l’algoritmo:
 - i) Popolazione
 - ii) Intervento
 - iii) Risultato
 - iv) Disegno dello Studio
- 2) Ricerca Sistemática e tempistica della sua effettuazione
 - a) La Ricerca Strutturata della Letteratura inizia dopo la costituzione della Commissione (27-01-2006). La dead line della prima ricerca è fissata al 30.6.06. L’ultimo updating della ricerca è fissato al 30.9.07
 - b) La ricerca strutturata della letteratura prende in considerazione i lavori pubblicati dopo il 1.1.1998, ma si valuteranno anche i “milestone papers” pubblicati in data antecedente
 - c) In base alle “sfaccettature”, per ogni Quesito della Ricerca si definiscono le Parole Chiave e le loro combinazioni
 - d) La Ricerca strutturata della Letteratura è effettuata sul Database MEDLINE usando il Motore di Ricerca PubMed. Non è ritenuto necessario valutare altri database a pagamento, non disponibili per tutti i membri della commissione.
 - e) Sono valutati lavori in lingua inglese o almeno con abstract in inglese
 - f) Non è ritenuto necessario valutare: Index medicus, Excerpta, la Letteratura Grigia, i Registri delle Ricerche e i dati delle Case Farmaceutiche
 - g) In considerazione della velocità dell’inserimento dei lavori su Medline, non è ritenuto necessario monitorare gli indici delle riviste scientifiche
 - h) In considerazione della scarsa qualità dei disegni degli studi presentati ai congressi, si ritiene non necessario valutare i proceeding dei convegni, ma per completezza membri della commissione hanno monitorato le sessioni tenute al Congresso EAU 2006 e 2007 e parteciperanno alle sedute del Congresso AUA 2006 e 2007.
- 3) Selezione dei Lavori
 - a) Seguendo l’algoritmo delle sfaccettature si definiscono a priori i criteri di inclusione/esclusione dei lavori pubblicati per ogni quesito della ricerca
 - b) Si selezionano solo i lavori che soddisfanno tutti i criteri di inclusione
 - c) Tutti i tipi di lavori sono valutati privilegiando, quando possibile, quelli “gerarchicamente” più elevati. Per alcuni quesiti si fissano cut off di qualità al di sotto dei quali gli articoli non sono presi in considerazione.
 - d) Linee Guide e Review pubblicate in precedenza, sono valutate come fonte di milestone papers e spunti di discussione. Nessuna affermazione fatta è presa in considerazione se non derivante da una review sistemática.
 - e) Al termine del processo di selezione si compilerà il Diagramma di Selezione secondo il seguente schema:
 - i) N° di stdi potenzialmente rilevanti
 - ii) N° di studi esclusi (non corrispondevano ai criteri di inclusione)

- iii) N° di studi raccolti per valutazione approfondita
 - iv) N° di lavori esclusi dopo aver letto il lavoro (con spiegazione)
 - v) N° di lavori inclusi nella review sistematica
 - vi) N° di lavori inclusi nel testo ma non nella (eventuale) metanalisi
 - vii) N° di lavori inclusi nella (eventuale) metanalisi
- 4) Quality Assessment
- a) Di ogni lavoro sono valutate la validità interna ed esterna e la presenza di bias
 - b) Non si procede ad un quality assessment “strutturato”, ma ogni commissario farà il proprio quality assessment e si rivolgerà agli esperti della valutazione della qualità metodologica dei lavori in caso di dubbi valutativi.
 - c) Ad ogni articolo valutato si definirà il livello di prova di efficacia
- 5) Estrazione dei Dati
- a) Per ogni quesito della ricerca si definisce un “form” per la estrazione dei dati che tengono, in linea di massima, in considerazione le seguenti voci:
 - i) Informazioni Generali
 - (1) Data dell'estrazione dei dati
 - (2) Titolo, autori, giornale, dettagli della pubblicazione o altra caratteristica che identifica lo studio
 - (3) Identificazione del reviewer
 - (4) Note
 - ii) Informazioni Specifiche
 - iii) Caratteristiche dello studio
 - (1) Riverifica dell'eleggibilità dello studio
 - (2) Caratteristiche della popolazione e setting di cura
 - (3) Qualità metodologica dello studio
 - (4) Interventi
 - (5) Outcomes
 - (6) Note
 - iv) Misurazione degli outcome e dei risultati
 - (1) Lunghezza del follow-up
 - (2) Drop-outs
 - (3) Dati persi
 - (4) Dati discreti (eventi, numeri totali, p-value)
 - (5) Dati continui (media, DS, numeri, p-value)
 - (6) Misura degli effetti
 - (7) Note
- 6) Sintesi dei Dati
- a) La sintesi dei dati è effettuata tra lavori di uguale Livello di Evidenza
 - b) Per sintetizzare i dati (esecuzione delle metanalisi, costruzione di grafici, etc..) si fa riferimento alla pubblicazione: Undertaking systematic reviews of research on effectiveness: CRD's guidance for those carrying out or commissioning reviews, 2nd edition

9.3. Quesiti scientifici delle reviews,

Capitolo	Titolo e autore	Scopo	Quesito	Sfaccettature		
				Popolazione	Intervento	
4.1	definizione e caratteristiche anatomo patologiche	definire le caratteristiche anatomo-patologiche dell'adenocarcinoma prostatico	Quali sono le caratteristiche anatomo-patologiche dell'adenocarcinoma della prostata e quale è la classificazione	Pazienti con carcinoma accertato della prostata	identificazione del sistema di classificazione utilizzabile	
1.2 e 4.2	epidemiologia	Studiare le caratteristiche epidemiologiche descrittive del cancro prostatico in Italia, nel mondo e nel tempo	Qual è la distribuzione dell'occorrenza del cancro prostatico a livello geografico e temporale (time trends)?	Tutte le popolazioni monitorate dai registri (incidenza, sopravvivenza, prevalenza); e popolazioni totali nazionali (mortalità)	pianificazione sanitaria e identificazione situazioni a rischio da studiare con l'epid. Analitica	
		Valutare quali- e quantitativamente i fattori che modificano il rischio di sviluppare il cancro prostatico	Quali sono i fattori ambientali e genetici che influiscono sul rischio di cancro prostatico; è possibile quantificare l'impatto del rischio sugli esposti?	Soggetti esposti/ non esposti ai fattori di rischio	prevenzione primaria	
5.1	Anamnesi	Definire il ruolo dell'anamnesi	Cosa valutare nell'anamnesi ?	Pazienti con sospetto o accertato carcinoma della prostata	Raccolta dell'anamnesi	
5.2	Valutazione dei sintomi	Definire il ruolo dei sintomi	Come e quali sintomi valutare ?	Pazienti con sospetto o accertato carcinoma della prostata		
5.3	Esame obiettivo - DRE	Definire il ruolo dell'esame obiettivo - DRE	Cosa è utile valutare nell'esame obiettivo ?	Pazienti con sospetto o accertato carcinoma della prostata		

sfaccettature dei quesiti, parole chiave

Sfaccettature			Parole chiave
Risultati	Disegno degli studi		
Quadro geografico e temporale degli indici epidemiologici descrittivi ai fini di corretti interventi in salute pubblica	Descrittivo/ ecologico di popolazione, cross-sectional (Registri Tumori)		"Prostatic Neoplasms"[MeSH] AND "epidemiology"[Subheading]
Quantificazione del rischio per possibili interventi preventivi	Prospettici di coorte; retrospettivi caso controllo; cross-sectional; ecologici		
efficacia	tutti		prostatic neoplasms or malignant prostatic disease and (history or lifestyle)
efficacia	tutti		prostatic neoplasms or malignant prostatic disease and (LUTS or symptoms)
efficacia	tutti		prostatic neoplasms or malignant prostatic disease and (physical examination or digital rectal examination or general physical examination)

Capitolo	Titolo e autore	Scopo	Quesito	Sfaccettature		
				Popolazione	Intervento	
5.3	PSA totale	definire l'utilità del PSA totale	qual è l'efficienza diagnostica del PSA totale			
5.4	PSA derivati	definire l'utilità dei derivati del PSA	qual è l'efficienza diagnostica dei derivati del PSA	Pazienti sottoposti a biopsia prostatica con sospetto di carcinoma prostatico o afferenti a programmi di screening	confronto con lo standard di riferimento (biopsia prostatica)	
5.5	Biopsia	definire come eseguire la biopsia e definire come e quando eseguire la rebiopsia	quale schema biottico adottare per la biopsia e rebiopsia; quando eseguire la rebiopsia	Pazienti con sospetto carcinoma della prostata	confronto tra gli schemi biottici	
5.6	l'angolo del patologo	definire le modalità di invio dei campioni istologici relativi al CaP da parte dell'urologo e le modalità di campionamento e di refertazione da parte del patologo	come l'urologo deve inviare i campioni e come il patologo deve campionare e refertare il materiale anatomico-patologico ?	pazienti sottoposti a biopsia prostatica e/o a prostatectomia radicale e/o TUR-P e/o linfadenectomia	valutazione dei protocolli di invio, campionamento e refertazione	
5.7	ecografia transrettale	definire ruolo dell'ETR come strumento diagnostico	qual è l'efficacia diagnostica della ETR	Pazienti con sospetto o accertato carcinoma della prostata	confronto con standard di riferimento	

Sfaccettature		Disegno degli studi	Parole chiave
	Risultati		
	parametri di efficienza diagnostica (sensibilità, specificità VPP, VPN, accuratezza, spared benign biopsy/missed cancer)	tutti	prostatic neoplasms AND (PSA OR prostatic-specific antigen) AND (velocity OR density OR doubling-time OR age-related)
	efficacia ed efficienza degli schemi bioptici	tutti	prostatic neoplasms [mesh] AND biopsy [mesh]
	miglioramento quali-quantitativo delle informazioni anatomicopatologiche attraverso la standardizzazione delle metodiche	tutti	#1 ("Prostatectomy"[MeSH] OR "Transurethral Resection of Prostate"[MeSH]) #2 prostate biopsy OR prostate biopsies OR prostatic biopsy OR prostatic biopsies #8 ("Prostatic Neoplasms"[MeSH] OR prostate cancer OR prostate carcinoma OR prostatic carcinoma) #3 "Histocytological Preparation Techniques"[MeSH] OR "Tissue Fixation"[MeSH] OR "Tissue Embedding"[MeSH] #4 cassette OR cassettes OR microcassette OR microcassettes #5 "Specimen Handling"[MeSH:NoExp] #6 Guidelines OR guideline #9 pathological evaluation OR reporting OR pathology, surgical OR protocol examination OR specimens examination OR specimen examination #38 "Lymph Node Excision"[MeSH] #17 "Brachytherapy"[MeSH] OR "X-Ray Therapy"[MeSH] OR radiation therapy #19 "Androgen Antagonists"[MeSH] OR androgen blockade OR antiandrogen therapy OR hormonal therapy #13 Pathology OR Histologic effects OR Histopathologic effects OR morphologic effect #20 atypical small acinar proliferation #21 Frozen sections [MeSH] #22 "Sentinel Lymph Node Biopsy"[MeSH] #23 ("Prostatectomy"[MeSH] OR "Transurethral Resection of Prostate"[MeSH] OR "Biopsy, Needle"[MeSH]) #24 "Diagnostic Techniques and Procedures"[MeSH] AND "Immunohistochemistry"[MeSH] #25 grading methods OR grading method #26 "Prostatic Intraepithelial Neoplasia"[MeSH] #27 (surgical, pathology OR histopathology)
	parametri di efficienza diagnostica (sensibilità, specificità VPP, VPN, accuratezza)		

Capitolo	Titolo e autore	Scopo	Quesito	Sfaccettature		
				Popolazione	Intervento	
5,8	Stadiazione clinica	definire la corretta stadiazione del cancro della prostata	quali sono le metodiche di stadiazione	pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico	confronto con stadiazione patologica	
5.9	Fattori prognostici e classi di rischio	identificare i fattori prognostici e le classi di rischio	quali sono i fattori prognostici e le classi di rischio più validati -	pz affetti da Cap	presenza/assenza del fattore di rischio in rapporto all'outcome	
6.1	Chemio-prevenzione	valutare la possibilità di una chemioprevenzione e definire gli eventuali ambiti della sua applicazione	esistono sostanze in grado di prevenire lo sviluppo del CaP ? In quali categorie di soggetti è indicato fare chemioprevenzione	pazienti a rischio o meno di sviluppo di CaP sottoposti a programmi di chemio-prevenzione	diagnosi istologica biptica	
6.2	Strategie osservazionali	defiizione del ruolo dell'omissione di trattamento in sottoclassi di pazienti	quali parametri clinico-biologici selezionano pazienti con malattia organo-confinata a rischio particolarmente basso ?	pazienti con malattia organo-confinata candidati a trattamento con intento radicale esclusivo	identificazione dei parameti di rischio - ottimizzazione del piano di sorveglianza	
			quali pazienti hanno caratteristiche cliniche che rendono non ottimamente raccomandabile il trattamento attivo ?	pazienti con malattia organo-confinata candidati a trattamento con intento radicale esclusivo con caratteristiche cliniche che elevano significativamente il rischio di morbilità da trattamento	identificazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti - definizione del piano di osservazione	
				pazienti con malattia avanzata non sintomatici e candidati a trattamento sistemico	identificazione delle caratteristiche cliniche dei pazienti - definizione del piano di osservazione	
6.3	Terapia medica di 1° linea	definire il ruolo della terapia ormonale nei pazienti non suscettibili di terapia radicale	1) Quali sono i trattamenti iniziali standard? 2) Gli antiandrogeni sono egualmente efficaci della castrazione chirurgica o farmacologica? 3) CAB è migliore della castrazione? 4) La terapia immediata offre vantaggi rispetto a quella differita ? 5) La terapia intermittente è migliore della terapia continua? 6) Differenze in termini di effetti collaterali e qualità di vita dei vari trattamenti quali controlli nel tempo	Pazienti con neoplasia prostatica non suscettibili di terapia radicale	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
				come sopra	controlli di follow-up	

Sfaccettature			Parole chiave
	Risultati	Disegno degli studi	
	ottimizzazione della stadiazione del paziente affetto da adenocarcinoma della prostata	tutti	prostatic neoplasms, neoplasm staging, prostatic neoplasms, imaging, TC, MRI, sonography, ultrasound, TRUS, bone scan, PET (diagnostic imaging mesh)
	HR, Odds ratio	tutti	prostatic neoplasms AND prognostic factors OR risk factor OR risk stratification group
	riduzione della prevalenza del CaP; differenze di riduzione di prevalenza in differenti classi di rischio	RCTs	prostatic neoplasms AND (dietary supplemets OR chemoprevention)
	valutazione della sicurezza oncologica e della qualità di vita	tutti	prostatic neoplasms AND (active surveillance OR watchful waiting)
	valutazione della sicurezza oncologica e della qualità di vita	tutti	prostatic neoplasms AND (active surveillance OR watchful waiting)
	valutazione della sicurezza oncologica e della qualità di vita	tutti	prostatic neoplasms AND (active surveillance OR watchful waiting)
	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	studi randomizzati (RCT)	prostatic neoplasms AND (hormonal therapy OR androgen antagonists OR orchiectomy)
	come sopra	come sopra	come sopra + follow-up

Capitolo	Titolo e autore	Scopo	Quesito	Sfaccettature		
				Popolazione	Intervento	
4.1	definizione e caratteristiche anatomo patologiche	definire le caratteristiche anatomo-patologiche dell'adenocarcinoma prostatico	Quali sono le caratteristiche anatomo-patologiche dell'adenocarcinoma della prostata e quale è la classificazione	Pazienti con carcinoma accertato della prostata	identificazione del sistema di classificazione utilizzabile	
6.3	Chemioterapia anti-neoplastica	definire il ruolo della chemioterapia nei pazienti non responsivi all'ormonoterapia	quando, quale, come e a chi ?	pazienti affetti da carcinoma prostatico refrattario alla terapia ormonale	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
			quali controlli nel tempo	come sopra	controlli di follow-up	
6.3	Gestione delle problematiche ossee	definire il ruolo dei bisfosfonati nei pazienti con carcinoma della prostata	quando, quale, come e a chi ?	pazienti affetti da carcinoma prostatico	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
6.4	Terapia di supporto	definire il ruolo della terapia di supporto nel trattamento dei pazienti con dolore da metastasi ossee	quali sono i trattamenti comunemente impiegati ?	pazienti con carcinoma della prostata metastatico con dolore	valutazione del dolore e degli altri sintomi fisici con strumenti validati	
6.5	Prostatectomia radicale	definire il ruolo della prostatectomia	a chi e come ?	pazienti con adenocarcinoma prostatico non metastatico	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
		definire il ruolo della linfoadenectomia	a chi e come ?	pazienti con adenocarcinoma prostatico non metastatico	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
		definire il ruolo della radioterapia adiuvante	a chi e come ?	pazienti con adenocarcinoma prostatico non metastatico	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
			quali controlli nel tempo	come sopra	controlli di follow-up	
6.6 e 6.7	Radioterapia con intento radicale	definire il ruolo della radioterapia a fasci esterni	a chi e come ?	pazienti con adenocarcinoma prostatico non metastatico	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
		definire il ruolo della brachiterapia	a chi e come ?	pazienti con adenocarcinoma prostatico non metastatico	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
			quali controlli nel tempo	come sopra	controlli di follow-up	

Sfaccettature			Parole chiave
Risultati	Disegno degli studi		
end points di attività, efficacia e tollerabilità	studi prospettici		prostatic neoplasms AND drug therapy AND (androgen independent OR refractory)
come sopra	come sopra		come sopra + follow-up
1) Prevenzione degli eventi scheletrici nei paz con M1 ossee 2) prevenzione e trattamento dell'osteoporosi da ADT	tutti		1: prostatic neoplasms AND (bisphosphonates OR bone metastases OR osteoporosis OR bone loss OR zoledronic acid) 2: zoledronic acid and prostate cancer
variazioni dell'attività e della qualità di vita e pain relief,	tutti		prostatic neoplasms AND assessment tools AND pharmacological therapy AND pain
end points di attività, efficacia e tollerabilità	prospettici o retrospettivi con grosse casistiche		prostatic neoplasm AND radical prostetctomy; PN AND robotic prostatectomy; AND perineal pr; AND laparoscopic pr; AND surcical technique; AND indication
end points di attività, efficacia e tollerabilità	prospettici o retrospettivi con grosse casistiche		prostatic neolasm AND linfnode; AND linfadenectomy
end points di attività, efficacia e tollerabilità	prospettici o retrospettivi con grosse casistiche		prostatic neolasm AND.....
come sopra	come sopra		come sopra
end points di attività, efficacia e tollerabilità	prospettici		prostatic neoplasms AND radiotherapy
end points di attività, efficacia e tollerabilità	prospettici		prostatic neoplasms AND brachitherapy
come sopra	come sopra		come sopra + follow-up

Capitolo	Titolo e autore	Scopo	Quesito	Sfaccettature		
				Popolazione	Intervento	
6.8	altre opzioni terapeutiche	Definire il ruolo delle terapie alternative mininvasive nel trattamento dei pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico	quali metodiche alternative, quando e a chi ?	Pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico localizzato non candidabili a prostatectomia radicale o radioterapia, localmente avanzato o recidivo dopo trattamento locale con intento radicale	valutazione di attività, efficacia e tollerabilità	
			quali controlli nel tempo	come sopra	controlli di follow-up	
6.9	Definizione e diagnosi della ripresa di malattia dopo trattamento locale con intento radicale	Definire e diagnosticare la ripresa di malattia	1) Quando il tumore prostatico ha recidivato dopo trattamento primario? 2) come stabilire la sede di ripresa di malattia ?	Pazienti con carcinoma della prostata già sottoposti a trattamento locale con intento radicale	Esami ematochimici e strumentali	
7	Riabilitazione andrologica	Definire se è possibile una riabilitazione della funzione erettile dopo prostatectomia radicale	Qual è l'etiologia della disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale	Pazienti con carcinoma della prostata	Prostatectomia radicale: retropubica, perineale, laparoscopica	
			Qual è la prevalenza della disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale	Pazienti con carcinoma della prostata	Prostatectomia radicale: retropubica, perineale, laparoscopica	
			Profilassi della disfunzione erettile durante prostatectomia radicale	Pazienti con carcinoma della prostata	Cavermap - innesti nervosi	
			Profilassi della disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale	Pazienti con carcinoma della prostata	Terapia profilattica postoperatoria: vacuum device, PGE1, PDE5-Is	
			Terapia della disfunzione erettile dopo prostatectomia radicale	Pazienti con carcinoma della prostata	Terapia della disfunzione erettile postoperatoria: vacuum device, PGE1, PDE5-Is, protesi peniene	

Sfaccettature			Parole chiave
Risultati	Disegno degli studi		
end points di attività, efficacia e tollerabilità	tutti		prostatic neoplasms AND Chriotherapy ; PN AND IFU OR high Intensity Focuse or radiofrequency interstitial tumor ablation; PN AND Microwave Thermotherapy
come sopra	come sopra		come sopra
definizione della concordanza fra gli strumenti disponibili e la ripresa di malattia	tutti		prostatic neoplasms AND failure AND (PSA OR imaging)
Alterazioni della funzione erettile: psicogena, vascolare, neurogena	I - VI		Prostate cancer - Carcinoma of the prostate - radical (retropubic, perineal, laparoscopic) prostatectomy - sexual side effects etiology - erectile dysfunction etiology- orgasmic disorders etiology- sexual desire -sexual arousal - libido
Disfunzione erettile	I - V		Prostate cancer - Carcinoma of the prostate - radical (retropubic, perineal, laparoscopic) prostatectomy - sexual side effects prevalence - erectile dysfunction prevalence - orgasmic disorders prevalence
Recupero della funzione erettile	I - IV		Prostate cancer - Carcinoma of the prostate - radical (retropubic, perineal, laparoscopic) prostatectomy - sexual side effects prevention - erectile dysfunction prevention - cavernous nerve identification (location) - CaverMAP - cavernous nerve interposition grafting
Recupero della funzione erettile	I - IV		Prostate cancer - Carcinoma of the prostate - radical (retropubic, perineal, laparoscopic) prostatectomy - postoperative prophylaxis - sexual side effects prevention - erectile dysfunction prevention - vacuum device - PDE5 inhibitors - intracavernosal injection - alprostadil - sildenafil - tadalafil - vardenafil
Recupero della funzione erettile	I - IV		Prostate cancer - Carcinoma of the prostate - radical (retropubic, perineal, laparoscopic) prostatectomy - sexual function recovery - sexual side effects therapy (treatment) - erectile dysfunction therapy (treatment) - erection recovery - vacuum device - PDE5 inhibitors -intracavernosal injection - alprostadil - sildenafil - tadalafil - vardenafil - penile prostheses -

Capitolo	Titolo e autore	Scopo	Quesito	Sfaccettature		
				Popolazione	Intervento	
8	Intervento psicologico nella neoplasia prostatica	definire il ruolo dell'intervento psicologico con il paziente con patologia prostatica	Quali sono le comorbidità psicologiche connesse alla diagnosi di CaP	Pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata	Valutazione della presenza di comorbidità psicologiche connesse alla diagnosi	
			Quali sono i trattamenti psicologici delle comorbidità psicologiche presenti alla diagnosi di CaP	Pazienti con diagnosi di carcinoma della prostata che presentano comorbidità psicologiche ed hanno intrapreso trattamenti psicologici	Valutazione degli effetti dei trattamenti adottati nei casi di presenza di comorbidità psicologiche dovuti alla diagnosi di CaP	
			Quali sono le comorbidità psicologiche connesse alle diverse terapie utilizzate per la cura del CaP	Pazienti con carcinoma della prostata sottoposti a chirurgia e/o radioterapia e/o terapia medica	Valutazione delle comorbidità psicologiche connesse alle diverse terapie utilizzate per la cura del CaP	
			Quali sono i trattamenti psicologici delle comorbidità psicologiche presenti durante/dopo la terapia medica per CaP	Pazienti con carcinoma della prostata sottoposti a terapia medica per CpA, che presentano comorbidità psicologiche ed hanno intrapreso trattamenti psicologici	Valutazione dei trattamenti psicologici delle comorbidità psicologiche presenti durante/dopo terapia la medica per CaP	

Sfaccettature			Parole chiave
	Risultati	Disegno degli studi	
	Definire le comorbidità psicologiche connesse alla diagnosi di CAP	Tutti	<p>RICERCA 20/04/2006 PAROLA CHIAVE: Prostatic Neoplasms AND (psychologist OR sexuality OR sexual behaviour OR quality of life); LIMITS: All Adult: 19+ years, Publication Date from 1998/01/01 to 2006/01/31, only items with abstracts, English, German, Spain, French, Male, Humans</p>
	Diminuzione delle comorbidità psicologiche presenti alla diagnosi di CaP	Tutti	
	Definire le comorbidità psicologiche connesse alle diverse terapie utilizzate per la cura del CaP	Tutti	
	Diminuzione delle comorbidità psicologiche presenti durante/dopo la terapia medica per CaP	Tutti	

9.4. Diagramma di Selezione dei lavori scientifici

Argomento		Lavori Rilevati	Estratti	Eliminati con motivo	Valutati
Epidemiologia		2394	447	216	231
Screening		575	98	2	96
Diagnosi	Anamnesi e E.O.	771	40	3	37
	Forme molecolari	586	71	28	43
	Derivati del PSA	1027	166	18	148
	Nomogrammi	257	139	93	46
	Fattori di rischio	2114	320	285	35
	Patologia	6184	576	401	175
	Biopsia prostatica	932	466	288	178
	Imaging	1035	117	73	44
Terapia	Chemioprevenzione	1509	248	185	63
	Sorveglianza attiva	148	54	32	22
	Chirurgia	2564	579	282	297
	Radioterapia	3352	510	137	373
	Brachiterapia	545	174	106	68
	altre opzioni	140	77	14	63
	OT di 1° linea	206	28	3	25
	OT di 2° linea	1509	139	79	60
	CHT antiblastica	587	400	250	150
	problematiche ossee	657	97	67	30
	Terapia di supporto	841	325	172	153
problematiche uro-andrologiche		502	214	113	101
problematiche psico-oncologiche		1012	761	485	276
Totale		29447	6046	3332	2714

9.5. Questionario online

Questionario conoscitivo collegato alla stesura di linee guida per la diagnosi, stadiazione e terapia del carcinoma della prostata (grazie al contributo non vincolante di Sanofi-Aventis)

Totale risposte archiviate 4.655

Tutte le categorie

- 1) Diagnosi precoce e screening (1 domanda/e)
- 2) Anamnesi ed esame obiettivo (1 domanda/e)
- 3) PSA (6 domanda/e)
- 4) Imaging e stadiazione (4 domanda/e)
- 5) Biopsia (4 domanda/e)
- 6) Stadiazione (9 domanda/e)
- 7) Chemioprevenzione (2 domanda/e)
- 8) Sorveglianza (4 domanda/e)
- 9) Chirurgia (6 domanda/e)
- 10) Radioterapia (17 domanda/e)
- 11) Brachiterapia (4 domanda/e)
- 12) Trattamenti alternativi (7 domanda/e)
- 13) Problematiche uro-andrologiche (10 domanda/e)
- 14) Problematiche psico-oncologiche (3 domanda/e)
- 15) Terapia ormonale (3 domanda/e)
- 16) Terapia ormonale di 2° LINEA (3 domanda/e)
- 17) Chemioterapia (6 domanda/e)
- 18) Problematiche ossee (2 domanda/e)
- 19) Terapia di supporto (5 domanda/e)

Diagnosi precoce e screening

1 Ritenete che sia utile un programma di diagnosi precoce con DRE e PSA in soggetti asintomatici ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (**54 occorrenze**) 71.05 %
- b) No (**22 occorrenze**) 28.95 %

(Totale occorrenze: **76**)

Anamnesi ed esame obiettivo

2 Con un PSA < a 2,5 ng/ml e DRE sospetta sottoponi il paziente a mappaggio prostatico ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (**51 occorrenze**) 70.83 %
- b) No (**21 occorrenze**) 29.17 %

(Totale occorrenze: **72**)

PSA

3 Nella pratica clinica comune, qual è il cut-off di PSA per cui consideri appropriato proporre una biopsia prostatica

Domanda a risposta singola

- a) ≥ 4.0 ng/ml (**61 occorrenze**) 84.72 %
- b) 2 di 23 04/10/2007 9.15
- c) ≥ 2.5 ng/ml (**5 occorrenze**) 6.94 %
- d) ≥ 3.0 ng/ml (**6 occorrenze**) 8.33 %

(Totale occorrenze: **72**)

4 Con un PSA compreso tra 4.0-10.0 ng/ml quale dei seguenti parametri di aiuta di più nel proporre una biopsia prostatica

Domanda a risposta singola

- a) PSA density (**5 occorrenze**) 7.25 %
- b) PSA density della zona di transizione (**1 occorrenze**) 1.45 %
- c) PSA velocity (**18 occorrenze**) 26.09 %
- d) Rapporto libero/totale (**45 occorrenze**) 65.22 %
- e) Altri parametri (CPSA, HK2,) (**0 occorrenze**) 0 %

(Totale occorrenze: **69**)

5 Utilizzi i derivati del PSA e le sue Forme molecolari nell'indicazione alla biopsia prostatica?

Domanda a risposta singola

- a) Mai (**24 occorrenze**) **34.78 %**
- b) Sì, quando il PSA totale è tra 4 e 10 ng/ml (**36 occorrenze**) **52.17 %**
- c) Sì, quando il PSA totale è tra 2 e 4 ng/ml (**4 occorrenze**) **5.8 %**
- d) Sì, quando il PSA totale è tra 2 e 10 ng/ml (**1 occorrenze**) **1.45 %**
- e) Sempre, indipendentemente dai valori di PSA totale (**4 occorrenze**) **5.8 %**

(Totale occorrenze: 69)

6 Utilizzi i derivati del PSA correlati al volume prostatico nell'indicazione alla biopsia prostatica?

Domanda a risposta singola

- a) No (**19 occorrenze**) **28.36 %**
- b) Sì, PSAD (cut off 0,15 ng/ml/cc) (**5 occorrenze**) **7.46 %**
- c) Sì, PSAD (cut off 0,1 ng/ml/cc) (**0 occorrenze**) **0 %**
- d) Sì, PSAD (cut off valutato su casistica personale) (**2 occorrenze**) **2.99 %**
- e) Sì, PSATZ (cut off 0,35 ng/ml/cc) (**1 occorrenze**) **1.49 %**
- f) Sì, PSATZ (cut off 0,15-0,20 ng/ml/cc) (**0 occorrenze**) **0 %**
- g) Sì, PSATZ (cut off valutato su casistica personale) (**0 occorrenze**) **0 %**
- h) No, ma tengo comunque della dimensione della

prostata (**40 occorrenze**) **59.7 %**

(Totale occorrenze: 67)

7 Quale valore del rapporto PSA F/T consideri patologico (sospetto di neoplasia prostatica)?

Domanda a risposta singola

- a) $F/T < 15\%$ (**33 occorrenze**) **50 %**
- b) $F/T < 20\%$ (**21 occorrenze**) **31.82 %**
- c) $F/T < 25\%$ (**0 occorrenze**) **0 %**
- d) $F/T < 30\%$ (**2 occorrenze**) **3.03 %**
- e) Non utilizzo il PSA F/T perché non esiste un valore di riferimento standard (**10 occorrenze**) **15.15 %**

(Totale occorrenze: 66)

8 Utilizzi il cPSA (PSA complessato) nell'indicazione alla biopsia prostatica

Domanda a risposta singola

- a) No (**59 occorrenze**) **90.77 %**
- b) Sì, al posto del F/T, quando il PSA totale è nella zona grigia (**0 occorrenze**) **0 %**
- c) Sì, solo quando il PSA F/T non è dirimente (**6 occorrenze**) **9.23 %**
- d) Sempre, indipendentemente dai valori di PSA totale (**0 occorrenze**) **0 %**

(Totale occorrenze: 65)

Imaging e stadiazione

9 Quale metodo diagnostico utilizzate come prima indagine nel riconoscimento del carcinoma della prostata?

Domanda a risposta singola

- a) ecografia trasrettale (27 occorrenze) 40.91 %
- b) Tc (0 occorrenze) 0 %
- c) RMN (2 occorrenze) 3.03 %
- d) Nessuno dei precedenti (37 occorrenze) 56.06 %

(Totale occorrenze: 66)

10 Quando utilizzate l'ecografia trasrettale come metodo diagnostico nel carcinoma della prostata ?

Domanda a risposta singola

- a) sempre (16 occorrenze) 24.24 %
- b) mai (2 occorrenze) 3.03 %
- c) solo nello screening (2 occorrenze) 3.03 %
- d) sono come ausilio per l'utilizzo di biopsie mirate (46 occorrenze) 69.7 %

(Totale occorrenze: 66)

11 Quando utilizzate la TC come metodo diagnostico nel carcinoma della prostata?

Domanda a risposta singola

- a) sempre (4 occorrenze) 6.06 %
- b) mai (19 occorrenze) 28.79 %
- c) solo in caso do PSA elevato (11 occorrenze) 16.67 %
- d) per definire un rilievo ecografico (4 occorrenze) 6.06 %
- e) solo nei casi di malattia avanzata (28 occorrenze) 42.42 %

(Totale occorrenze: 66)

12 Quando utilizzate la Risonanza Magnetica come metodo diagnostico nel carcinoma della prostata?

Domanda a risposta singola

- a) sempre (1 occorrenze) 1.52 %
- b) mai (30 occorrenze) 45.45 %
- c) in casi selezionati dal prelievo bioptico (20 occorrenze) 30.3 %
- d) nello screening (1 occorrenze) 1.52 %
- e) solo nei casi di malattia avanzata (14 occorrenze) 21.21 %

(Totale occorrenze: 66)

Biopsia

13 Nella pratica clinica comune, quale ti sembra essere il numero ottimale di prelievi da eseguire alla prima biopsia ?

Domanda a risposta singola

- a) 6 (1 occorrenze) 1.61 %
- b) 8 (4 occorrenze) 6.45 %
- c) 10-12 (33 occorrenze) 53.23 %
- d) 12-18 (16 occorrenze) 25.81 %
- e) 18 (2 occorrenze) 3.23 %
- f) Variabile al variare del volume prostatico (6 occorrenze) 9.68 %

(Totale occorrenze: 62)

14 Nella pratica clinica comune, quale ti sembra essere il numero ottimale di prelievi da eseguire alla seconda biopsia?

Domanda a risposta singola

- a) 6 e biopsie della TZ (0 occorrenze) 0 %
- b) 8 e biopsie della TZ (3 occorrenze) 5 %
- c) 10-12 e biopsie della TZ (21 occorrenze) 35 %
- d) 12-18 comprese le biopsie della TZ (17 occorrenze) 28.33 %
- e) 18 comprese le biopsie della TZ (11 occorrenze) 18.33 %
- f) Variabile al variare del volume prostatico (8 occorrenze) 13.33 %

(Totale occorrenze: 60)

15 In caso di HG PIN alla prima biopsia, come ti comporteresti?

Domanda a risposta singola

- a) Rebiopsia entro 3 mesi (15 occorrenze) 25 %
- b) Rebiopsia dopo 3 mesi (39 occorrenze) 65 %
- c) Propongo subito una biopsia a saturazione (6 occorrenze) 10 %

(Totale occorrenze: 60)

16 In caso di ASAP / Lesione sospetta ma non diagnostica per adenocarcinoma alla prima biopsia, come ti comporteresti?

Domanda a risposta singola

- a) Rebiopsia entro 3 mesi (21 occorrenze) 35 %
- b) rebiopsia dopo 3 mesi (31 occorrenze) 51.67 %
- c) Propongo subito una biopsia a saturazione (8 occorrenze) 13.33 %

(Totale occorrenze: 60)

Stadiazione

17 Quale metodo diagnostico ritieni più utile nella stadiazione loco-regionale del carcinoma prostatico ?

Domanda a risposta singola

- a) ecografia (13 occorrenze) 21.67 %
- b) TC (14 occorrenze) 23.33 %
- c) RM (15 occorrenze) 25 %
- d) nessuno dei tests indicati (18 occorrenze) 30 %

(Totale occorrenze: 60)

18 In quali casi utilizzi la Risonanza Magnetica nella stadiazione loco-regionale del carcinoma della prostata?

Domanda a risposta singola

- a) mai (**30 occorrenze**) 50 %
- b) solo se il PSA è elevato (**5 occorrenze**) 8.33 %
- c) solo nei casi di malattia localmente avanzata (**22 occorrenze**) 36.67 %
- d) solo nei casi di malattia sistemica (**3 occorrenze**) 5 %

(Totale occorrenze: 60)

19 Quale metodo diagnostico utilizzi nel Follow up del carcinoma della prostata?

Domanda a risposta singola

- a) TC-PET (**1 occorrenze**) 1.69 %
- b) Scintigrafia ossea (**4 occorrenze**) 6.78 %
- c) RMN (**1 occorrenze**) 1.69 %
- d) TC (**2 occorrenze**) 3.39 %
- e) Esami di laboratorio (**51 occorrenze**) 86.44 %

(Totale occorrenze: 59)

20 Nello studio dei linfonodi addominali in paziente portatore di carcinoma prostatico utilizzi la TC

Domanda a risposta singola

- a) in caso di PSA elevato (**41 occorrenze**) 69.49 %
- b) in presenza di qualsiasi valore di PSA (**3 occorrenze**) 5.08 %
- c) mai (**7 occorrenze**) 11.86 %
- d) sempre (**8 occorrenze**) 13.56 %

(Totale occorrenze: 59)

21 Nello studio dei linfonodi addominali e pelvici l'accuratezza diagnostica risulta:

Domanda a risposta singola

- a) maggiore con l'ecografia (**1 occorrenze**) 1.69 %
- b) maggiore con la TC (**17 occorrenze**) 28.81 %
- c) maggiore con la RM (**7 occorrenze**) 11.86 %
- d) analoga con l'impiego della TC e della RM (**34 occorrenze**) 57.63 %

(Totale occorrenze: 59)

22 Nella tua pratica quotidiana, utilizzi i nomogrammi come ausilio per la stadiazione?

Domanda a risposta singola

- a) sempre (**18 occorrenze**) 30.51 %
- b) mai (**13 occorrenze**) 22.03 %
- c) a volte (**28 occorrenze**) 47.46 %

(Totale occorrenze: 59)

23 Se li utilizzi, quale tra questi prevalentemente?

Domanda a risposta singola

- a) Partin (**33 occorrenze**) 58.93 %
- b) AURO (**16 occorrenze**) 28.57 %
- c) altri (specificare) (**7 occorrenze**) 12.5 %

(Totale occorrenze: 56)

24 Utilizzi le classi di rischio nella stadiazione / programmazione terapeutica ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (**47 occorrenze**) 81.03 %
- b) No (**11 occorrenze**) 18.97 %

(Totale occorrenze: 58)

25 La migliore definizione di fattore prognostico è :

Domanda a risposta singola

- a) Fattore che influenza la risposta ad un determinato trattamento (**9 occorrenze**) 15.79 %
- b) Fattore correlato alla probabilità di guarigione o di aumento di sopravvivenza (**45 occorrenze**) 78.95 %
- c) Fattore indicante il trattamento più idoneo (**3 occorrenze**) 5.26 %

(Totale occorrenze: 57)

Chemioprevenzione

26 Fai chemioprevenzione del carcinoma prostatico?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (**1 occorrenze**) 1.79 %
- b) Sì per L' HGPIN (**3 occorrenze**) 5.36 %
- c) Sì in caso di ereditarietà (**0 occorrenze**) 0 %
- d) Sì in caso di familiarità (**4 occorrenze**) 7.14 %
- e) Sì per l'ASAP (**1 occorrenze**) 1.79 %
- f) Sì per b,c,d,e (**5 occorrenze**) 8.93 %
- g) Sì per b,c,d (**0 occorrenze**) 0 %
- h) No (**25 occorrenze**) 44.64 %
- i) No, ma informo i pazienti ad altro rischio che esistono farmaci che potenzialmente prevengono il CaP (**17 occorrenze**) 30.36 %

(Totale occorrenze: 56)

27 Se fai chemioprevenzione del carcinoma prostatico cosa utilizzi?

Domanda a risposta singola

- a) Finasteride (**9 occorrenze**) 16.98 %
- b) Dutasteride (**1 occorrenze**) 1.89 %
- c) Finasteride o Dutasteride indifferentemente (**6 occorrenze**) 11.32 %
- d) Selenio (**0 occorrenze**) 0 %

- e) Selenio e micronutrienti antiossidanti (7 occorrenze) 13.21 %
- f) Micronutrienti antiossidanti (3 occorrenze) 5.66 %
- g) Tutti i precedenti (12 occorrenze) 22.64 %
- h) Dieta povera di lipidi ed esercizio fisico (15 occorrenze) 28.3 %

(Totale occorrenze: 53)

Sorveglianza

28 L'attualità epidemiologica e clinica relativa al carcinoma prostatico fa ritenere che esista una questione di

Domanda a risposta singola

- a) sovradiagnosi (4 occorrenze) 7.69 %
- b) sovratrattamento (9 occorrenze) 17.31 %
- c) entrambe (36 occorrenze) 69.23 %
- d) nessuna delle due (3 occorrenze) 5.77 %

(Totale occorrenze: 52)

29 Ritenete che sia possibile omettere il trattamento attivo in pazienti con malattia iniziale in base a fattori di rischio?

Domanda a risposta singola

- a) Sì, in base esclusivamente a parametri connessi al paziente (età, performance status, comorbidità) (29 occorrenze) 56.86 %
- b) Sì, in base a fattori di rischio clinico-patologici (PSA, GPS, stadio T, parametri legati alla bx) (18 occorrenze) 35.29 %
- c) No mai (4 occorrenze) 7.84 %

(Totale occorrenze: 51)

30 Ritenete che sia possibile omettere il trattamento attivo anche in pazienti ottimamente candidabili a terapia attiva -età, buon PS- (sorveglianza attiva), se sono portatori di adeguati criteri di selezione?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (27 occorrenze) 52.94 %
- b) No (24 occorrenze) 47.06 %

(Totale occorrenze: 51)

31 Ritenete che un adeguato programma di SA sia in grado di non compromettere la prognosi nei pazienti che non dovessero mantenere i criteri di selezione?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (6 occorrenze) 12 %
- b) No (4 occorrenze) 8 %
- c) Probabilmente sì (29 occorrenze) 58 %
- d) Probabilmente no (11 occorrenze) 22 %

(Totale occorrenze: 50)

Chirurgia

32 In pazienti con sospetto di malattia prostatica non-confinata (T3 clinico), senza controindicazioni anestesilogiche e con ostruzione cervico-uretrale conclamata, suggerisci:

Domanda a risposta singola

- a) La prostatectomia radicale (**25 occorrenze**) 49.02 %
- b) TURP + Radioterapia (**19 occorrenze**) 37.25 %
- c) TURP + Terapia ormonale (**7 occorrenze**) 13.73 %

(Totale occorrenze: 51)

33 In quale di questi pazienti eseguiresti un intervento di prostatectomia radicale con intento Nerve Sparing, (funzione erettile pre-operatoria conservata) (consentite risposte multiple):

Domanda a risposta singola

- a) PSA 15; 2 prelievi biotipici positivi su 12 effettuati, GS 3+3 (**2 occorrenze**) 4 %
- b) PSA 6; 4 prelievi biotipici (Bilaterali) positivi su 12 effettuati, GS 3+3 (**10 occorrenze**) 20 %
- c) PSA 9; 1 prelievo biotipico positivo su 12 effettuati, Gleason Grade 4 (**19 occorrenze**) 38 %
- d) Tutte le precedenti (**14 occorrenze**) 28 %
- e) Nessuna delle precedenti (**5 occorrenze**) 10 %

(Totale occorrenze: 50)

34 Consideri la linfadenomectomia pelvica durante RRP curativa?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (**12 occorrenze**) 24.49 %
- b) No (**37 occorrenze**) 75.51 %

(Totale occorrenze: 49)

35 In pazienti con fattori prognostici favorevoli esegui ugualmente la linfettomia?

Domanda a risposta singola

- a) MAI (**26 occorrenze**) 52 %
- b) SEMPRE (**24 occorrenze**) 48 %

(Totale occorrenze: 50)

36 In caso di linfettomia stadiante positiva per malattia carcinomatosa (dopo esame estemporaneo), sospendi la procedura?

Domanda a risposta singola

- a) SÌ (**13 occorrenze**) 26.53 %
- b) NO (**4 occorrenze**) 8.16 %
- c) Non eseguo l'esame estemporaneo (**32 occorrenze**) 65.31 %

(Totale occorrenze: 49)

37 Che tipo di linfectomia esegui durante interventi di prostatectomia radicale?

Domanda a risposta singola

- a) Otturatoria (9 occorrenze) 18.37 %
- b) Iliaci esterni + Otturatori (21 occorrenze) 42.86 %
- c) Iliaci Interni+ Iliaci esterni + Otturatori (19 occorrenze) 38.78 %

(Totale occorrenze: 49)

Radioterapia

38 La RTE con intento di radicalità è indicata in tutti i pazienti con malattia loco-regionale ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (32 occorrenze) 64 %
- b) No (18 occorrenze) 36 %

(Totale occorrenze: 50)

39 La tecnica di irradiazione conformazionale con alte energie (con o senza modulazione del fascio) deve essere considerata la modalità di scelta?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (34 occorrenze) 87.18 %
- b) No (5 occorrenze) 12.82 %

(Totale occorrenze: 39)

40 I pazienti in classe di rischio intermedia ed alta devono essere irradiati a dosi di riferimento > 70 Gy indipendentemente dalla associazione terapeutica?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (31 occorrenze) 81.58 %
- b) No (7 occorrenze) 18.42 %

(Totale occorrenze: 38)

41 L'irradiazione profilattica dei linfonodi pelvici deve essere effettuata nei pazienti a rischio di compromissione sub-clinica definita secondo l'algoritmo predittivo di McRoach o la classe di rischio?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (28 occorrenze) 73.68 %
- b) No (10 occorrenze) 26.32 %

(Totale occorrenze: 38)

42 Tutti i pazienti in classe di rischio bassa sono candidati a RTE esclusiva ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (21 occorrenze) 55.26 %
- b) No (17 occorrenze) 44.74 %

(Totale occorrenze: 38)

43 Tutti i pazienti in classe di rischio intermedia/alta sono candidati a trattamento associato con TO neoadiuvante/adiuvante ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (31 occorrenze) 81.58 %
- b) No (7 occorrenze) 18.42 %

(Totale occorrenze: 38)

44 La durata della terapia ormonale neoadiuvante deve essere > 2 mesi e la durata della terapia ormonale adiuvante deve essere > 2 anni ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (28 occorrenze) 75.68 %
- b) No (9 occorrenze) 24.32 %

(Totale occorrenze: 37)

45 L'outcome oncologico deve essere valutato solo attraverso l'analisi della cinetica del PSA ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (30 occorrenze) 81.08 %
- b) No (7 occorrenze) 18.92 %

(Totale occorrenze: 37)

46 L'esecuzione della biopsia dopo RTE può essere considerata come un criterio di valutazione del risultato, al di fuori di studi clinici controllati ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (9 occorrenze) 23.68 %
- b) No (29 occorrenze) 76.32 %

(Totale occorrenze: 38)

47 Quale delle seguenti motivazioni ritieni predominante per giustificare un trattamento associato ERT + terapia ormonale ?

Domanda a risposta singola

- a) la tua esperienza clinica (9 occorrenze) 18.75 %
- b) i riscontri della letteratura (39 occorrenze) 81.25 %
- c) la durata della lista di attesa (0 occorrenze) 0 %

(Totale occorrenze: 48)

48 Quale dei seguenti indicatori prognostici utilizzi nella valutazione di un trattamento associato ERT + terapia ormonale ?

Domanda a risposta singola

- a) il valore di T e/o N (4 occorrenze) 8.33 %
- b) il GPS (0 occorrenze) 0 %
- c) il PSA alla diagnosi (1 occorrenze) 2.08 %
- d) a+b (4 occorrenze) 8.33 %
- e) a+c (10 occorrenze) 20.83 %
- f) b+c (3 occorrenze) 6.25 %
- g) gli algoritmi predittivi per la compromissione di N e/o delle vescicole seminali (8 occorrenze) 16.67 %
- h) le classi di rischio (18 occorrenze) 37.5 %

(Totale occorrenze: 48)

49 Quale dei seguenti indicatori prognostici utilizzati nella formulazione del piano di trattamento radioterapico (definizione dei volumi di irradiazione e delle dosi da erogare)?

Domanda a risposta singola

- a) il valore di T e/o N (4 occorrenze) 8.7 %
- b) il GPS (0 occorrenze) 0 %
- c) il PSA alla diagnosi (1 occorrenze) 2.17 %
- d) a+b (5 occorrenze) 10.87 %
- e) a+c (5 occorrenze) 10.87 %
- f) b+c (1 occorrenze) 2.17 %
- g) gli algoritmi predittivi per la compromissione di N e/o delle vescicole seminali (11 occorrenze) 23.91 %
- h) le classi di rischio (19 occorrenze) 41.3 %

(Totale occorrenze: 46)

50 Ritieni che la dose totale di 70 Gy (calcolata al punto ICRU) possa considerarsi indicata nei pz trattati con ERT esclusiva ed intento di radicalità?

Domanda a risposta singola

- a) No mai (7 occorrenze) 16.28 %
- b) Sì sempre (10 occorrenze) 23.26 %
- c) Sì ma solo nei pazienti a prognosi favorevole (T<2a e GPS < 3+3 e PSA < 10.0)

(26 occorrenze) 60.47 %

(Totale occorrenze: 43)

51 Ritieni che la tecnica di irradiazione conformazionale (3D-CRT), con o senza modulazione dell'intensità del fascio, rappresenti il goal-standard per i pz con ca.P da sottoporre a ERT con intento di radicalità?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (42 occorrenze) 95.45 %
- b) No (2 occorrenze) 4.55 %

(Totale occorrenze: 44)

52 Utilizzi l'istogramma dose/volume per la valutazione previsionale del rischio di tossicità radioindotta al retto?

Domanda a risposta singola

- a) No mai (**13 occorrenze**) **33.33 %**
- b) Sì, sempre (**12 occorrenze**) **30.77 %**
- c) Sì, ma solo nei pazienti trattati a dosi > 76 Gy (**14 occorrenze**) **35.9 %**

(Totale occorrenze: 39)

53 Ritieni opportuno informare il paziente in merito al rischio di neoplasia radioindotta?

Domanda a risposta singola

- a) No, in quanto non ritengo che esistano dati sufficienti per renderlo quantificabile (**10 occorrenze**) **25 %**
- b) Sì, sempre (**19 occorrenze**) **47.5 %**
- c) Sì, ma solo nei pazienti con età < 70 anni (**6 occorrenze**) **15 %**
- d) Sì, ma solo nei pazienti con anamnesi positiva per poliposi del colon-retto e/o di npl superficiale della vescica (**5 occorrenze**) **12.5 %**

(Totale occorrenze: 40)

54 Quale delle seguenti figure professionali ritieni più indicata per formulare la diagnosi di recidiva biochimica dopo ERT?

Domanda a risposta singola

- a) l' urologo (**9 occorrenze**) **21.95 %**
- b) il radioterapista (**1 occorrenze**) **2.44 %**
- c) l'oncologo medico (**0 occorrenze**) **0 %**
- d) indifferentemente, una delle tre figure professionali sopra elencate (**31 occorrenze**) **75.61 %**

(Totale occorrenze: 41)

Brachiterapia

55 Quali fattori malattia relati ritiene rendano considerabile una brachiterapia con impianto permanente (LDR) come monoterapia?

Domanda a risposta singola

- a) basso rischio definito da T1c-2a, GS < 7 e PSA < 10 ng/ml (**29 occorrenze**) **72.5 %**
- b) rischio intermedio definito da T2b-c o GS 7 o PSA 10-20 ng/ml (**2 occorrenze**) **5 %**
- c) in entrambi le categorie è considerabile (**9 occorrenze**) **22.5 %**

(Totale occorrenze: 40)

56 Quali fattori paziente relati ritiene rendano considerabile una brachiterapia con impianto permanente (LDR)

Domanda a risposta singola

- a) volume prostatico < 50-55 cc (**5 occorrenze**) **12.82 %**
- b) IPSS < 15 e Qmax > 15 ml/s (**3 occorrenze**) **7.69 %**
- c) Presenza di entrambi i punti precedenti (**28 occorrenze**) **71.79 %**
- d) Volume prostatico e flusso non sono rilevanti (**3 occorrenze**) **7.69 %**

(Totale occorrenze: 39)

57 Quali fattori malattia relati ritiene possano controindicare una brachiterapia con impianto permanente (LDR) come monoterapia?

Domanda a risposta singola

- a) basso rischio definito da T1c-2a, GS < 7 e PSA < 10 ng/ml (**7 occorrenze**) **17.95 %**
- b) alto rischio definito da T3a-b o GS 8-10 o PSA > 20 ng/ml (**32 occorrenze**) **82.05 %**

(Totale occorrenze: 39)

58 Quali fattori paziente relati ritiene possano controindicare una brachiterapia con impianto permanente (LDR)?

Domanda a risposta singola

- a) età < 60 anni (**2 occorrenze**) **5.13 %**
- b) ostruzione severa (**17 occorrenze**) **43.59 %**
- c) entrambi i fattori (**20 occorrenze**) **51.28 %**

(Totale occorrenze: 39)

Trattamenti alternativi

59 La Crioterapia e l'HIFU possono essere proposte quale:

Domanda a risposta singola

- a) Trattamento con finalità radicale del carcinoma prostatico organo-confinato e localmente avanzato in pazienti selezionati. (**8 occorrenze**) **19.51 %**
- b) Trattamento con finalità di salvataggio dopo fallimento radioterapico. (**8 occorrenze**) **19.51 %**
- c) Trattamento palliativo locale del carcinoma metastatico, con la finalità di limitare o ridurre gli effetti indotti dalla progressione neoplastica loco-regionale, causa di ostruzione e/o ematuria (solo per la Crioterapia). (**8 occorrenze**) **19.51 %**
- d) Tutte le precedenti. (**17 occorrenze**) **41.46 %**

(Totale occorrenze: 41)

60 I principali svantaggi della Crioterapia e dell'HIFU sono rappresentati da:

Domanda a risposta singola

- a) Elevati costi e necessità di un lungo training tecnico. (**8 occorrenze**) **19.51 %**
- b) Mancanza di studi clinici randomizzati. (**7 occorrenze**) **17.07 %**
- c) Limitati follow-up. (**6 occorrenze**) **14.63 %**
- d) Risposte 3 e 4 (**20 occorrenze**) **48.78 %**

(Totale occorrenze: 41)

61 I principali vantaggi offerti dalla Crioterapia e dall'HIFU sono:

Domanda a risposta singola

- a) Possibile esecuzione in regime di Day Surgery in anestesia periferica, con assente o limitato sanguinamento e scarsa morbidità. **(28 occorrenze) 70 %**
- b) Ripetibilità a breve termine del trattamento in caso di failure. **(11 occorrenze) 27.5 %**
- c) Assenza di Deficit Erettile procedura-correlato. **(1 occorrenze) 2.5 %**
- d) Lunghi follow-up clinici disponibili. **(0 occorrenze) 0 %**

(Totale occorrenze: 40)

62 Quale cut off di PSA consideri più valido per definire il fallimentobiochimico dopo RRP ?

Domanda a risposta singola

- a) =0.02 ng/ml **(1 occorrenze) 2.5 %**
- b) >0.02 ng/ml **(7 occorrenze) 17.5 %**
- c) =0.04 ng/ml **(2 occorrenze) 5 %**
- d) =0.06 ng/ml **(0 occorrenze) 0 %**
- e) Qualsiasi valore di PSA in crescita in almeno due misurazioni successive **(30 occorrenze) 75 %**

(Totale occorrenze: 40)

63 Nel distinguere la sede della recidiva dopo RRP, quali sono i parametri clinici a cui fai riferimento?

Domanda a risposta singola

- a) Gleason score alla RRP **(1 occorrenze) 2.56 %**
- b) Stadio patologico alla RRP **(2 occorrenze) 5.13 %**
- c) PSA velocity **(10 occorrenze) 25.64 %**
- d) PSA DT **(0 occorrenze) 0 %**
- e) Intervallo di tempo tra RRP e PSA failure **(8 occorrenze) 20.51 %**
- f) Tutti **(15 occorrenze) 38.46 %**
- g) Nessuno **(3 occorrenze) 7.69 %**

(Totale occorrenze: 39)

64 Esegui di routine una ristadiatione con imaging con un PSA failure < 1 ng/ml dopo RRP?

Domanda a risposta singola

- a) Sì **(12 occorrenze) 30.77 %**
- b) No **(27 occorrenze) 69.23 %**

(Totale occorrenze: 39)

65 Esegui di routine una ristadiatione con imaging con un PSA failure > 1 ng/ml dopo RRP?

Domanda a risposta singola

- a) Sì **(26 occorrenze) 66.67 %**
- b) No **(13 occorrenze) 33.33 %**

(Totale occorrenze: 39)

Problematiche uro-andrologiche

66 Nella tua personale esperienza, dopo Prostatectomia radicale NON NERVESPARING in pazienti con ottima funzione erettile preoperatoria, qual'è la percentuale di recupero della funzione erettile (intendendo la capacità di avere rapporti sessuali soddisfacenti senza ausilio di farmaci) a 18-24 mesi dall'intervento?

Domanda a risposta singola

- a) < 10% (**24** occorrenze) **58.54** %
- b) 20-30% (**11** occorrenze) **26.83** %
- c) 30-40% (**5** occorrenze) **12.2** %
- d) 40-50% (**1** occorrenze) **2.44** %
- e) 50-60% (**0** occorrenze) **0** %

(Totale occorrenze: **41**)

67 Nella tua personale esperienza, dopo Prostatectomia radicale NERVESPARING MONOLATERALdP in pazienti con ottima funzione erettile preoperatoria, qual'è la percentuale di recupero della funzione erettile (intendendo la capacità di avere rapporti sessuali soddisfacenti senza ausilio di farmaci) a 18-24 mesi dall'intervento?

Domanda a risposta singola

- a) < 10% (**2** occorrenze) **5** %
- b) 20-30% (**14** occorrenze) **35** %
- c) 30-40% (**8** occorrenze) **20** %
- d) 40-50% (**7** occorrenze) **17.5** %
- e) 50-60% (**6** occorrenze) **15** %
- f) 60-70% (**2** occorrenze) **5** %
- g) 70-80% (**1** occorrenze) **2.5** %

(Totale occorrenze: **40**)

68 Nella tua personale esperienza, dopo Prostatectomia radicale NERVESPARING BILATERALdP in pazienti con ottima funzione erettile preoperatoria, qual'è la percentuale di recupero della funzione erettile (intendendo la capacità di avere rapporti sessuali soddisfacenti senza ausilio di farmaci) a 18-24 mesi dall'intervento?

Domanda a risposta singola

- a) < 10% (**0** occorrenze) **0** %
- b) 20-30% (**4** occorrenze) **10** %
- c) 30-40% (**9** occorrenze) **22.5** %
- d) 40-50% (**7** occorrenze) **17.5** %
- e) 50-60% (**5** occorrenze) **12.5** %
- f) 60-70% (**11** occorrenze) **27.5** %
- g) 70-80% (**2** occorrenze) **5** %
- h) 80-90% (**2** occorrenze) **5** %

(Totale occorrenze: **40**)

69 Secondo la tua personale esperienza lo studio della funzione sessuale pre e postoperatoria cosa dovrebbe valutare ?

Domanda a risposta singola

- a) funzione erettiva (5 occorrenze) 12.5 %
- b) funzione orgasmica (0 occorrenze) 0 %
- c) funzione pulsionale (libido, desiderio, eccitazione) (0 occorrenze) 0 %
- d) a+b (3 occorrenze) 7.5 %
- e) a+c (8 occorrenze) 20 %
- f) b+c (0 occorrenze) 0 %
- g) a+b+c (24 occorrenze) 60 %

(Totale occorrenze: 40)

70 Secondo la tua personale esperienza la valutazione della funzione sessuale pre e postoperatoria dovrebbe essere eseguita con:

Domanda a risposta singola

- a) intervista fatta dal chirurgo (4 occorrenze) 10 %
- b) intervista fatta dallo psicologo (5 occorrenze) 12.5 %
- c) questionario predisposto dal chirurgo, auto compilato dal paziente (3 occorrenze) 7.5 %
- d) questionario validato, autocompilato dal paziente (28 occorrenze) 70 %

(Totale occorrenze: 40)

71 Ai fini della conservazione/recupero della funzione erettiva dopo prostatectomia radicale ritieni che siano fattori rilevanti: (possibili più di una scelta)

Domanda a risposta multipla

- a) esperienza del chirurgo (30 occorrenze) 22.9 %
- b) ottima funzione erettile preoperatoria (28 occorrenze) 21.37 %
- c) età del paziente (31 occorrenze) 23.66 %
- d) tecnica nerve sparing (33 occorrenze) 25.19 %
- e) adeguato follow-up (18-24 mesi (9 occorrenze) 6.87 %

(Totale occorrenze: 131)

72 Ai fini della conservazione/recupero della funzione erettiva dopo prostatectomia radicale ritieni che sia un fattore rilevante il riconoscimento e la conservazione delle arterie pudende accessorie?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (19 occorrenze) 48.72 %
- b) No (20 occorrenze) 51.28 %

(Totale occorrenze: 39)

73 Ai fini della conservazione/recupero della funzione erettiva dopo prostatectomia radicale ritieni che sia un fattore rilevante o utile l'innesto nervoso (n. surale / n. genitofemorale) dal/i lato/i in cui il/i fascio/i neurovascolare/i non è/sono stato/i risparmiato/i?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (6 occorrenze) 15 %
- b) No (34 occorrenze) 85 %

(Totale occorrenze: 40)

74 Ai fini della conservazione/recupero della funzione erettiva dopo prostatectomia radicale, ritieni che sia un fattore rilevante o utile iniziare precocemente un terapia proerettile farmacologica (PDE5-I / PROSTAGLANDINE intracavernose) in previsione dell'interazione sessuale?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (33 occorrenze) 82.5 %
- b) No (7 occorrenze) 17.5 %

(Totale occorrenze: 40)

75 Ai fini della conservazione/recupero della funzione erettiva dopo prostatectomia radicale, ritieni utile uno schema terapeutico "riabilitativo", iniziato precocemente dopo l'intervento, con utilizzo a tempi prefissati di farmaci proerettivi orali ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (35 occorrenze) 87.5 %
- b) No (5 occorrenze) 12.5 %

(Totale occorrenze: 40)

Problematiche psico-oncologiche

76 A fronte dell'offerta al paziente di più strategie terapeutiche, ritiene utile predisporre un setting clinico particolare per aiutare il paziente a prendere una decisione?

Domanda a risposta singola

- a) Sì, sempre (29 occorrenze) 72.5 %
- b) Qualche volta (per quali situazioni?) (7 occorrenze) 17.5 %
- c) No, mai (4 occorrenze) 10 %

(Totale occorrenze: 40)

77 Ritiene opportuno predisporre interventi integrati andro-psico sessuologici per il paziente affetto da CAP ?

Domanda a risposta singola

- a) Sì, sempre (9 occorrenze) 23.08 %
- b) Qualche volta (25 occorrenze) 64.1 %
- c) No, mai (5 occorrenze) 12.82 %

(Totale occorrenze: 39)

78 Ritiene che strumenti di rilevazione della Qualità di Vita validi

ed attendibili per la popolazione italiana (EORTC; FACT-P; UCLA) siano sufficienti per comprendere la compromissione della sfera psico-affettiva-sessuale del paziente con CAP?

Domanda a risposta singola

- a) Sì (**18 occorrenze**) **46.15 %**
- b) No (**21 occorrenze**) **53.85 %**

(Totale occorrenze: 39)

Terapia ormonale

79 Per “Soppressione Androgenica Differita (Deffered Deprivation Therapy)” si intende :

Domanda a risposta singola

- a) La terapia ormonale che segue ogni terapia primaria con intento curativo (chirurgia, radioterapia) (**4 occorrenze**) **10.26 %**
- b) La terapia ormonale che si instaura alla comparsa di segni clinici di progressione o di sintomii (**30 occorrenze**) **76.92 %**
- c) La terapia ormonale con LH-RH che segue un periodo iniziale di 15-30 giorni con utilizzo di un antiandrogeno (**5 occorrenze**) **12.82 %**

(Totale occorrenze: 39)

80 Il Blocco Androgenico Massimale (MAB) è definito come :

Domanda a risposta singola

- a) La sola associazione fra LH-RH analogo ed antiandrogeno (**19 occorrenze**) **48.72 %**
- b) L'associazione fra LH-RH analogo – antiandrogeno e finasteride (**3 occorrenze**) **7.69 %**
- c) L'associazione fra castrazione chirurgica o farmacologia e antiandrogeno (**17 occorrenze**) **43.59 %**

(Totale occorrenze: 39)

81 Dopo sospensione dell' LH-RH analogo nella Terapia Intermittente i sintomi della ipotestostetonomia si risolvono dopo :

Domanda a risposta singola

- a) un periodo di 1 - 3 mesi (**10 occorrenze**) **25.64 %**
- b) Un periodo di circa 3-6 mesi (**22 occorrenze**) **56.41 %**
- c) Un periodo di 6-9 mesi (**7 occorrenze**) **17.95 %**

(Totale occorrenze: 39)

Terapia ormonale di 2° linea

82 Il carcinoma prostatico ormono-indipendente:

Domanda a risposta singola

- a) E' sinonimo di carcinoma ormono-refrattario (**13 occorrenze**) **33.33 %**
- b) Non è resistente alla castrazione (**0 occorrenze**) **0 %**

- c) Può ancora essere sensibile a manipolazioni ormonali di secondo livello (**11 occorrenze**) **28.21 %**
 - d) Non è più sensibile alla terapia ormonale (**15 occorrenze**) **38.46 %**
- (Totale occorrenze: 39)**

83 Per seconda linea ormonale si intendono:

Domanda a risposta singola

- a) Le manipolazioni ormonali dopo LHRH-A (**9 occorrenze**) **23.68 %**
- b) Le manipolazioni ormonali dopo BAM (**17 occorrenze**) **44.74 %**
- c) La terapia ormonale dopo “rising PSA” (**7 occorrenze**) **18.42 %**
- d) Nessuna delle precedenti (**5 occorrenze**) **13.16 %**

(Totale occorrenze: 38)

84 I trattamenti ormonali di 2a linea:

Domanda a risposta singola

- a) producono risposte obiettive durature (**0 occorrenze**) **0 %**
- b) impattano sulla sopravvivenza globale (**4 occorrenze**) **10.53 %**
- c) prolungano il tempo a comparsa di sintomi (**8 occorrenze**) **21.05 %**
- d) possono determinare dal 15 al 75% di risposte del PSA nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-indipendente (**26 occorrenze**) **68.42 %**

(Totale occorrenze: 38)

Chemioterapia

85 In quale fase della malattia ormono-refrattaria è indicato iniziare il trattamento chemioterapico?

Domanda a risposta singola

- a) esclusivamente a progressione biochimica (**12 occorrenze**) **30.77 %**
- b) progressione biochimica e strumentale in assenza di sintomi (**6 occorrenze**) **15.38 %**
- c) progressione biochimica e strumentale con sintomatologia clinica (**21 occorrenze**) **53.85 %**

(Totale occorrenze: 39)

86 Esistono indicatori ci possano aiutare nell'identificazione del “timing” per la chemioterapia?

Domanda a risposta singola

- a) analisi della cinetica del PSA (**20 occorrenze**) **52.63 %**
- b) performance status (**2 occorrenze**) **5.26 %**
- c) Presenza di malattia viscerale (**1 occorrenze**) **2.63 %**
- d) malattia sintomatica (**15 occorrenze**) **39.47 %**

(Totale occorrenze: 38)

87 Quale chemioterapico utilizzate in I linea nel carcinoma prostatico ormono-refrattario?

Domanda a risposta singola

- a) 75 Taxotere mg/m² con schedula trisettimanale (approvato come nuovo standard terapeutico nel 2004 da FDA e EMEA in base ai dati di prolungamento della sopravvivenza di circa 2 mesi rispetto al precedente standard rappresentato dal novantrone) **(25 occorrenze) 71.43 %**
- b) Taxotere 30 mg/m² settimanale x 5 settimane ogni 6 settimane **(4 occorrenze) 11.43 %**
- c) Novantrone 12 mg/m² ogni 21 giorni(standard terapeutico dal 1999 per l'efficacia palliativa dimostrata ma senza alcun impatto sulla sopravvivenza) **(0 occorrenze) 0 %**
- d) Taxotere 60 mg/m² + estramustina 280 mg x 3/die (per 5 giorni) ogni 21 **(4 occorrenze) 11.43 %** giorni **(2 occorrenze) 5.71 %**

(Totale occorrenze: 35)

88 In quali casi utilizzate il Novantrone in I linea?

Domanda a risposta singola

- a) Sempre **(1 occorrenze) 2.86 %**
- b) Nei pazienti anziani non cardiopatici **(0 occorrenze) 0 %**
- c) Mai dopo l'approvazione del taxotere quale nuovo standard **(13 occorrenze) 37.14 %**
- d) In caso di controindicazioni all'uso dei taxani (v. intolleranza e/o reazioni allergiche). **(21 occorrenze) 60 %**

(Totale occorrenze: 35)

89 Vi sono ancora degli spazi terapeutici per l'Estramustina nel carcinoma prostatico ormono-refrattario?

Domanda a risposta singola

- a) No, dopo i dati dello studio SWOG 99-16, non proponibile (aggiunta di tossicità) **(13 occorrenze) 36.11 %**
- b) Deve essere proposta ai pazienti con senza comorbidità **(9 occorrenze) 25 %**
- c) presenta un accettabile profilo di tossicità e permette di posticipare la CT **(14 occorrenze) 38.89 %**

(Totale occorrenze: 36)

90 Gli analoghi della somatostatina trovano indicazione nel ca. prostatico ormonorefrattario?

Domanda a risposta singola

- a) Solo se cromogranina sierica elevata **(16 occorrenze) 44.44 %**
- b) Solo se IHC positiva per CgA all'es.istologico. **(4 occorrenze) 11.11 %**
- c) No, gli studi a favore sono pochi e su casistiche ridotte **(15 occorrenze) 41.67 %**
- d) Solo in associazione ad LHRH-A alla sospensione dell'antiandrogeno **(1 occorrenze) 2.78 %**

(Totale occorrenze: 36)

Problematiche ossee

91 I bisfosfonati

Domanda a risposta singola

- a) Riducono l'incidenza delle complicanze scheletriche (**14 occorrenze**) **37.84 %**
- b) Non vanno utilizzati se le metastasi sono addensanti (**1 occorrenze**) **2.7 %**
- c) Riducono sempre il dolore da metastasi ossee (**4 occorrenze**) **10.81 %**
- d) L'acido zoledronico è l'unico bisfosfonato che si è dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle complicanze scheletriche (**18 occorrenze**) **48.65 %**

(Totale occorrenze: 37)

92 Quando dovrebbe essere iniziato il trattamento con acido zoledronico nel carcinoma prostatico?

Domanda a risposta singola

- a) Comparsa di metastasi ossee (**11 occorrenze**) **29.73 %**
- b) Comparsa di sintomi (**8 occorrenze**) **21.62 %**
- c) Evidenza di complicanze scheletriche (**11 occorrenze**) **29.73 %**
- d) Nei pazienti con osteoporosi prima di iniziare LHRH-A (**7 occorrenze**) **18.92 %**

(Totale occorrenze: 37)

Terapia di supporto

93 La dose massima di morfina somministrabile nelle 24 ore è:

Domanda a risposta singola

- a) 60 mg (**7 occorrenze**) **18.92 %**
- b) 120 mg (**5 occorrenze**) **13.51 %**
- c) Non esiste dose massima (**25 occorrenze**) **67.57 %**

(Totale occorrenze: 37)

94 Il metadone è:

Domanda a risposta singola

- a) un oppoide per il dolore moderato/severo (**38 occorrenze**) **100 %**
- b) un antidepressivo (**0 occorrenze**) **0 %**
- c) un FANS (**0 occorrenze**) **0 %**

(Totale occorrenze: 38)

95 Quale farmaco radiometabolico utilizzi nel trattamento sintomatico delle metastasi ossee da ca prostatico?

Domanda a risposta singola

- a) Stronzio (**23 occorrenze**) **63.89 %**
- b) Samario (**13 occorrenze**) **36.11 %**
- c) Renio (**0 occorrenze**) **0 %**

(Totale occorrenze: 36)

96 L' emivita del Samario è di:

Domanda a risposta singola

- a) 80,6 giorni (**3 occorrenze**) 8.57 %
- b) 25,4 giorni (**10 occorrenze**) 28.57 %
- c) giorni (**22 occorrenze**) 62.86 %

(Totale occorrenze: 35)

97 Quali delle seguenti scale di valutazione dell' intensità del dolore sono validate in lingua italiana e quindi utilizzabili nella pratica clinica:

Domanda a risposta singola

- a) ESAS (**3 occorrenze**) 8.11 %
- b) BPI (**0 occorrenze**) 0 %
- c) Scala Verbale (**7 occorrenze**) 18.92 %
- d) Tutte queste (**27 occorrenze**) 72.97 %

(Totale occorrenze: 37)

9.6. Consensus Conference

**Consensus Conference interattiva per la preparazione
delle Linee Guida su:**

**Carcinoma prostatico: diagnosi, stadiazione e terapia
Milano, 11 e 12 maggio 2007**

(grazie al contributo non vincolante di Sanofi-Aventis)

	Cognome e nome	Specialita'
1.	Abbolito antonino	Urologo
2.	Acanfora ferdinando	Urologo
3.	Aiello caterina	Oncologo
4.	Amadio placido	Oncologo
5.	Andrei francesco	Urologo
6.	Antognoni paolo	Radioterapista
7.	Ardito raffaele	Oncologo
8.	Barbieri roberto	Oncologo
9.	Bardari franco	Urologo
10.	Bari mario	Oncologo
11.	Bellei luca	Urologo
12.	Belmonte pietro	Urologo
13.	Bergamaschi franco	Urologo
14.	Bertolotto michele	Radiologo
15.	Biccari felice	Mmg
16.	Blefari franco	Urologo
17.	Bolzicco gian paolo	Radioterapista
18.	Bombaci sebastiano	Oncologo
19.	Bozzo walter	Urologo
20.	Bracarda sergio	Oncologo
21.	Buli pierfrancesco	Urologo
22.	Burattini luciano	Oncologo
23.	Caffo orazio	Oncologo
24.	Calista franco	Oncologo

25.	Cammarota teresa	Radiologo
26.	Campa tiziana	Palliativista
27.	Capizzi salvatore	Urologo
28.	Caponera mauro	Urologo
29.	Cappellaro livio	Urologo
30.	Caraceni enrico	Urologo
31.	Carella consiglia	
32.	Carnesalli franco	Mmg
33.	Caruso anita	Psicooncologo
34.	Casarico antonello	Urologo
35.	Castagnetti giovanni	Urologo
36.	Cecchi massimo	Urologo
37.	Cellini francesco	Radioterapista
38.	Cionini luca	Radioterapista
39.	Cirillo stefano	Radiologo
40.	Colombo alessandro	Radioterapista
41.	Comande' mario	Oncologo
42.	Comi leopoldo	Urologo
43.	Conti giario natale	Urologo
44.	Contino giovanni	Urologo
45.	Cordaro calogero	Urologo
46.	Costa nunzio	Mmg
47.	Costantini anna	Psicooncologo
48.	Cozzupoli pietero	Urologo
49.	Crova alice	Oncologa
50.	Damioli giacomo	Urologo
51.	D'angelo alessandro	Oncologo
52.	De panflis giovanni	Mmg
53.	De paula ugo	Radioterapista
54.	De sangro carlo	Oncologo
55.	D'errico giovanni battista	Mmg
56.	Detti beatrice	Radioterapista
57.	Di donato luigi	Urologo
58.	Di giovacchino giuseppe	Urologo
59.	Di nota angelo	Oncologo
60.	Divan claudio	Urologia
61.	Donegani simona	Psicologo
62.	Dotti alberto	Urologo

63.	Evangelisti lucia	Oncologo
64.	Facchini gaetano	
65.	Falqui vincenzo	Urologo
66.	Falsaperla mario	Urologo
67.	Falvo francesco	Urologo
68.	Fava sergio	Oncologo
69.	Fedelini paolo	Urologo
70.	Fellin gianni	Radioterapista
71.	Ferrari giovanni	Urologo
72.	Ferrari vittorio	Oncologo
73.	Ferrario alessandra	Oncologo
74.	Fiori massimo	Urologo
75.	Folco ugo	Oncologo
76.	Fontana andrea	Oncologo
77.	Fraccon anna paola	Oncologo
78.	Francesca francesco	Urologo
79.	Franzone paola	Radioterapista
80.	Galli luca	Oncologo
81.	Gallucci michele	Urologo
82.	Garzilli crescenzo	Urologo
83.	Gernone angela	
84.	Giovanis petros	Oncologo
85.	Gozzi gino	Radiologo
86.	Gunelli roberta	Urologo
87.	Ieluzzi maria luigia	Mmg
88.	Introini carlo	Urologo
89.	Lalanne michel gerald	Urologo
90.	Laricchiuta rocco	Oncologo
91.	Loiero ubaldo	Mmg
92.	Luporini anna	Oncologo
93.	Lusenti carlo	Urologo
94.	Luzi fedeli stefano	Oncologo
95.	Magli alessandro	Radioterapista
96.	Malinverni luigi	Radioterapista
97.	Martino maria teresa	Oncologo
98.	Marzo carla	Mmg
99.	Mecozzi antonella	
100.	Messina caterina	Oncologo

101.	Migliari roberto	Urologo
102.	Montanari marco	Oncologo
103.	Montefiore franco	Urologo
104.	Morana carmelo	Urologo
105.	Morasso gabriella	Psicologo
106.	Moroni maurizio	Urologo
107.	Munoz fernando	Radioterapista
108.	Mussari salvatore	Radioterapista
109.	Muto giovanni	Urologo
110.	Nava dante luciano	Urologo
111.	Nicolai nicola	Urologo
112.	Nigrisoli evandro	Anatomopatologo
113.	Ortega cinzia	Oncologo
114.	Palma fernando	Epidemiologo
115.	Panizzutti mauro	Urologo
116.	Pappagallo gianluigi	Metodologo
117.	Pastorini alessandro	Onc.-ematologo
118.	Pavlica pietro	Radiologo
119.	Pellegrino antonio	Urologo
120.	Perachino massimo	Urologo
121.	Peroni roberto	Radiologo
122.	Piazza raffaella	Radiologo
123.	Piazza nicola	Urologo
124.	Pigni alessandra	Terap. Del dolore
125.	Pinna maria antonietta	Oncologo
126.	Piovano pier luigi	Oncologo
127.	Pisconti salvatore	
128.	Pizza carmine	Oncologo
129.	Pomara giorgio	Urologo
130.	Pompa paolo	Urologo
131.	Porcaro antonio	Urologo
132.	Porciello roberto	Oncologo
133.	Procopio giuseppe	Oncologo
134.	Puppo antonella	Biologo
135.	Puppo paolo	Urologo
136.	Quaglia alberto	Epidemiologo
137.	Raciti giovanni	Urologo

138.	Raguso giuseppe nicola	Urologo
139.	Raucci carlo alberto	Oncologo
140.	Rocco francesco	Urologo
141.	Romano giampiero	Oncologo
142.	Romano mario	Radioterapista
143.	Russo donatella	Radioterapista
144.	Salisci elisabetta	Urologo
145.	Salvioni roberto	Urologo
146.	Sangiorgi antonio	Urologo
147.	Saracino bianca maria	Radioterapista
148.	Sartori donata	Oncologo
149.	Seles elena	Oncologo
150.	Scattoni vincenzo	Urologo
151.	Seniori costantini	
152.	Severini enrico	Urologo
153.	Signor marco	Radioterapista
154.	Sobatti davide	Oncologo
155.	Sordillo leonardo	Mmg
156.	Spagni matteo	Urologo
157.	Spatafora sebastiano	Urologo
158.	Spatuzzi andrea	Psicologo
159.	Stancati salvatore	Urologo
160.	Striano stefano	Urologo
161.	Tanca luciana	Oncologo
162.	Tedde angelo	Urologo
163.	Tocci antonio	Oncologo
164.	Tolve veneranda	Mmg
165.	Tucci giacomo	Urologo
166.	Valdagni riccardo	Oncologo
167.	Vavassori andrea	Radioterapista
168.	Vavassori vittorio	Radioterapista
169.	Verderame francesco	Radioterapista
170.	Villa sergio	Radioterapista

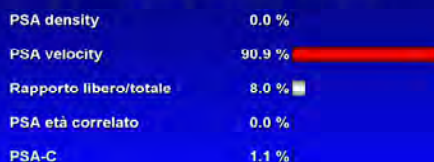
Ritenete che sia utile un programma di diagnosi precoce con DRE e PSA in soggetti asintomatici?



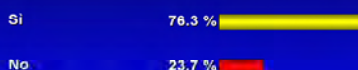
La TC può dare informazioni aggiuntive nella definizione della categoria N rispetto ai sistemi indiretti (nomogrammi, tabelle predittive, algoritmo)?



Con un PSA inferiore 10.0 ng/ml quale dei seguenti parametri possiamo suggerire come di maggior aiuto per proporre una biopsia prostatica?



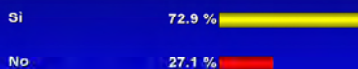
Ritenete che l'invio dei campioni agobiopici con il metodo "sandwich" permetta di ottenere preparati istologici migliori per la diagnosi anatomo-patologica?



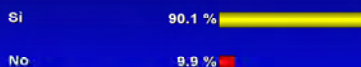
In caso di HGPIN alla prima biopsia, come ti comporteresti?



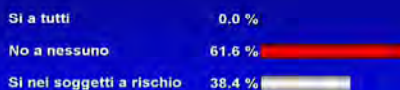
Ritenete che la presenza di infiltrazione perineurale (PNI) di adenocarcinoma su ago biopsia prostatica debba essere segnalata nel referto anatomo-patologico?



Possiamo consigliare i sistemi indiretti (nomogrammi, tabelle predittive) quali mezzi di stadi azione nel CaP?



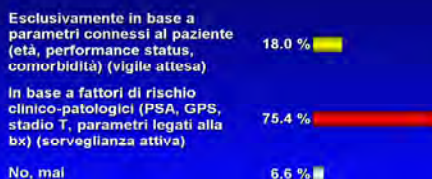
E' possibile suggerire una terapia chemiopreventiva con finasteride?



La RM può dare informazioni aggiuntive nella definizione della categoria T rispetto ai sistemi indiretti (nomogrammi, tabelle predittive)?



Ritenete che sia possibile omettere il trattamento attivo in pazienti con malattia iniziale in base a fattori di rischio?



In un paziente fortemente motivato a mantenere la FE, quali di questi fattori possiamo indicare come scoraggianti verso un intervento di prostatectomia radicale con intento Nerve-Sparing?

Gleason > 3 + 4	9.5 %	
Oltre il 20 % dei prelievi	0.0 %	
PSA > 10	4.1 %	
Tutte le precedenti	83.8 %	
Nessuna delle precedenti	2.7 %	

Ritenete che l'associazione RTE + OT offra un vantaggio terapeutico nella cura dei pazienti in classe di rischio intermedio?

Si	70.7 %	
No	29.3 %	

In pazienti con fattori prognostici favorevoli è consigliabile eseguire ugualmente la linfadenomectomia durante RRP?

Si	47.4 %	
No	52.6 %	

In un paziente a rischio intermedio definito da T2b-c o GS 7 o PSA 10-20 ng/ml è possibile consigliare brachiterapia esclusiva?

Si	24.2 %	
No	75.8 %	

Che tipo di linfadenomectomia è consigliabile eseguire durante interventi di prostatectomia radicale?

Otturatoria (limitata)	6.2 %	
Otturatori + Iliaci Esterni (standard)	29.7 %	
Otturatori + Iliaci Esterni + Iliaci Interni (estesa)	64.1 %	

La brachiterapia come monoterapia può essere consigliata a un paziente di età < 60 anni?

Si	78.5 %	
No	21.5 %	

Ritenete che la RTE con intento di radicalità è considerabile in tutti i pazienti con malattia loco-regionale?

Si	88.6 %	
No	11.4 %	

La necessità di TURP disostruttiva deve essere considerata una controindicazione a brachiterapia?

Si	78.7 %	
No	21.3 %	





Nei pazienti in classe di rischio bassa avviati a RT è necessario associare la terapia ormonale?

Si	15.4 %	
No	84.6 %	




È opportuno eseguire una ristadiatione con imaging con un PSA failure dopo RRP?

Si con la TC-PET	9.8 %	
Si con la RMN	23.0 %	
Si con la TC	0.0 %	
Si con la scintigrafia ossea	3.3 %	
No	63.9 %	

Lo studio della funzione sessuale pre-operatoria dovrebbe valutare:

La funzione erettiva	24.2 %	
La funzione orgasmica	0.0 %	
La funzione libidica (libido, desiderio, eccitazione)	4.8 %	
Tutte	71.0 %	

È possibile definire un numero "corretto" di cicli di docetaxel trisettimanale da somministrare ai pazienti con HRPC?

Sì, almeno 4 cicli	0.0 %	
Sì, almeno 6 cicli	3.5 %	
No	96.5 %	

Ai fini della conservazione/recupero della funzione erettiva dopo prostatectomia radicale uno schema terapeutico "riabilitativo", iniziato precocemente dopo l'intervento, con assunzione a tempi prefissati (anziché al bisogno) di farmaci proerettivi orali:

E' utile	75.0 %	
Non è utile	25.0 %	




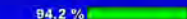
Esiste una possibilità di utilizzo dello schema settimanale di somministrazione del docetaxel?

Sì	92.0 %	
No	8.0 %	




Alla prima diagnosi di CaP in un paziente non candidabile a trattamenti con intento radicale è proponibile la terapia ormonale differita alla comparsa di sintomi?

Sì	27.1 %	
No	72.9 %	




Esiste la possibilità di un posizionamento precoce della chemioterapia nei pazienti ad alto rischio?

Neoadiuvante alla radioterapia (In combinazione con ormonoterapia)	0.0 %	
Adiuvante dopo chirurgia (in combinazione con ormonoterapia)	1.9 %	
Entrambi i precedenti	3.8 %	
No	94.2 %	

In quale fase della malattia ormono-refrattaria è proponibile iniziare il trattamento chemioterapico con docetaxel?

Alla progressione biochimica	24.2 %	
Alla progressione clinica in assenza di sintomi	75.8 %	
Alla progressione clinica sintomatica	0.0 %	

Quando dovrebbe essere iniziato il trattamento con acido zoledronico nel paziente con metastasi ossee da carcinoma prostatico?

Paziente con metastasi ossee ormonosensibile	75.6 %	
Paziente con metastasi ossee ormoorefrattario	20.0 %	
Paziente sintomatico	0.0 %	
Evidenza di eventi scheletrici	4.4 %	

Il parametro età anagrafica è sufficiente a escludere un trattamento chemioterapico con docetaxel nel paziente anziano?

Sì	1.0 %	
No	98.4 %	

E' indicabile un "momento" ideale per indirizzare il paziente a valutazione per un eventuale trattamento radiometabolico?

Sì	7.1 %	
No	92.9 %	