



Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici

Luglio 2005

CAPITOLO 5

RACCOMANDAZIONI CLINICHE PER IL CARCINOMA PROSTATICO

Coordinatore: Andrea Chiavacci
Radioterapia, Azienda Unità Sanitaria Locale 3 Pistoia

Hanno collaborato alla stesura e revisione:

Cognome e Nome	Specialità	Ente di Appartenenza
Aiosa Carlo	Oncologia	ASL 12 Versilia
Amoroso Domenico	Oncologia	ASL 12 Versilia
Antonuzzo Andrea	Oncologia	ASL 6 Livorno
Bosio Manrico	Radioterapia	ASL 6 Livorno
Canovaro Giuseppe	Urologia	ASL 3 Pistoia
Carini Marco	Urologia	AOUC Firenze
Casamassima Franco	Radioterapia	AOUC Firenze
Ciatto Stefano	Radiologia	CSPO Firenze
De Angelis Michele	Urologia	ASL 8 Arezzo
De Benedetto Gianfranco	Urologia	ASL 8 Arezzo
Del Vecchio M. Teresa	Anatomia patologica	AOU Siena
Di Clemente Francesco	Oncologia	ASL 7 Siena
Ducci Francesco	Radioterapia	ASL 2 Lucca
Francesca Francesco	Urologia	AOU Pisa
Gasperoni Silvia	Oncologia	AOUC Firenze
Lapini Alberto	Urologia	ASL 10 Firenze
Lunghi Francesco	Urologia	ASL 11 Empoli
Manganelli Antonio	Urologia	AOU Siena
Marchetti Gabriella	Anatomia patologica	AOU Pisa
Marinozzi Claudio	Oncologia	ASL 10 Firenze
Menchi Ilario	Radiologia	ASL 10 Firenze
Mignogna Marcello	Radioterapia	ASL 2 Lucca
Neri Bruno	Oncologia	AOUC Firenze
Nesi Gabriella	Anatomia patologica	AOUC Firenze
Nicita Giulio	Urologia	AOUC Firenze
Panichi Marco	Radioterapia	AOU Pisa
Pertici Maurizio	Radioterapia	AOUC Firenze
Pinzi Novello	Urologia	ASL 2 Lucca
Ponticelli Pietro	Radioterapia	ASL 8 Arezzo
Repetti Fabrizio	Urologia	ASL 2 Lucca
Selli Cesare	Urologia	AOU Pisa
Simone Maurizio	Urologia	AOU Pisa
Trippitelli Alfredo	Urologia	ASL 3 Pistoia
Ucci Mauro	MMG	ASL 10 Firenze
Villari Donata	Urologia	AOUC Firenze

AOUC = Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze; AOU Pisa = Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; AOU Siena = Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese; ASL = Azienda Sanitaria Locale; CSPO = Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze; MMG = Medico di Medicina Generale

5.1 INTRODUZIONE

La frequenza del carcinoma della prostata è in rapido aumento in molte parti del mondo.

La maggior diffusione delle informazioni su questo tumore, soprattutto nei paesi più sviluppati, ha portato ad un aumento delle diagnosi di nuovi tumori, e conseguentemente della richiesta di prestazioni sanitarie, senza che parimenti si sia sviluppata un'adeguata conoscenza dei fattori prognostici. Va ricordato a questo proposito che le terapie utilizzabili negli stadi precoci della malattia, quantunque per lo più capaci di curare e guarire il paziente, non sono privi di effetti collaterali importanti, tali da influenzare potenzialmente in maniera negativa la qualità di vita.

Da tener presente inoltre che nel carcinoma prostatico, a differenza di altre neoplasie, il percorso può non essere sempre univoco, e possono presentarsi alternative terapeutiche parimente validate. Per tale motivo è stato fatto uno sforzo da parte del gruppo di verificare i livelli di evidenza delle tappe del percorso stesso, ma considerando anche le raccomandazioni e le eventuali opzioni possibili.

Il paziente in questa ottica viene considerato non come soggetto passivo di decisioni esterne, ma anzi come parte attiva nelle scelte che gli si presentano, e che nell'Accoglienza dell'ITT gli debbono essere offerte in modo chiaro, sia nell'ambito delle variabili del paziente stesso (età, situazione psicologica e sociale, stadio clinico, assetto bioumorale, caratterizzazione istologica, ecc.), sia in quello di tutte le possibilità diagnostico-terapeutiche disponibili nella realtà regionale, dalla grande azienda ospedaliera alla più piccola sanitaria, così da ottimizzare il percorso e la presa in carico del paziente stesso.

5.2 DIAGNOSI

5.2.1 Screening

L'impiego che ormai data da molti anni dell'antigene prostatico specifico (PSA) come test di screening, sia come pratica opportunistica che in ambito di studi controllati e non, consente una serie di osservazioni sull'utilità di questa procedura.

Il PSA è certamente unico nel suo genere, in quanto è di gran lunga il marker più accurato per la diagnosi di una neoplasia di elevata incidenza e letalità quale il CP. Il test è certamente accettabile ed è per questo praticamente l'unico utilizzato ad oggi su larga scala quale test di screening.

Un limite del PSA è la sua bassa specificità: adottando il cut off più comune di 4 ng/ml, ben il 12-15% della popolazione maschile di 50 > anni risulta avere un PSA anormale. In impiego di screening la specificità risulta decisamente inferiore al 90%, abitualmente una condizione inaccettabile per uno screening di popolazione.

Un altro limite dello screening è l'uso di una procedura di secondo livello, la biopsia random della prostata, relativamente costosa e invasiva rispetto ad altri screening oncologici, che dovrebbe essere estesa ad una frazione piuttosto elevata della popolazione.

Il principale limite dello screening sta però nel rischio elevato di sovradiagnosi. L'anticipazione diagnostica mediante PSA risulta essere molto elevata, superiore a 10 anni, e il rapporto tra tasso diagnostico di CP in screening e l'incidenza attesa (fino a 30:1) suggerisce che buona parte dei tumori diagnosticati non sarebbe mai comparsa in vita né tantomeno avrebbe portato a morte il soggetto. L'identificazione di questi carcinomi "latenti" era prevedibile, per l'uso della biopsia random e per l'elevata prevalenza di carcinomi latenti nella prostata di maschi adulti, nota da tempo su base di studi autoptici. La sovradiagnosi varia con l'aggressività diagnostica (frequenza dello screening, indicazione alla biopsia random) ed è stimata tra il 50 e il 250% (da un CP latente su due identificati dallo screening, a 5 su 7).

La sovradiagnosi si accompagna quasi sempre ad un sovratrattamento (la pratica del watchful waiting, in assenza di indicatori affidabili di aggressività tumorale, è poco diffusa, frequente nella sola Svezia): il trattamento più impiegato è la prostatectomia e i suoi effetti collaterali (mortalità, incontinenza, impotenza) sono importanti.

Non esiste alcuna evidenza scientifica affidabile relativamente all'impatto dello screening sulla mortalità. La riduzione sostenuta nel trial randomizzato canadese è stata ampiamente criticata per l'inaccettabilità del disegno dello studio. L'evidenza sostenuta dallo studio non controllato tirolese, si basa su un confronto geografico molto inaffidabile ed è controbalanciato da altri studi (ad es. confronto Seattle-Minnesota). L'aumento considerevole dell'incidenza rilevato in molti registri locali e nazionali a seguito della diffusione dello screening opportunistico non è stato seguito, ormai dopo più di dieci anni, da alcuna variazione della mortalità. Un recente flessione di mortalità osservato in alcuni paesi è improbabile sia legato allo screening e potrebbe più verosimilmente essere ascritto ai recenti progressi in tema di controllo farmacologico della malattia. Emblematico in tal senso il confronto USA-UK, paesi che non differiscono per protocolli terapeutici e che entrambi mostrano una flessione recente di mortalità quasi identica, mentre lo screening opportunistico è diffuso solo negli USA, pressoché assente in UK.

Di fronte da un lato alla mancanza di evidenza relativa all'efficacia, dall'altro alla soverchiante evidenza degli aspetti negativi dello screening, l'unico atteggiamento rispetto allo screening è quello astensionistico. Lo scree-

ning di popolazione è decisamente sconsigliato dai principali consessi scientifici europei, dalla CE, dal nostro Ministero della Salute, dalle raccomandazioni AIRC-CNR, e dal recente consenso nazionale che ha riunito 20 società scientifiche italiane. Esistono al momento due studi prospettici randomizzati disegnati per valutare l'efficacia dello screening mediante PSA: l'europeo ERSPC e l'americano PLCO, che hanno arruolato oltre 200.000 soggetti e dovrebbero cominciare a produrre i primi risultati in tema di mortalità nei prossimi anni. Fino a che questa evidenza non sarà disponibile e consentirà un bilancio critico tra benefici e aspetti negativi dello screening, raccomandare lo screening oggi sarebbe un vero e proprio salto nel buio, come indicato in una simulazione delle aspettative dello screening sulla base dell'evidenza scientifica oggi disponibile (Tabella 1).

Tabella 1 - Simulazione degli effetti dello screening per il carcinoma prostatico in una coorte di 1.000.000 maschi di > 60 anni rispondenti all'invito di screening

Variabile	N° soggetti	Effetti
Rispondenti	1.000.000	-
PSA elevato	110.000	Ansia
Biopsie (compliance 80%)	90.000	Ansia, effetti collaterali
Carcinomi diagnosticati	20.000	Ansia, paura
Interventi chirurgici (50%)	10.000	Morti = 10, incontinenza grave = 300, impotenza = 4000
Vite salvate	???	???

Modificata da Frankel et al, Lancet 2003; 361: 1122-8.

Lo screening mediante PSA è unico nel suo genere tra gli screening oncologici per l'importanza dei suoi effetti negativi (sovradiagnosi e sovratrattamento): raccomandare sia a livello di popolazione che individuale una procedura pericolosa e dannosa di cui non si conoscono ancora i vantaggi è decisamente non etico.

Il fatto che lo screening opportunistico abbia preso piede in molte realtà è comunque un problema da affrontare. L'unica risposta ufficiale in ambito medico scientifico può essere che lo screening non va fatto, in ogni caso, ma nella pratica quotidiana può essere molto difficile per il medico non prescrivere un dosaggio periodico del PSA quando questo è magnificato da media, rotocalchi e testimonials, superficiali, scorretti, ignoranti e insensati quanto si vuole ma, sfortunatamente, più autorevoli presso la popolazione dei singoli medici curanti.

Quando il dosaggio del PSA è "ormai avvenuto", il comportamento più logico è di evitare che si compia un completo processo di screening che può configurare il rischio di sovradiagnosi. In altre parole si tratta di limitare ai soli casi che lo meritino la sequenza PSA - biopsia. Questo si può ottenere:

- minimizzando con il paziente il significato negativo di un'elevazione moderata (4-10 ng/ml) del PSA;
- introducendo formule correttive del PSA totale, in base all'età (age specific range), al volume prostatico (PSA density), al suo variare nel tempo (PSA velocity), al rapporto tra PSA libero e totale, per giustificare soprattutto elevazioni moderate (4-10 ng/ml) ed evitare la biopsia;
- limitandosi, almeno nei casi con elevazione moderata (4-10 ng/ml), al solo controllo clinico ed ecografico, riservando la biopsia (mirata) ai soli casi in cui esista un sospetto clinico-ecografico;
- evitando l'esecuzione di biopsie random, almeno al di sotto dei 10 ng/ml o anche per valori superiori, giustificati dalle varie formule di correzione del PSA totale suindicate.

Nel maggio 2003 si è tenuta in Firenze una Conferenza di Consenso in tema di screening per il carcinoma prostatico cui hanno partecipato rappresentative di 21 Società Scientifiche italiane, che ha prodotto nel settembre di quell'anno un documento di consenso ufficiale, in base al quale viene stabilito che non esiste al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione all'esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, sia quale provvedimento sanitario di "popolazione" (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), che "spontaneo" (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA).

Il PSA resta un valido presidio, in occasione di consultazione medica, per la diagnosi differenziale del carcinoma prostatico ove esista un sospetto clinico anche minimo di tale patologia.

Il dosaggio del PSA in soggetti asintomatici potrà essere prescritto in occasione di consultazione medica, a giudizio del sanitario, in base agli elementi clinici a sua conoscenza e previa informazione del paziente sui pro e contro della determinazione del marcatore in assenza di un sospetto diagnostico o di fattori di rischio.

5.2.2 Diagnostica di laboratorio

5.2.2.1 Premesse sul PSA

Il PSA è una glicoproteina della famiglia delle callicreine prodotta dalle cellule prostatiche e dalle ghiandole perineuriali. Viene secreto come pre-pro-PSA e subisce varie modificazioni prima di raggiungere la forma "matu-

ra" del peso molecolare di 34kD. Il ruolo biologico principale è l'attività enzimatica che esercita sulla seminogelina I, II e sulla fibronectina, proteine che determinano lo scioglimento del coagulo spermatico permettendo agli spermatozoi una migrazione ottimale all'interno delle vie riproduttive. Il PSA disciolto nel circolo ematico si lega a inibitori delle proteasi, quali antichimotripsina (ACT) e α 2-macroglobulina (MG), e in quota trascurabile all' α 1-antitripsina e all'inter- α -tripsina. Nel plasma la concentrazione del PSA è di circa 1000 volte inferiore a quella del liquido seminale e si trova principalmente complessato o in forma libera non attiva. Solo il PSA libero e quello legato all'ACT sono dosabili con i comuni metodi di laboratorio.

Il PSA deve essere considerato un marcatore di organo e non un marcatore tumorale (**Livello di evidenza I**). Un valore del PSA inferiore a 4 ng/ml è ritenuto normale, valori superiori non obbligatoriamente identificano una patologia tumorale potendo l'elevazione essere attribuibile a molteplici fattori (ipertrofia prostatica benigna - IPB, prostatiti, ecc).

Numerosi fattori possono interferire sul valore del PSA, causando una variabilità del risultato non legata alla patologia di interesse.

5.2.2.2 Variabilità del PSA

La variabilità non associata al carcinoma prostatico può essere dovuta a cause biochimico-analitiche o fisiologico-cliniche.

5.2.2.2.1 Cause analitiche

Fino a qualche anno fa il risultato del PSA totale era fortemente metodo dipendente, con variazioni superiori al 25% fra metodi diversi. Attualmente la standardizzazione delle metodiche ha ridotto la variabilità fra metodi dell'ordine del 10%. Pertanto la determinazione del PSA totale va oggi considerata solo marginalmente *metodo dipendente*. Nel caso del PSA libero la variabilità legata al metodo è ancora oggi consistente. È pertanto raccomandabile eseguire l'indagine accoppiata (PSA libero e PSA totale) sempre con lo stesso metodo. Pertanto il dosaggio del PSA dovrebbe essere effettuato ogni volta nello stesso laboratorio di analisi.

Anche se la raccolta e la conservazione del campione è considerata una banale operazione routinaria, queste procedure hanno un'importanza probabilmente maggiore di quanto si pensi per la determinazione delle diverse frazioni del PSA; pertanto è importante utilizzare una procedura standardizzata in modo che il trattamento dei campioni nella fase pre-analitica sia confrontabile ed omogeneo.

Raccomandazioni minime:

- a) separare il siero entro 4 ore dal prelievo;
- b) se il dosaggio avviene entro 24 ore conservare a +4°C;
- c) conservare a -70°C per tempi più lunghi.

5.2.2.2.2 Cause fisiologico-cliniche

Tabella 2

Condizione	Effetto	Provvedimenti
Età	Aumento PSA	Intervalli di riferimento aggiustati per età
Eiaculazione	Aumento inferiore nei giovani, maggiore > 40 anni	Attendere almeno 48 ore prima del prelievo
Attività fisica	Aumento PSA	Attendere almeno 24 ore prima del prelievo
Bicicletta	Aumento PSA	Attendere almeno 24 ore prima del prelievo

Numerosi studi hanno documentato la validità del PSA nella scoperta di un carcinoma prostatico: viene considerato il singolo esame con il più alto valore predittivo positivo per tumore e incrementa il valore predittivo della sola esplorazione rettale.

Per quanto riguarda la distribuzione dei livelli sierici del PSA, in una popolazione sottoposta a screening, è risultato che l'85-90% dei soggetti oltre i 50 anni aveva un livello di PSA inferiore a 4 ng/ml; l'8-12% compreso tra 4,1 e 10 ng/ml e il 3% superiore a 10 ng/ml. Attualmente il cut-off di normalità è considerato 4 ng/ml. Il valore del PSA non è sempre capace di distinguere soggetti con IPB da quelli con tumore prostatico: utilizzando come cut-off 3 ng/ml la sensibilità risulta essere di 89,6%, la specificità dell'80,7% con solo il 19,3% di falsi negativi. Nonostante l'alto valore predittivo del PSA, questo deve essere associato sempre a un'esplorazione rettale, in quanto il 25% degli uomini con carcinoma prostatico ha valori di PSA inferiori a 4 ng/ml.

Il dosaggio del PSA aumenta il "lead time" per la diagnosi di tumore prostatico e permette così la scoperta di neoplasie che sono sempre più confinate alla prostata. Utilizzando il valore limite di 4 ng/ml per il PSA e un'anormalità alla esplorazione rettale è possibile riscontrare una malattia organo-confinata nel 71% dei casi. Per aumentare la sensibilità e la specificità del marcatore nella diagnosi di carcinoma prostatico sono state proposte misurazioni specifiche del PSA.

5.2.2.3 Peso specifico per età

Alcuni Autori segnalano che i valori di PSA aumentano con l'età, secondo un'equazione lineare che prevede un aumento del 25% ogni 10 anni. Il PSA aumenta con l'età principalmente per l'aumento volumetrico della ghiandola. È stato proposto che l'aggiustamento del PSA per età potrebbe migliorare la diagnosi di carcinoma prostatico in soggetti più giovani, e diminuirebbero le indagini non necessarie in soggetti più anziani. Altri studi invece dimostrano che l'aggiustamento per età non dà maggiori vantaggi rispetto al valore soglia di 4 ng/ml. Inoltre, il problema del concomitante incremento delle dimensioni della ghiandola, della variabilità interindividuale del rapporto stroma/epitelio e della variabile presenza di patologia prostatica non tumorale rendono ancora controverso il problema del cut-off del PSA totale differenziato per età.

5.2.2.4 Densità del PSA (PSAD)

Alcuni Autori hanno suggerito che l'aggiustamento del PSA per il volume prostatico, determinato mediante ecografia prostatica transrettale, potrebbe aiutare a distinguere rialzi del PSA sostenuti da una neoplasia da quelli derivati da una patologia benigna della ghiandola prostatica. Si parla in questo caso di PSA Density (PSAD), e una PSAD maggiore di 0,15 è stata proposta come valore soglia per biopsie prostatiche in uomini con PSA tra 4 ng/ml e 10 ng/ml. Utilizzando invece un cut-off di 0,2 si ha una sensibilità dell'82,1% e una specificità dell'85,96%. L'utilità di questa metodica non è però confermata da tutti gli studi. Inoltre si deve considerare che vi è una differenza tra la quantità di epitelio, produttore di PSA, in prostate di dimensioni simili, e che la variabilità di forma della prostata limita l'utilizzo dell'equazione volumetrica per calcolare le dimensioni prostatiche. L'epitelio della zona transizionale, e non quello della prostata periferica, rappresenta la fonte di produzione più importante del PSA sierico. Dato che l'IPB rappresenta un ingrandimento della zona di transizione, e dato che i livelli sierici del PSA sono un riflesso dell'istologia della zona di transizione nel paziente con IPB, aggiustare il valore del PSA per il volume della zona di transizione sembra essere utile nella diagnosi di tumore prostatico o IPB. La PSAD della zona di transizione risulta essere più accurata rispetto a quella dell'intera prostata per soggetti con PSA fra 4 ng/ml e 10 ng/ml. Utilizzando come cut-off un valore di 0,35 la specificità e la sensibilità risultano rispettivamente del 90 e del 93,7%.

5.2.2.5 Velocità del PSA (PSAV)

I cambiamenti di PSA che si possono registrare in due misurazioni ravvicinate possono essere dati da variazioni fisiologiche ma anche dalla presenza di una patologia prostatica. Tali variazioni possono essere aggiustate per il tempo intercorso tra le misurazioni: concetto conosciuto col termine di velocità del PSA o tasso di cambiamento del PSA. Si calcola sottraendo al valore del PSA dell'ultima determinazione quello della precedente e dividendo il valore ottenuto per il numero di anni intercorsi tra le 2 determinazioni ($\text{PSA}_1 - \text{PSA}_2 / \text{anni}$). Alcuni studi hanno dimostrato che un tasso di cambiamento del PSA superiore a 0,75 ng/ml/anno è un marcatore specifico per la presenza di tumore prostatico. Per altri invece sarebbe patologico un incremento del PSA pari o superiore al 20% all'anno. È stato calcolato che l'intervallo minimo di follow-up per il quale aggiustare la variazione del PSA, affinché la velocità del PSA sia utile per la scoperta di un tumore prostatico, è 18 mesi. Diversi problemi esistono riguardo al concetto di PSAV, che ne limitano sensibilmente l'utilità, per quanto riguarda le variazioni biologiche, la variabilità dei risultati nei diversi laboratori che può raggiungere il 20%, e la mancanza di accordo sull'intervallo di tempo in cui il PSA va ripetuto.

5.2.2.6 Rapporto PSA libero/totale

È stato dimostrato che uomini affetti da tumore prostatico presentano una frazione di PSA sierico complessato all'ACT più alta rispetto a uomini affetti da altra patologia prostatica. Un valore soglia del PSA libero/PSA totale inferiore a 0,18 migliora sensibilmente la possibilità di distinguere tra soggetto con o senza tumore, rispetto al solo uso del PSA totale. Questo rende possibile la scoperta di tumori prostatici confinati alla ghiandola, qualora il rapporto PSA libero/PSA totale sia associato all'esplorazione rettale. È stato dimostrato che l'uso del rapporto libero/totale migliora la specificità nei programmi di screening per cancro prostatico, in gruppi selezionati, riducendo il numero delle biopsie prostatiche. È stato suggerito che il cut-off è diverso a seconda che si considerino prostate con peso superiore o inferiore a 40 g: in quest'ultimo caso il cut-off tende ad innalzarsi. La presenza di

un processo infiammatorio non influenza il rapporto. Il rapporto libero/totale consente di migliorare l'accuratezza diagnostica per valori di PSA compresi tra 4-10 ng/ml ("zona grigia") riducendo significativamente il numero di biopsie prostatiche definibili "inutili".

5.2.3 Diagnostica per immagini e strumentale

La diagnosi di carcinoma prostatico è istologica e prevede pertanto l'esecuzione di biopsia.

Il sospetto di carcinoma prostatico e quindi l'indicazione alla biopsia si pongono in base all'osservazione del dosaggio del PSA e al dato dell'esplorazione rettale (ER). L'ecografia transrettale (ETR) è invece un'indagine di secondo livello da mettere in atto quando PSA ed ER risultino alterati.

Quando il carcinoma prostatico sia stato istologicamente accertato, diviene utile per la programmazione terapeutica la definizione dello stadio presunto. Questa si può ottenere attraverso l'osservazione dei valori del PSA e del grado di differenziazione della neoplasia ottenuto da biopsia correttamente eseguita.

In casi selezionati, in base all'età, al dato incerto dell'algoritmo "PSA - grado di differenziazione" e dell'esplorazione rettale, può essere utile il ricorso alla diagnostica per immagini per valutare lo stadio locale (T) con risonanza magnetica (RM) e i parametri N ed M con RM o tomografia computerizzata (TC) e con scintigrafia ossea.

La recente Letteratura dimostra come l'ETR da sola non mostri elevata accuratezza nel rilievo di lesione neoplastica della prostata.

Per questi motivi la ETR è attualmente da considerare un esame di secondo livello, da porre cioè in atto quando ER o PSA risultino sospetti.

Secondo questo criterio non dovrebbe pertanto verificarsi l'eventualità del rilievo ecografico di lesione prostatica con PSA ed ER negativi. L'uso invalso di richiedere ETR in maniera routinaria per sintomatologia disurica porta tuttavia a frequente rilievo di noduli sospetti (anecogeni); questi in assenza di alterazione del PSA e dell'ETR non dovrebbero essere approfonditi con biopsia.

L'ETR è da ritenersi indispensabile per guidare la biopsia.

La metodica per immagini che ha maggiore accuratezza nel rilievo di neoplasia prostatica è indubbiamente la risonanza magnetica condotta con bobina endorettale o con bobine phased-array ed eventualmente associata con spettroscopia. I recenti dati della Letteratura riportano accuratezza tra l'80 ed il 90%. La scarsa disponibilità di apparecchiature idonee di operatori dedicati e gli elevati costi non ne rendono tuttavia, almeno per ora, opportuna l'introduzione nel percorso diagnostico.

Se ne propone, da parte della Letteratura di questi ultimi anni, l'eventuale impiego ai fini diagnostici in soggetti giovani con PSA alterato, ER ed ETR negative e ripetute biopsie sistematiche negative prima di rebiopsia.

La RM, secondo i dati della letteratura recente, ha buona accuratezza nella definizione dello stadio locale in particolare nella valutazione dell'interessamento delle vescicole seminali.

I risultati migliori si ottengono con l'utilizzo di bobina endorettale o phased array con ulteriore incremento diagnostico dall'uso combinato della spettroscopia con colina.

Il limite principale di questa metodica è costituito dalla necessità, per ottenere risultati soddisfacenti, di apparecchiature adeguate ed operatori esperti e quindi dall'elevato costo della procedura. Un altro limite consiste nell'impossibilità ad ottenere risultati diagnostici ottimali nelle tre-quattro settimane dopo la biopsia causa gli artefatti da sanguinamento intraprostatico che accompagna sempre la biopsia sistematica.

Attualmente, infatti, si preferisce programmare la scelta terapeutica in base ad un algoritmo piuttosto semplice che si basa sul dato statistico che lo stadio patologico è correlabile al valore del PSA ed al grado di differenziazione ottenuto con biopsia sistematica.

Questo algoritmo nella maggior parte dei casi appare in grado di fornire le informazioni necessarie ad una ragionata e consapevole scelta terapeutica. Il ruolo attualmente allargato dell'opzione chirurgica rende meno importante la precisa stadiazione preterapeutica.

Nei casi "border line" per valori di PSA o grading o età, in cui non si è in grado di proporre con ragionevole sicurezza una definita opzione terapeutica, si può proporre la RM come indagine per la stadiazione locale.

La scintigrafia ossea, secondo i protocolli nordamericani, dovrebbe essere eseguita soltanto in quei casi in cui il PSA elevato (superiore a 30 o anche con cut-off di 20 se il grading con Gleason score sia superiore a 7) possa far sospettare metastasi ossee che nella regola controindicano l'intervento chirurgico radicale.

L'esecuzione di una scintigrafia ossea prima del trattamento può trovare, tuttavia, una ragionevole indicazione routinaria come quadro di base da confrontare con analoghe indagini successive al trattamento per escludere false positività da captazione non neoplastica.

Criterio analogo deve essere seguito per la ricerca delle localizzazioni linfonodali che devono essere sospettate solo per valori di PSA superiori a 20. Per la ricerca delle metastasi linfonodali si può eseguire indifferentemente la TC o la RM, entrambe con il limite di fornire una valutazione esclusivamente volumetrica dei linfonodi che come è noto non è costantemente correlata con l'interessamento da malattia.

Esistono molteplici studi che utilizzando mezzi di contrasto specifici per i linfonodi si dimostrano in grado di evidenziare in questi l'interessamento da malattia indipendentemente dal loro volume.

È importante tuttavia sottolineare il valore ancora essenzialmente sperimentale di questi studi peraltro legati ad utilizzo di apparecchiature di RM ad intensità di campo elevata e softwares dedicati e pertanto per il momento non diffusamente disponibili sul territorio nazionale.

5.2.4 Procedure biotiche

5.2.4.1 Indicazioni

Le biopsie prostatiche sono essenzialmente di due tipi: mirata o random.

a) *Biopsia mirata*: trova il suo razionale in presenza di una lesione chiaramente rilevata all'esplorazione rettale (DRE) o all'ecografia (TRUS), accompagnata o meno da valori significativi del PSA. Nel caso in cui l'indicazione sia un nodulo, palpabile alla DRE o rilevabile alla TRUS, è buona regola, comunque, associare al prelievo mirato altri prelievi random. È opportuno eseguire una biopsia mirata anche nei casi di diagnosi certa, alla DRE od alla TRUS o con PSA significativamente elevato, perché la definizione dell'istotipo e del grading possono essere utili per definire la prognosi e l'ormonosensibilità.

b) *Biopsia random*: viene eseguita essenzialmente con valori di PSA elevati, di norma in assenza di lesioni focali. È dibattuto quando proporre al paziente la biopsia random. Oggi si è orientati a porre indicazione alla biopsia random quando l'analisi del PSA evidenzia valori elevati rispetto agli standard di riferimento assoluti ed usando possibilmente formule di correzione basate sull'età, sul volume della prostata (PSA density), sul rapporto libero/totale (R F/T) e sulla velocità di incremento (PSA velocity).

Comunque, ed in ultima analisi, è compito dello specialista valutare nei casi dubbi l'opportunità o meno, in base ai parametri clinici, ematici ed alla qualità di vita del paziente, di consigliare subito la biopsia ovvero una rivalutazione pre-biottica.

Esiste un'indicazione alla re-biopsia per persistenza del sospetto clinico e/o biochimico. Altre indicazioni alla re-biopsia sono rappresentate dall'evidenza anatomico-patologica di lesioni pre-neoplastiche (PINhg, ASAP).

5.2.4.2 Tecnica

La tecnica oggi maggiormente adottata è la transrettale con guida ad ultrasuoni. La tecnica viene solitamente eseguita con sonda ecografica multipiano, multifrequenza con canale per biopsia transrettale incorporato ed aghi automatici da biopsia.

In alcuni centri si preferisce la tecnica transperineale.

Permangono a tutt'oggi atteggiamenti discordanti sul numero dei prelievi da eseguire. Sono stati proposti diversi schemi. Di fatto, mentre non appaiono esserci ad oggi grosse differenze percentuali di positività tra 6 e 12 prelievi (rispettivamente 15 e 17%), tale percentuale sale al 32% con 18 prelievi. L'atteggiamento maggiormente seguito attualmente sembra essere quello che prevede da 6 a 12 prelievi per volumi prostatici fino a 40 cc. Al di sopra di tale volume l'incremento proporzionale del numero dei prelievi aumenta in maniera significativa la percentuale di positività (nomogramma di Vienna).

Altra considerazione riguarda le re-biopsie o biopsie reiterate. Queste devono essere estese e comprendere la zona di transizione. I frustoli biotici (*cores*) devono essere inviati singolarmente e ben individuabili dall'anatomopatologo. La percentuale di cores positivi e la percentuale di tumore appaiono, infatti, essere fattori predittivi significativi ed indipendenti di estensione extra-prostatica di malattia.

5.2.4.3 Norme generali

È buona norma preparare il paziente alla biopsia della prostata con alcune misure generali. Se il paziente è in terapia con farmaci anticoagulanti questi devono essere sospesi e sostituiti, generalmente, con eparine a basso peso molecolare. L'antibiotico profilassi, indispensabile nella transrettale, deve essere iniziata il giorno prima della biopsia e continuata per un tempo variabile da 3 a 10 giorni. Il clisma di pulizia pre-biopsia, consigliato in alcuni centri al fine di ridurre il rischio di infezione, è opzionale. L'uso di anestetici locali, che riducono significativamente il dolore avvertito dal paziente, appare raccomandabile soprattutto quando si eseguono un maggior numero di prelievi.

5.2.4.4 Complicanze

Le complicanze sono rare ed in genere facilmente controllabili. Sono essenzialmente rappresentate da:

- ritenzione acuta d'urina transitoria, che può richiedere un cateterismo delle vescicole temporaneo. È dovuta generalmente all'edema post-biottico in pazienti già affetti da ostruzione cervico-uretrale;
- complicanze emorragiche, quali uretrorragia, ematuria, rettorragia ed ematoma del perineo, che raramente raggiungono importanza clinica;

- complicanze settiche: possono realizzarsi, in teoria, per trasporto intraprostatico di germi fecali con la tecnica transrettale. In realtà, tale evenienza è rara, soprattutto se viene eseguita una corretta preparazione;
- emospermia: frequente e prolungata, ma non riveste alcun significato clinico. Ha ripercussioni soprattutto a livello psicologico nei pazienti più giovani.

È obbligatorio, comunque, informare il paziente, in maniera semplice e soprattutto adeguata alla sua possibilità di comprendere, sulle finalità dell'esame, sul tipo di metodica bioptica prescelta e ovviamente sulle possibili complicanze.

5.2.5 Anatomia patologica

5.2.5.1 Diagnosi istopatologica

La diagnosi di carcinoma della prostata viene posta su preparati istologici da agobiopsie ecoguidate e dai frammenti di tessuto ottenuti mediante resezione transuretrale (TUR) dell'adenoma prostatico. Inoltre, sul preparato istologico è possibile definire con accuratezza la sede, l'istotipo, il grado di differenziazione della neoplasia e, qualora nel prelievo bioptico siano compresi anche tessuti extracapsulari o le vescicole seminali, valutare la possibile estensione extraprostatica del tumore.

Il quadro microscopico di gran lunga più frequente del carcinoma della prostata è l'adenocarcinoma acinare. Diverse varianti di adenocarcinoma sono state descritte (vedi appendice), come ad esempio duttale (o endometrioidale), mucinoso, signet ring, adenosquamoso, a piccole cellule e sarcomatoide.

Sulla base della conoscenza del loro comportamento aggressivo, si ritiene che sia necessario specificare nel referto la presenza di queste varianti.

Non è invece necessario indicare la presenza di altre varianti architetturali o citologiche, come ad esempio quella atrofica o quella pseudoiperplastica in quanto non hanno un valore prognostico.

Nella valutazione istologica delle biopsie prostatiche, effettuate per un sospetto clinico di neoplasia, si possono incontrare alcuni problemi diagnostici:

- proliferazione microacinare atipica sospetta, ma non diagnostica per malignità (ASAP, atypical small acinar proliferation). In alcune biopsie prostatiche si può osservare la presenza di focolai costituiti da piccoli acini, la cui morfologia è suggestiva, ma non indicativa, per neoplasia;
- iperplasia adenomatosa atipica vs adenocarcinoma. L'iperplasia adenomatosa atipica è usualmente presente nella zona di transizione ed è caratterizzata dalla proliferazione di piccoli acini privi delle caratteristiche alterazioni citologiche dell'adenocarcinoma; l'immunoistochimica evidenzia la presenza di occasionali cellule basali.

In aggiunta ai criteri morfologici tradizionali, le indagini immunoistochimiche, che possono essere d'ausilio nella definizione dell'immunofenotipo del carcinoma prostatico e quindi della sua diagnosi, includono la determinazione di:

- antigene prostatico specifico (PSA) e fosfatasi acida prostatica specifica (PSAP); usualmente l'adenocarcinoma della prostata è positivo per PSA e PSAP;
- citocheratine ad alto peso molecolare, cioè 34betaE12, presenti nelle cellule dello strato basale; le cellule basali sono assenti nel carcinoma che risulta negativo a questa indagine immunoistochimica;
- la p63, proteina nucleare espressa dalle cellule basali, è assente nell'adenocarcinoma;
- l'alfa-metil-CoA-racemasi (o P504S), è un indicatore di malignità e può essere usato in associazione con la p63.

Di particolare importanza è il riconoscimento di una lesione peculiare dell'epitelio ghiandolare, nota come neoplasia intraepiteliale della prostata (PIN), e graduata in PIN di basso grado e PIN di alto grado. La PIN di alto grado è considerata il precursore diretto dell'adenocarcinoma della zona periferica. È spesso associata alla presenza di adenocarcinoma e la sua identificazione nei campioni bioptici può rappresentare l'indicazione ad un'indagine bioptica supplementare per la ricerca di eventuale carcinoma concomitante.

5.2.5.2 Caratterizzazione biologica

Da una più precisa caratterizzazione biologica della neoplasia prostatica ci si attende di poter ottenere informazioni clinicamente utili, relative alla valutazione del comportamento biologico atteso, e quindi alla sua possibile progressione ed evoluzione clinica. Finora, le uniche indicazioni in tal senso sono offerte dalla valutazione del volume della neoplasia, del suo grado di differenziazione e del suo stadio. Studi recenti stanno vagliando la possibilità d'identificare indicatori biologici più precisi di progressione della malattia, che possano essere considerati come utili parametri prognostici. Tra questi vanno citati:

- l'assetto recettoriale per gli ormoni androgeni;
- l'iperpressione dell'oncogene bcl-2 (che consente di predire una refrattarietà della neoplasia alla terapia anti-androgenica);
- l'anomala espressione del gene oncosoppressore p53 (che in taluni studi si è dimostrata un fattore prognostico sfavorevole sia in termini di sopravvivenza globale sia di sopravvivenza libera da malattia);

- la perdita o la ridotta espressione di caderina E;
- la differenziazione neuroendocrina;
- l'entità della neoangiogenesi;
- la frazione di cellule proliferanti.

Il grado istologico, oltre allo stadio, rappresenta un fattore di primaria importanza nell'impostazione del programma terapeutico.

Il sistema di grading secondo lo schema di Gleason è considerato lo standard internazionale. Numerosi studi hanno dimostrato che lo *score* di Gleason si correla con altri parametri prognostici come il volume della neoplasia, l'estensione extraprostatica o la presenza di margini positivi nelle prostatectomie radicali. Il valore predittivo dello *score* di Gleason aumenta quando è combinato con altri parametri clinici come l'esplorazione rettale e il livello sierico di PSA. Negli anni recenti, sono stati sviluppati nomogrammi per predire lo stadio patologico nelle prostatectomie radicali e la progressione di malattia dopo chirurgia o radioterapia. Tipicamente i nomogrammi includono variabili ottenute prima del trattamento, in particolare lo stadio clinico, lo *score* di Gleason, il PSA sierico, la quantità di neoplasia nelle biopsie, ecc.

I valori dello *score* di Gleason possono essere raggruppati in: Gleason *score* 2-4 (adenocarcinomi ben differenziati); Gleason *score* 5 e 6 (moderatamente differenziati), Gleason *score* 7 (moderatamente-poco differenziati); e Gleason *score* 8-10 (scarsamente differenziati).

In generale, lo *score* di Gleason non è applicato nei tumori trattati con terapia ormonale o radioterapia. Tuttavia lo *score* di Gleason va definito in quelle neoplasie che non mostrano modificazioni morfologiche indotte da terapia. Lo *score* di Gleason va indicato nelle biopsie che mostrano neoplasie con aspetti di tipo duttale, *signet ring* e mucinoso. Per quanto riguarda i carcinomi a piccole cellule e sarcomatoide lo *score* di Gleason è considerato opzionale.

5.2.5.3 Stadiazione

La stadiazione del carcinoma prostatico, secondo il sistema TNM, è un mezzo universalmente accettato per stimare la prognosi, definire la terapia più adatta e per valutare i risultati. Consente una descrizione dell'estensione della malattia neoplastica ricorrendo a tre parametri:

- l'estensione del tumore primario;
- il coinvolgimento linfonodale;
- le metastasi a distanza.

La combinazione dei tre elementi permette di assegnare il singolo tumore a uno stadio, che ha una prognosi e una terapia proprie.

La stadiazione (vedi appendice) clinica (cTNM) è impiegata per valutare l'estensione della malattia prima d'intraprendere qualsiasi terapia. La stadiazione patologica (pTNM) consente precisazioni sul materiale patologico asportato nei pazienti sottoposti a prostatectomia.

5.3 TERAPIA

5.3.1 Chirurgia

5.3.1.1 Premesse

La prostatectomia radicale è il trattamento appropriato per i pazienti con carcinoma della prostata (CaP) clinicamente localizzato tale da poter essere asportato completamente, quando l'aspettativa di vita è di almeno 10 anni e non vi sono condizioni di co-morbilità che potrebbero controindicare un intervento di elezione. Può essere inoltre indicata in pazienti selezionati in stadio T3 o N+ in un contesto di trattamento multimodale.

Vanno ovviamente considerati anche tutti gli altri parametri disponibili che in qualche modo, anche se spesso in maniera non esaustiva, possono orientarci a collocare i pazienti in categorie di rischio (Tabella 3).

La stadiazione clinica infatti, benché affidata a tecniche diagnostiche ormai collaudate nel tempo, non riesce tutt'oggi a risultare sempre sufficientemente attendibile.

Questo ha generato ulteriori ricerche che utilizzano altri parametri (invasione perineurale, estensione percentuale del tumore nel contesto del singolo campione biptico) e analisi statistiche multivariate al fine di stratificare in maniera ancor più attendibile i pazienti che dovranno essere sottoposti a qualsivoglia trattamento in seguito a CaP.

La prostatectomia radicale è l'unico trattamento che abbia apportato un vantaggio in termini di sopravvivenza specifica per tumore in un trial prospettico randomizzato nei confronti della vigile attesa (*watchful waiting*). La necessità di provvedere oltre che al trattamento oncologico anche alla disostruzione cervico-uretrale, nel *decision-making* potrebbe costituire un fattore favorente l'orientamento chirurgico.

Tabella 3 - Stratificazione prognostica dei pazienti

Pazienti a basso rischio (tutte le caratteristiche elencate)	<ul style="list-style-type: none"> • PSA < 10 ng/ml • Gleason score biptico ≤ 6 • T1 T2a • < 3 biopsie positive al mapping
Pazienti a rischio intermedio (una delle caratteristiche elencate)	<ul style="list-style-type: none"> • PSA 10 - 20 ng/ml • Gleason score biptico = 7 • T2b T3a • ≥ 3 biopsie positive al mapping
Pazienti ad alto rischio (una qualunque delle caratteristiche sotto elencate)	<ul style="list-style-type: none"> • PSA > 20 ng/ml • Gleason score biptico 8-10 • T3b

5.3.1.2 Prostatectomia radicale

5.3.1.2.1 Definizione

La prostatectomia radicale (PR) prevede l'asportazione in blocco della prostata, delle vescicole seminali e l'anastomosi tra la vescica e l'uretra. Può essere associata a linfadenectomia pelvica.

La procedura può essere eseguita per via retropubica, transperineale, transcoccigea o laparoscopica. Mancano studi di confronto randomizzati tra le varie tecniche chirurgiche. In mani esperte la procedura comporta morbidità intra e post-operatorie minime.

5.3.1.2.2 Indicazioni

CaP presumibilmente curabili in soggetti con *life expectancy* (LE) > 10 anni, nei seguenti stadi:

- T1a (alto grado e/o con LE ≥ 15 aa);
- T1b, T2;
- T1c (clinicamente significativo);
- T3 (senza evidenza clinica di metastasi, L.E. ≥ 10 anni, con Performance Status ECOG ≤ 2).

Non esistono assoluti limiti di età per quanto vada tenuto presente che l'aumentare delle comorbidità diminuisce il rischio reale di decesso da CaP sopra i 70 anni.

La diffusione dell'impiego del PSA ha portato alla luce la problematica dei soggetti < 50 anni (4% in USA, dati SEER) con biopsia positiva per CaP. In questa popolazione oltre a non essere possibile stabilire con certezza la percentuale di forme non clinicamente significative, esiste una lunga aspettativa di vita. L'esperienza più importante riportata in letteratura (Johns Hopkins, USA) segnala 341 soggetti trattati con PR. Di questi, solo il 65% risultò affetto da una malattia localmente confinata. Nel 5% dei casi era anche presente un coinvolgimento linfonodale. Questi dati sottolineano il ruolo importante della chirurgia radicale anche nelle fasce di età più giovani. La PIN non rappresenta, di per sé, un'indicazione al trattamento, con una PIN di alto grado (HG-PIN) le probabilità di sviluppare un CaP invasivo dopo 5 e 10 anni sono rispettivamente del 30 e dell'80%. Tuttavia per l'esecuzione dell'intervento è sempre obbligatoria la conferma istologica preoperatoria del CaP.

T1a-b

Nello stadio T1a il rischio di progressione a 5 anni è del 5%, ma può arrivare al 50% dopo 10-13 anni. Pertanto, nei soggetti con attesa di vita ≥ 15 anni il rischio di progressione è reale, specie negli alti gradi. Queste considerazioni suggeriscono la possibilità di eseguire, entro tre mesi dalla prima TURP, una resezione *second-look* e il mapping biptico ecoguidato della prostata periferica, che - in caso di malattia residua - faranno proporre la PR.

Nello stadio T1b il rischio di progressione a 5 anni è del 29%, pertanto è consigliabile un trattamento definitivo immediato.

T1c

Ormai rappresenta lo stadio clinico più frequentemente avviato alla PR. Solo l'11-16% dei casi risulta essere costituito da tumori non significativi, mentre si trova in stadio patologico localmente avanzato fino al 30% dei casi. Tuttavia non c'è consenso su come identificare le forme non significative.

T2

Lo stadio T2 non trattato presenta un tempo medio di progressione pari a 6-10 anni. I pazienti con attesa di vita

≥ 10 anni dovrebbero essere trattati con PR stante il rischio di progressione a 5 anni del 35-55%. Lo stadio T2b può progredire fino al 70% dei casi in 5 anni. La vigile attesa, *watchful waiting* (WW), nonostante i limiti dello staging preoperatorio, è stata proposta anche in questi casi.

T3

Lo studio CaPSURE (Cancer of the Prostate Strategic Urological Research Endeavor) ha evidenziato che le proporzioni dei pazienti ad alto, intermedio e basso rischio sono cambiate dal 1989 al 2002. L'incidenza dei T3-T4 è diminuita dall'11.8 al 3.5%.

È tuttora controversa l'indicazione elettiva alla PR nei pazienti in questo stadio a causa del rischio di margini positivi, malattia N⁺ o M⁺ o di recidiva locale. Fino a 1/3 dei pazienti sottoposti a PR va incontro a innalzamento del PSA. Sta acquisendo popolarità la combinazione ormonoterapia (HT)-radioterapia (RT), quantunque non esistano dati che dimostrino un miglior *outcome* rispetto alla chirurgia. Lo studio randomizzato RT vs RT + HT ha dimostrato che il trattamento combinato è vantaggioso rispetto alla sola RT, ma non ha dimostrato la sua superiorità rispetto alla PR. Mancando studi randomizzati di confronto fra le varie metodiche, solo i risultati di singole esperienze, mono- o multicentriche, possono definire l'esatto ruolo della PR, considerando anche gli errori di stadiazione: 15% di *overstaging* e 8% di *understaging*, cui conseguono diverse classi prognostiche.

Il *PSA-free survival rate* è funzione di vari fattori: tra questi l'invasione delle vescicole e/o dei linfonodi, la presenza di margini positivi (PSM), PSA preoperatorio e Gleason score costituiscono fattori prognostici indipendenti. Gleason score biptico da 8 a 10 e PSA > 20 ng/ml o stadio clinico T3, T4 rappresentano un alto rischio per la recidiva biochimica

Pazienti in stadio T3 clinico con PSA < 10 hanno un *PSA-free survival rate* > 60% a 5 anni. Ciò indica che parte dei cT3 può beneficiare della PR. Il problema principale è costituito dalla mancanza di valide modalità di stadiazione preoperatoria, cui si cerca di dare risposta ricorrendo a diverse soluzioni: nomogrammi, risonanza magnetica (MRI), staging biptico.

Nel caso di ripresa di malattia dopo PR l'utilizzo di trattamenti combinati (radioterapia e/o ormonoterapia) possono essere utilizzati nell'intento di influenzare la sopravvivenza.

5.3.1.2.3 Risultati

Tabella 4

Studio	N. pazienti	Follow-up medio	Sopravvivenza libera da malattia a 5 anni <i>PSA-free survival rate</i> %	Sopravvivenza libera da malattia a 10 anni <i>PSA-free survival rate</i> %
Hachiya et al, 2004	64	51	76,5	76,5
Hull et al, 2002	1000	53	---	75
Han et al, 2001	2404	75	84	74*
Catalona e Smith, 1994	925	28	78	65
Trapasso et al, 1994	601	34	69	47
Zincke et al, 1994	3170	60	70	52

* 15 anni 66%

5.3.1.2.4 Complicanze e sequele

Tabella 5 - Complicanze

Complicanze	Incidenza (%)
Mortalità perioperatoria	0,0-2,1
Emorragia rilevante	1,0-11,5
Lesione del retto	0,0-5,4
Trombosi venosa profonda	0,0-8,3
Embolia polmonare	0,8-7,7
Linfocele	1,0-3,0
Perdite urinose, fistola	0,3-15,4
Incontinenza	0,0-15,4*
Sclerosi del collo vescicale	0,5-14,6
Ostruzione ureterale	0,0-0,7
Stenosi uretrale	2,0-9,0

* > 3 pads / die

Sequela

L'impotenza rappresenta una conseguenza comune dell'intervento standard, le cui modificazioni mediante tecniche *nerve sparing*, mono o bilaterali, possono condurre a recupero della funzione erettile fino al 53% e, rispettivamente, al 76% dei casi. Ciò è funzione dello stadio e del grado della malattia, dell'età del soggetto e dell'abilità tecnica del chirurgo. La PR *nerve sparing* può essere proposta negli stadi T1 e nei T2a (solo controlaterale alla lesione) con PSA basso e limitata positività al mapping biottico; negli stadi T2b il rischio di PSM e progressione biochimica della malattia è elevato.

5.3.1.3 Linfadenectomia pelvica

La linfadenectomia pelvica è tuttora parte integrante della procedura in molti casi. Può essere eseguita in maniera estesa o limitata, con tecnica *open* o laparoscopica. Secondo i gruppi della Johns Hopkins University, Baltimora, USA e dell'Università di Berna, Svizzera, si intende per "estesa" la dissezione del tessuto fibroaerolare e linfatico compreso, in direzione cranio-caudale, tra la biforcazione dell'arteria iliaca comune e il canale femorale, lateralmente entro la parete pelvica, posteriormente entro la fossa otturatoria e l'area della vena iliaca interna. La linfadenectomia "limitata" comprende soltanto la dissezione del tessuto situato tra la vena iliaca esterna e il nervo otturatorio.

Nelle casistiche più recenti, il riscontro di malattia linfonodale dopo linfadenectomia estesa varia dal 3,2 al 25%. Il gruppo della Johns Hopkins rileva - nei pazienti N⁺ - una *PSA progression-free survival* a 5 anni maggiore nei soggetti sottoposti a dissezione estesa (34,4 vs 16,5%). Tale differenza di outcome diventa statisticamente significativa ($p = 0,01$) se si considerano i soggetti con il rapporto: N⁺/N rimossi $\leq 15\%$. Questa esperienza fa intravedere un possibile ruolo della *lymph node density* quale fattore prognostico. Peraltro i nomogrammi di Partin riportano un rischio di malattia linfonodale del 10-11% per lo stadio T1c di grado elevato. Nonostante quasi tutti i pazienti con estesa malattia linfonodale finiscano in progressione, la PR seguita da soppressione androgenica precoce può garantire fino all'80% di sopravvivenza specifica per tumore a 10 anni (specie N1). Resta da valutare se la sola HT possa produrre un analogo risultato, considerando anche i suoi possibili effetti collaterali nel lungo periodo. Il possibile ruolo terapeutico, oltre che stadiante, della linfadenectomia conferma l'importanza di questo *step* nella prassi chirurgica del CaP.

5.3.1.4 Ormonoterapia neoadiuvante (NHT)

Cinque studi randomizzati prospettici hanno prodotto una riduzione dei PSM utilizzando *short term* NHT (6-16 settimane, 31-41). Tuttavia, a 3-5 anni, non è stata rilevata alcuna differenza nei tassi di progressione biochimica di malattia. La PR dopo NHT può essere tecnicamente più indagine, i parametri più importanti (durata intervento, perdite ematiche, emotrasfusioni) risultano simili a quelli della PR senza HT. Pertanto, non vi è evidenza sufficiente per consigliare la NHT quale uso routinario.

5.3.1.5 Laparoscopia

Molti studi hanno dimostrato la riproducibilità e la sicurezza della metodica, eseguibile con vari approcci. Rimane tuttora una procedura impegnativa, che presenta una lunga curva di apprendimento. Studi comparativi tra PR laparoscopica e *open* hanno dimostrato pari efficacia oncologica per ambedue le metodiche. Mancano tuttora risultati sul lungo periodo e studi di fase III.

5.3.1.6 Conclusioni

La PR dovrebbe trovare indicazione nei soggetti con attesa di vita ≥ 10 anni potenzialmente curabili. Essa riveste un ruolo curativo nelle forme localmente confinate e in quelle ben e moderatamente differenziate, che presentano parcellare perforazione capsulare. Nei casi con margini chirurgici positivi ed estensione extracapsulare di alto grado la PR può giovare dell'integrazione con altre metodiche (RT e/o HT).

5.3.2 Radioterapia

5.3.2.1 Premesse

Il carcinoma prostatico si sta imponendo come una nuova frontiera di grande impegno per la disciplina radioterapica che, pur conservando il suo usuale e forte impiego nelle forme avanzate e metastatiche, sta ormai definitivamente assumendo un ruolo esclusivo e radicalmente curativo nelle forme localizzate, costituendo una valida alternativa alla prostatectomia radicale come ampiamente riportato in numerose pubblicazioni internazionali.

Le linee guida ITT sulla radioterapia del carcinoma prostatico sono state stese dal sottogruppo apposito sulla base del livello di evidenza desumibile dai report, onde verificare l'applicabilità degli standard diagnostico-terapeutici nella nostra regione, ed omogeneizzare i livelli assistenziali.

5.3.2.2 Radioterapia radicale

Può essere eseguita con:

- tecniche a fasci esterni;
- impianti permanenti di radioisotopi (brachiterapia).

Come affermato nelle premesse, la radioterapia radicale del cancro localizzato della prostata, somministrata con fasci esterni o anche con materiale radioattivo inserito direttamente nella prostata (brachiterapia), offre a parità di variabili pre-trattamento (stadio, PSA iniziale, grado di differenziazione e Gleason Score) risultati paragonabili a quelli della prostatectomia radicale e pur in assenza di studi randomizzati di qualità, ne costituisce una valida alternativa, pur presentando tipi diversi di tossicità.

Per questi motivi la decisione terapeutica tra chirurgia e radioterapia dovrebbe quindi tener conto anche delle caratteristiche del paziente, il quale non deve essere considerato come semplice comparsa nella scelta, ma anzi componente attiva, soprattutto alla luce della sua percezione soggettiva degli effetti collaterali indotti dalle due tecniche. L'Accoglienza dell'ITT nei vari ospedali si deve fare parte diligente nel favorire tale ruolo al paziente.

5.3.2.3 Radioterapia con fasci esterni

5.3.2.3.1 Tecniche di irradiazione

La radioterapia "convenzionale" del cancro prostatico, cioè la radioterapia con fasci esterni con pianificazione bi-dimensionale (2-D) e dose totale non superiore a 70 Gy, ha da tempo evidenziato i suoi limiti. È impossibile infatti con tale tecnica incrementare la dose totale radiante se non a prezzo di livelli inaccettabili di tossicità. Tali tecniche e dosi hanno quindi limitate capacità di controllare adeguatamente la malattia, come evidenziato dal recente studio randomizzato del M.D. Anderson Cancer Center, che dimostra un aumento del controllo di malattia a 6 anni con dosi di 78 Gy rispetto a 70 Gy (62 vs 43%), anche se significativo solo nei gruppi ad alto rischio. Anche Zelefsky nel 1998 aveva dimostrato una differenza nella sopravvivenza PSA relapse free fra dosi < 70 e > 70 Gy, ed anche qui significativa solo nei gruppi a rischio più elevato.

Grazie ai progressi ottenuti negli ultimi 10 anni, ed alla disponibilità di sistemi computerizzati basati sulla TC che consentono la ricostruzione tridimensionale (3-D) del volume bersaglio e degli organi critici ed un calcolo tridimensionale della distribuzione della dose, è oggi possibile controllare la copertura del volume bersaglio con la dose di prescrizione e contemporaneamente ottimizzare le tecniche di irradiazione per mantenere entro i limiti di tolleranza la dose/volume agli OAR. Si è resa così possibile la somministrazione di dosi elevate, conformando accuratamente la dose stessa attorno al volume tumorale e riducendo significativamente l'irradiazione dei tessuti sani circostanti.

Il potenziale vantaggio di questa RT conformazionale (3DCRT) risiede quindi nell'incremento del guadagno terapeutico dovuto alla possibilità di erogare dosi elevate al tumore, riducendo la tossicità agli organi critici. La 3DCRT con dosi > 72 Gy è, allo stato dell'arte, considerata lo standard di riferimento nel trattamento radiante del cancro prostatico localizzato e localmente avanzato (T1-T3), anche se nei gruppi a basso rischio la 3DCRT con dosi di 70 Gy sembra offrire gli stessi risultati di dosi più elevate. La revisione di studi comparativi non randomizzati di fase II e di studi di fase III con RT conformazionale 3-D mostra che, a parità di dose somministrata, le tossicità collaterali acute e croniche a carico di retto e vescica sono significativamente ridotte per la miglior distribuzione di dose ottenuta con la RT conformazionale. Le esperienze cliniche che hanno utilizzato dosi superiori a quelle "convenzionali" (> 70 Gy) stanno evidenziando un incremento significativo nel controllo di malattia, fino al 30% di aumento nel controllo biochimico di PSA a 5 anni, ed è verosimile che gli standard di riferimento si orienteranno a breve in tal senso. L'effetto biologico delle radiazioni è espresso da una curva dose-effetto della dose di tipo sigmoide che nel cancro prostatico, infatti, evidenzia un iniziale livello di saturazione della stessa attorno agli 80 Gy. La relazione dose-effetto è stata dimostrata da Zelefsky, con l'aumento del controllo locale biotico in funzione della dose erogata.

Le linee guida ITT della Regione Toscana prevedono che la radioterapia radicale del carcinoma prostatico, eseguita obbligatoriamente con 3DCRT, debba seguire i passaggi tecnici sottosposti:

- a) modalità di acquisizione e trasferimento dei dati relativi al paziente;
- b) progettazione e scelta del piano;
- c) calcolo della dose ed ottimizzazione del piano;
- d) verifiche;
- e) dosi.

MODALITÀ DI ACQUISIZIONE E TRASFERIMENTO DEI DATI RELATIVI AL PAZIENTE

All'interno di questo punto vi sono aspetti definibili con certezza ed altri controversi.

Appaiono controversi:

1. la necessità di immobilizzazione del paziente;
2. la posizione prona o supina.

Su questi due punti vi sono contributi in Letteratura a sostegno di ciascuna delle ipotesi. È necessario che nel caso si utilizzino mezzi di immobilizzazione la procedura sia esattamente ripetuta sia in fase di acquisizione che di simulazione e di trattamento e che gli appositi markers siano riportati tanto sui mezzi di immobilizzazione che sulla cute.

Per la definizione dei dati geometrici del paziente e la ricostruzione anatomica in particolare del volume di trattamento e suoi sottogruppi e degli OAR è indispensabile l'utilizzo di:

- TC scanner (sia assiale che elicoidale);
- letto piatto del TC scanner (consigliabile supporto in fibre di carbonio);
- laser di centratura TC (consigliabile la presenza di un terzo laser sagittale).

Per l'acquisizione dei dati è necessario:

- utilizzo di FOV di dimensioni tali da includere completamente i contorni corporei;
- acquisizione di immagini contigue (spessore e passo di pari valore) dalle creste iliache a 2 cm al disotto delle tuberosità ischiatiche, di spessore non superiore a 0,5 cm in corrispondenza della loggia prostatica e 3 cm al di sopra e 3 cm al di sotto della loggia;
- stato di riempimento di vescica e retto definiti da ogni centro ma strettamente omogenei tra fase di acquisizione immagini e trattamento;
- utilizzo o non di mdc comunque accettabile a scelta di ogni Centro;
- utilizzo di sistemi di riferimento rappresentati da markers (minimo 3) radiopachi in corrispondenza dei reperti cutanei.

Il trasferimento dei dati al TPS può essere diretto "on line" o mediante supporto informatico.

PROGETTAZIONE E SCELTA DEL PIANO

Il trattamento dei dati anatomici nel TPS deve prevedere:

- il contornamento su ciascuna sezione dei contorni corporei con il trasferimento dei markers cutanei;
- il contornamento su ciascuna sezione degli OAR (al minimo retto e vescica) da eseguirsi dal Medico Radioterapista. Consigliabile anche il contornamento delle teste femorali per arrangiamenti che le coinvolgano con valori di dose significativi;
- il contornamento del CTV (Radioterapista):
 - nel T1 - T2/N0 il CTV è rappresentato dalla sola prostata. La scelta dei volumi in questi stadi può essere influenzata anche dalla presenza di specifici fattori prognostici. Si può ritenere comunque consigliabile l'inclusione delle vescicole seminali fino a 60Gy nel T2b;
 - nel T3a/b N0 il CTV è rappresentato dalla prostata + le vescicole seminali;
- la definizione del PTV deve prevedere l'aggiunta di margini predefiniti al CTV, che tengano conto delle incertezze di set-up e dei movimenti d'organo (ICRU 62), ad es. 1 cm verso il retto ed 1,5 cm per gli altri margini;
- utilizzo di fasci di fotoni di energia 5 - 18 Mev;
- trattamento multiportale con arrangiamento coplanare dei fasci;
- utilizzo della opzione BEV per la conformazione di ogni fascio al PTV;
- impiego di schermi personalizzati o MLC.

CALCOLO DELLA DOSE ED OTTIMIZZAZIONE DEL PIANO

- Calcolo della dose con correzione per le inomogeneità e radiazione diffusa su ciascuna sezione e su ricostruzione.
- Produzione delle isodosi su ciascuna sezione TC.
- Produzione dei DVH per PTV e OAR.
- Ottimizzazione del trattamento che realizzi livelli di dose/volume per PTV (ICRU 62).
- Ottimizzazione per OAR in linea con il protocollo di ciascun Centro .

VERIFICHE

- Verifiche pre-trattamento dell'isocentro.
- Posizionamento del paziente con laser su markers cutanei ± immobilizzazione.
- Produzione immagini portali (elettroniche o su film-cassetta dedicati).
- Confronto DRR o immagini di simulazione con delineazione del profilo per ciascun campo con le immagini portali con strategia di correzione definita nel protocollo di ogni Centro.

DOSI

- Dose minima 74 Gy calcolati all'isocentro alla prostata e vescicole seminali (T3) o con vescicole incluse fino a 60 Gy (T2 b).

5.3.2.3.2 Irradiazione dei linfonodi pelvici

Convenzionalmente il volume di trattamento è localizzato sulla prostata. Tuttavia vi sono risultati in letteratura anche a favore dell'irradiazione dei linfonodi pelvici.

Nello studio ormai concluso EORTC 22863 i pazienti irradiati anche sulla pelvi hanno avuto percentuali di sopravvivenza migliori, ma entrambi i gruppi sono sottoposti a OT per 3 anni.

Anche nello studio RTOG 85-31 il gruppo irradiato sui linfonodi ha avuto minori recidive locali (23 vs 37%), metastasi (27 vs 37%) e miglior sopravvivenza libera da recidiva clinica e biochimica (54 vs 32%), ma non aumento della sopravvivenza globale.

I risultati preliminari del recente studio RTOG 94-13 evidenziano un significativo prolungamento della sopravvivenza libera da malattia (56 vs 46%) nel sottogruppo irradiato oltre che sulla prostata anche sui linfonodi pelvici, pur non sembrando influenzare tale trattamento la sopravvivenza globale.

La tossicità di grado 3 peraltro aumenta, anche se in maniera non significativa (4 vs 2%).

Nonostante i dati non supportanti un livello sufficiente di evidenza, sembra raccomandabile il trattamento dei linfonodi pelvici limitatamente agli stadi T3 b/c con valori sfavorevoli di Gleason score e/o PSA .

In tali casi il trattamento deve prevedere dosi non inferiori a 50 Gy.

5.3.2.3.3 Radioterapia radicale in associazione ad ormonoterapia neoadiuvante/adiuvante

L'ormonoterapia (OT) può essere modulata prima (*neoadiuvante*) o dopo la radioterapia (RT) (*adiuvante*).

L'associazione di OT e radioterapia (RT) ha un razionale radiobiologico e uno clinico.

Quello radiobiologico è di tipo additivo, in quanto l'OT riduce i clonogeni cellulari per via apoptotica lasciando meno cellule da eliminare con RT, ma è anche di tipo sopra-additivo, in quanto stimola e incrementa anche il processo apoptotico promosso dalla RT.

Quello clinico è di diminuire le dimensioni della prostata (~ 40-50%), al fine di ridurre le dimensioni del campo di trattamento e quindi i volumi di tessuti sani limitrofi irradiati (retto, vescica), e conseguentemente la tossicità da RT. Inoltre potrebbe incrementare il flusso ematico tumorale riducendo l'ipossia cellulare con un'attività di potenziamento della RT.

Sono attualmente disponibili i risultati di recenti studi internazionali per la definizione del ruolo dell'associazione della OT, neoadiuvante, concomitante o adiuvante.

OT neoadiuvante: lo studio RTOG 86-10 mostra, a 8 anni, un aumento significativo del controllo locale (42 vs 30%), della sopravvivenza disease-free (33 vs 21%) e sopravvivenza bNED (24 vs 10%) nel gruppo trattato con OT neoadiuvante per 2 mesi prima e durante la RT, e limitatamente ai pazienti con Gleason 2-6 anche della sopravvivenza (70 vs 52%).

OT concomitante: il recente studio EORTC 22863 di Bolla dimostra un significativo miglioramento della sopravvivenza totale (78 vs 62%), sopravvivenza relapse-free (78 vs 40%) e recidive locali (1,7 vs 16,4%) nei pazienti a maggior rischio: cT1-2 G3, cT3-4, trattati con OT concomitante (iniziata 1 settimana prima della RT) + OT per tre anni, rispetto a quelli trattati con sola RT.

OT adiuvante: Lo studio RTOG 85-31 ha evidenziato una significativa riduzione delle recidive locali (23 vs 37%), delle metastasi a distanza (27 vs 37%), ed un miglioramento della sopravvivenza libera da recidive (62 vs 36%), ma non della sopravvivenza totale nei pazienti ad alto rischio trattati con RT + OT adiuvante (iniziata l'ultima settimana di RT e proseguita fino a progressione), rispetto a quelli trattati con sola RT.

La metanalisi RTOG del 2000 portava a livello di evidenza clinica l'opportunità di indirizzare ad una OT neoadiuvante di pochi mesi i casi a rischio intermedio, mentre una OT adiuvante prolungata dovrebbe essere usata nei casi avanzati e ad alta aggressività (Tabella 6).

Tabella 6

	METANALISI RTOG	
Gruppo Rischio 1	GS=2-6, T1-T2 Nx	No OT
Gruppo Rischio 2	GS=2-6, T3 Nx GS=2-6, N+ GS=7, T1-T2 Nx	OT neoadiuvante "short term"
Gruppo Rischio 3	GS= 7, T3 Nx GS=/, N+ GS=8-10, T1-T2 Nx GS=8-10, T3 Nx GS=8-10, N+	OT adiuvante "long term"

Tuttavia, non deve essere dimenticato che la scelta, la qualità (blocco totale o parziale) e la durata dell'ormonoterapia vanno sempre valutate nel contesto di un adeguato rapporto costo-beneficio, perché essa può causare effetti collaterali significativi che possono alterare la qualità di vita dei pazienti.

5.3.2.3.4 Risultati

Con 3DCRT la sopravvivenza libera da ripresa biochimica (bNED) a 5 anni varia in funzione delle classi di rischio dei pazienti. Le percentuali delle casistiche più vaste e recenti valutate per classi di rischio (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Fox Chase Cancer Center, MD Anderson Cancer Center) mostrano i dati presentati nella Tabella 7.

Tabella 7

Classe	Stadio	PSA	Gleason	5 aa. sopravvivenza bNED
Rischio basso	T1-T2	≥ 10	≤ 6	~ 85% (± 10%)
Rischio intermedio	T1-T2	≤ 10	≥ 7	~ 65% (± 10%)
	T1-T2	> 10	≤ 6	
	T3	≤ 10	≤ 6	
Rischio alto	T1-T3	> 10	≥ 7	~ 35% (± 10%)
	T3	≤ 10	≥ 7	
	T3	> 10	≤ 6	
Rischio molto alto	T3c-T4	> 20	8-10	~ 15% (± 10%)

5.3.2.3.5 Complicanze e sequele

La tossicità acuta del trattamento radicale con dosi > 70 Gy compare di solito dalla terza settimana e scompare entro alcune settimane. Il trattamento è ben tollerato anche se nel 60% dei pazienti i disturbi urinari e/o rettali (cisto-uretrite/proctite) richiedono un trattamento farmacologico. I disturbi intestinali acuti associati all'eventuale irradiazione dei linfonodi pelvici sono generalmente ben controllati da una dieta adeguata o da antidiarroici.

La tossicità tardiva è valutabile utilizzando l'apposita scala dell'EORTC che identifica 5 gradi (Tabella 8).

Tabella 8

Organo	G0	G1	G2	G3	G4
Cute	Niente	Modesta atrofia, pigmetazione	Discreta atrofia, teleangectasie	Marcata atrofia intense teleangectasie	Ulcerazione
Sottocute	Niente	Lieve fibrosi	Moderata fibrosi	Marcata fibrosi	Necrosi
Retto	Niente	Lieve sanguinamento	Sanguinamento saltuario	Sanguinamento da chirurgia	Proctite emorragica
Vescica	Niente	Ematuria microscopica	Ematuria intermittente	Ematuria frequente	Cistite emorragica

Le eventuali tossicità tardive sono strettamente dose/volume e tecnica-dipendente, si sviluppano in generale 6 mesi ed oltre dal completamento del ciclo radioterapico e si risolvono di solito spontaneamente. L'utilizzo locale di steroidi può abbreviare e alleggerire la sintomatologia correlata. L'evento tardivo più frequente a carico del retto è rappresentato dal sanguinamento saltuario (G2) in circa il 10-20% dei pazienti; tossicità gravi, quali il sanguinamento persistente (G3) che richiede emotrasfusioni o correzioni chirurgiche e la necrosi della parete rettale (G4) sono eventi assai rari, riscontrabili in meno dell'1% dei casi, al pari di quelli cisto-uretrali. Tali evenienze sono percentualmente in netta diminuzione con l'adozione di tecniche appropriate di pianificazione e controllo del trattamento come evidenziato nei precedenti paragrafi. La stenosi dell'uretra, evento che si verifica in meno dell'1% dei casi, è comunque più frequente nei pazienti sottoposti a pregressa recente (3 mesi) resezione prostatica transuretrale.

Può presentarsi anche una disfunzione erettile, che è in genere determinata dal danno vascolare causato dal trattamento radiante e dalla dose ricevuta dal bulbo penieno. Tale evento sembra maggiormente evidenziarsi in pazienti con disfunzione erettile preesistente. L'erezione è mantenuta in circa il 75% dei pazienti, nei primi 15-18 mesi, e si riduce, anche naturalmente per l'avanzare dell'età, al 30-61% a 5 anni dalla radioterapia. L'utilizzazione del Sildenafil, o dei suoi derivati, è in grado di ripristinare la funzione erettile nel 74% dei casi.

5.3.2.4 Brachiterapia con impianto permanente

L'impiego della brachiterapia (BCT), mediante impianto permanente per il trattamento radicale del carcinoma prostatico localizzato, si è consolidato nel corso degli anni Ottanta, grazie all'avvento delle tecniche di impianto sotto guida ecografica transrettale e di specifici software per la pianificazione del trattamento (TPS). Il metodo prevede dapprima l'acquisizione dei dati anatomici del paziente in posizione litotomica con ecografia.

Quindi si determina con TPS la geometria di impianto ottimale dal punto di vista dosimetrico. La procedura chirurgica di impianto dei semi viene attuata per via perineale, in anestesia generale o spinale, mediante guida ecografica e fluoroscopica.

Gli isotopi usualmente utilizzati sono lo Iodio 125 o il Palladio 103, sigillati in capsule di titanio.

I criteri di selezione dei pazienti ideali per una brachiterapia, secondo la Società Americana di Brachiterapia (ABS), sono quelli di carcinomi a basso rischio:

- stadio clinico T1c - T2a;
- PSA < 10 ng/ml;
- Gleason Score (GS) < 7;
- volume prostatico < 50 cc;
- aspettativa di vita di almeno 10 anni.

Tale tecnica non è indicata nei pazienti che hanno già subito interventi di resezione endoscopica della prostata o adenomectomia transvescicale.

In Letteratura vengono riportati solo i risultati di studi monoistituzionali.

In questi gruppi favorevoli di pazienti comunque le casistiche più recenti hanno evidenziato la possibilità di ottenere risultati comparabili tra prostatectomia, radioterapia a fasci esterni e BCT in monoterapia. L'equivalenza di risultati è anche rilevata nei pazienti a rischio intermedio T2b, GS 7 oppure PSA 10-20 ng/ml, purché sia presente uno solo di questi fattori. Nel paziente ad alto rischio (2 o più fattori prognostici negativi, oppure T3, GS > 7 o PSA > 20 ng/ml) la BCT, se impiegata, dovrebbe essere eventualmente riservata a protocolli clinici sperimentali od utilizzata come sovradosaggio prima/dopo una radioterapia a fasci esterni.

Inoltre, il paziente candidato ad una BCT non dovrebbe presentare sintomatologia urinaria ostruttiva rilevante o un volume prostatico superiore ai 45-50 ml. Una preventiva soppressione androgenica di 3-4 mesi può, in casi selezionati, permettere di sottoporre a BCT un paziente con prostata voluminosa e/o sintomi ostruttivi.

I risultati clinici, attualmente derivati da casistiche con adeguato follow-up, evidenziano una probabilità di mantenere il controllo biochimico (bNED) del 70-85% a 5 anni e del 65-70% a 10 anni. I risultati bNED a 5 anni sono del 90-95% nei pazienti in classe a rischio basso (candidati ottimali alla BCT), del 33-77% nella classe a rischio intermedio.

La tossicità perioperatoria della BCT è pressoché nulla ed il paziente può generalmente tornare alle proprie attività, già il giorno successivo all'intervento: non di meno sono in genere raccomandate alcune precauzioni a fini radioprotezionistici per i 4-6 mesi seguenti. Per ciò che concerne gli effetti collaterali post-operatori, la maggior parte dei pazienti sviluppa sintomi urinari irritativi od ostruttivi nei 4-6 mesi successivi all'impianto, con un ritorno ai valori flussometrici e di IPSS basali dopo 6-12 mesi; tali sintomi possono essere in parte prevenuti con l'impiego di farmaci alfa bloccanti. La probabilità di dover ricorrere ad una cateterizzazione temporanea può variare a seconda delle casistiche dal 5 al 30%. La resezione trans-uretrale (TURP) per persistenza dell'ostruzione può essere richiesta nell'1-5% dei casi e a questo si accompagna un rischio di successiva incontinenza del 10-30%. Sintomi legati ad una proctite attinica sono riportati nel 10-30% dei casi, sono per lo più di grado 1 e in genere si risolvono entro 6-12 mesi. Il tasso attuariale di mantenimento della potenza erettile a 5 anni è di circa il 50% ed i pazienti con deficit erettile si possono giovare del trattamento con Sildenafil o altri inibitori della 5-fosfodiesterasi.

5.3.2.5 Radioterapia postoperatoria

Le finalità della radioterapia postoperatoria sono quelle di sterilizzare le cellule clonogeniche residue nel letto operatorio che possono portare a recidiva biochimica o locale, non infrequente negli stadi pT3 (30-40% a 10 anni) e/o disseminazione secondaria.

Tabella 9

	Recidiva biochimica	Recidiva (locale, metastasi)
BASSO RISCHIO		
pT3a, GS 2-5, PSA < 10	5,3%	0%
pT3b, GS 2-6, PSA < 10	12,5%	0%
1 margine positivo		
ALTO RISCHIO		
pT3a, GS 7-10, PSA > 10	53,3%	13,3%
pT3b, GS 7-10, PSA > 10	38,6%	8,6%
≥ 2 margini positivi		

Le percentuali di recidiva biochimica e locale variano in funzione dei fattori di rischio.

La radioterapia postoperatoria si distingue classicamente in:

- adiuvante, indicata in pazienti ad alto rischio di fallimento locale;
- di salvataggio, in presenza di recidiva biochimica legata a verosimile ripresa locale o con documentata recidiva locale.

In attesa dei risultati di due studi randomizzati (EORTC 22911 e SWOG 8794), che hanno come obiettivo la valutazione dell'efficacia della radioterapia adiuvante dopo prostatectomia radicale, allo stato attuale di conoscenze sono possibili le seguenti considerazioni generali.

5.3.2.5.1 Radioterapia postoperatoria adiuvante

Viene eseguita in presenza di fattori di rischio elevati e con PSA azzerato dopo prostatectomia. Da eseguire generalmente entro 6 mesi dalla chirurgia.

I dati della letteratura non danno evidenza certa che la RT postoperatoria adiuvante migliori la sopravvivenza di questi pazienti ma è in grado di aumentare il controllo locale e biochimico a 5 anni (70-90%), nei pazienti con malattia localmente avanzata: penetrazione capsulare (pT3), alto PSA (> 10) preoperatorio, margini di sezione positivi.

Vi è evidenza crescente che i fattori di rischio di fallimento biochimico, che suggeriscano l'utilizzazione della RT adiuvante, siano rappresentati da tumori con GS ≥ 7, dalla presenza di margini chirurgici positivi o di interessamento multiplo periprostatico. Secondo Kupelian (IJROBP 1997) i fattori predittivi di ripresa di malattia clinica e/o biochimica dopo prostatectomia radicale sono i seguenti: PSA iniziale, Gleason, margini positivi, stato linfonodale (Tabella 10).

Tabella 10

	Recidiva biochimica	Recidiva locale	Metastasi
PSA pre-operatorio	0,006	-	-
Gleason	< 0,001	-	-
Margini +	< 0,001	0,0015	-
pN1	-	-	0,006

La dose totale suggerita è di 60-66 Gv somministrata al letto periprostatico; tuttavia se la malattia residua è consistente, ad esempio margini positivi multipli, è consigliato un sovradosaggio per una dose totale ≥ 70 Gy e l'utilizzo di tecniche conformazionali.

Nel caso non vi sia interessamento delle vescicole seminali e/o dei linfonodi pelvici, la positività dei margini chirurgici rappresenta l'elemento significativo che condiziona i risultati poiché, in assenza di radioterapia postoperatoria, il fallimento biochimico a 5 anni può arrivare al 60%.

I dati preliminari dello studio EORTC 22911 confermano l'ottima tolleranza e sicurezza della RT adiuvante: le tossicità acute e tardive di grado 3 sono infatti inferiori al 3% a 3 anni dal trattamento.

La presenza di linfonodi positivi alla linfadenectomia, pur costituendo un altro fattore fortemente significativo di rischio di fallimento clinico-biochimico (essenzialmente a distanza), non può però subito implicare, allo stato attuale di conoscenza, un'indicazione sicura alla RT post-operatoria, anche se rimane possibile l'opzione di una combinazione di radioterapia pelvica e ormonoterapia adiuvante da valutare caso per caso, alla luce dei suddetti effetti collaterali. Tale indicazione è attualmente oggetto dello studio RTOG 86-10.

5.3.2.5.2 Radioterapia postoperatoria di salvataggio

Viene eseguita in genere con PSA in crescita o elevato dopo prostatectomia da verosimile ripresa locale o dimostrata recidiva clinica locale.

Nonostante la revisione della Letteratura non offra valutazioni chiare e definitive per l'inclusione nelle casistiche di differenti variabili pre-trattamento, di tecniche o modalità di trattamento non omogenee, di diversi intervalli di follow-up e di definizioni di "fallimento" non univoche, la radioterapia di salvataggio è in grado di realizzare un controllo locale della malattia dimostrato da un decremento del PSA nel 70-80% dei pazienti e di un azzeramento dello stesso nel 40-50%. A 5 anni dal trattamento combinato, il 10-50% dei pazienti rimane in controllo biochimico di malattia.

Il trattamento di salvataggio dovrebbe essere attuato il più precocemente possibile dal riscontro del fallimento biochimico, poiché le recidive locali hanno un'aggressività maggiore rispetto ai tumori primitivi e la persistenza locale di malattia può essere una causa significativa di disseminazione metastatica. I pazienti con PSA post-prostatectomia azzerato e PSA pre-radioterapia inferiori a 0,5 ng/ml, dovrebbero ricevere 60-66 Gy sulla loggia prostatica. Tuttavia la presenza di recidiva locale (clinica e/o bioptica e/o strumentale) richiede un dosaggio superiore a 70 Gy e quindi la necessità di utilizzare tecniche conformazionali.

Deve essere sottolineato che nei pazienti ad alto rischio di fallimento a distanza (tempo di raddoppiamento di PSA inferiore a 6 mesi, intervallo tra chirurgia e crescita di PSA inferiore a 2 anni, GS > 7, vescicole seminali positive, linfonodi pelvici positivi) il trattamento radiante loco-regionale di salvataggio dovrebbe essere ragionevolmente associato a trattamento sistemico con ormonoterapia anche se non è chiaro quale possa essere l'impatto di questo trattamento sulla sopravvivenza.

Numerosi studi stanno valutando l'efficacia dell'associazione RT di salvataggio e ormonoterapia, tra i quali lo studio RTOG 96-01 che paragona la radioterapia di salvataggio esclusiva, bicalutamide 150 mg/die esclusiva verso radioterapia + bicalutamide 150 mg/die in associazione.

5.3.3 Terapia medica

5.3.3.1 Terapia ormonale

5.3.3.1.1 Deprivazione androgenica

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

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

Il testosterone circolante può essere mantenuto a livelli minimi anche mediante l'impiego di diversi farmaci in grado di determinare, con differenti meccanismi d'azione, una castrazione medica: gli estrogeni (diethylstilbestrol: DES), gli analoghi antagonisti dell'LH-RH (buserlin, goserelin, leuprolide, triptorelina). Gli antagonisti dell'LH-RH si sono dimostrati particolarmente efficaci a questo riguardo.

In numerosi studi controllati l'orchietomia, l'impiego di estrogeni e l'impiego di analoghi dell'LH-RH hanno dimostrato un'equivalenza in termini di sopravvivenza globale. In tempi più recenti, vi è stato un certo ritorno di interesse verso gli estrogeni che, se somministrati per via parenterale e particolarmente per via transdermica, darebbero trascurabili effetti collaterali ad un costo notevolmente inferiore. La castrazione medica con LH-RH analoghi può inoltre indurre, nelle fasi iniziali del trattamento, un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del *flare-up*). Tale fenomeno può essere evitato mediante l'impiego concomitante di antiandrogeni.

5.3.3.1.2 Monoterapia con antiandrogeni

Gli antiandrogeni sono stati impiegati in numerosi studi anche come singola terapia in pazienti con neoplasia prostatica avanzata. L'impiego di tali farmaci consente di preservare la funzione gonadica, prevenendo gli effet-

ti legati alla sua soppressione e di determinare una migliore qualità di vita, benché si associ allo sviluppo di ginecomastia nel 50% circa dei casi e a comparsa di mastalgia nel 10-40% dei casi.

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

Tuttavia, in alcuni recenti studi randomizzati la bicalutamida, alla dose di 150 mg/die, si è dimostrata in grado di produrre risultati comparabili a quelli della castrazione o dell'impiego di LH-RH analoghi, in combinazione con antiandrogeni, in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia in pazienti con malattia localmente avanzata, e anche in fase metastatica. Pertanto, l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia può essere proposto per alcuni sottogruppi di pazienti, quali i pazienti con malattia limitata o poco aggressiva o i pazienti non candidabili a trattamento locoregionale definitivo per l'età o la presenza di comorbidità o, infine, i pazienti che desiderino evitare gli effetti della deprivazione androgenica.

5.3.3.1.3 Blocco androgenico totale

Negli ultimi 15 anni numerosi studi hanno affrontato il problema della superiorità potenziale del blocco androgenico totale BAT rispetto alla monoterapia, con risultati contraddittori. La recente metanalisi del *Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group*, che ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica, ha dimostrato come l'impiego del BAT determini un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni del 2-3% (a seconda che vengano inclusi o, rispettivamente, esclusi dall'analisi gli studi con ciproterone acetato). Tale beneficio è significativo nei pazienti sottoposti al BAT mediante antiandrogeni non steroidei. È invece inesistente nei pazienti trattati con castrazione e ciproterone acetato, per incremento della mortalità non correlata al cancro.

L'impiego del BAT può comunque essere preferibile alla monoterapia in alcune situazioni cliniche, quali in trattamento di pazienti fortemente sintomatici o per i quali si possano prevedere effetti negativi del *flare up*, per l'indubbia rapidità della risposta osservabile, specie in termini soggettivi.

5.3.3.1.4 Ormonoterapia intermittente

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

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

5.3.3.2 Terapia della malattia ormonorefrattaria

5.3.3.2.1 Premesse

L'efficacia sull'androgeno-deprivazione nel trattamento del carcinoma prostatico è notoriamente limitata nel tempo. La durata della risposta varia a seconda dello stato clinico presente all'inizio della terapia; nel caso di malattia metastatica essa è di circa 18 mesi. I meccanismi che stanno alla base dell'androgeno indipendenza non sono del tutto noti, è probabile che l'ormono-refrattarietà sia un evento multifattoriale:

1. l'androgeno-deprivazione può favorire la selezione di cloni androgeno-resistenti;
2. le modificazioni del recettore dell'androgeno e/o l'alterazione di segnali post-recettoriali possono rendere la cellula del carcinoma prostatico insensibile alle manipolazioni ormonali;
3. l'espressione di oncogeni come bcl-2 o p53 mutata può antagonizzare l'apoptosi indotta dai trattamenti;
4. la coesistenza del fenotipo neuroendocrino può determinare attraverso un meccanismo paracrino una stimolazione aspecifica della proliferazione cellulare.

La definizione di carcinoma prostatico ormonorefrattario è oggetto di discussione. Incrementi dei livelli circolanti di PSA superiori al 50% rispetto ai valori minimi raggiunti durante trattamento ormonale (ottenuti in 2 successive valutazioni a distanza di almeno 2 settimane l'una dall'altra) o la progressione strumentale di malattia, nei rari casi in cui il PSA è negativo, sono criteri accettati.

Il paziente con carcinoma prostatico ormonorefrattario ha generalmente prognosi infausta con una sopravvivenza mediana attesa di circa 12 mesi.

La terapia del carcinoma della prostata ormonorefrattario si avvale di trattamenti antineoplastici sistemici, come ormonoterapia di seconda linea e chemioterapia oltre che presidi terapeutici che hanno come target specifico le lesioni secondarie scheletriche, come bifosfonati, radioterapia con campi esterni o radioterapia metabolica. Nessuno di questi presidi è probabilmente in grado di migliorare la sopravvivenza. Gli obiettivi del trattamento sono pertanto la palliazione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze.

5.3.3.2.2 Ormonoterapia di seconda linea

Consiste nella sospensione degli antiandrogeni se il paziente è in blocco androgenico totale (antiandrogen withdrawal response), oppure nell'introduzione dell'antiandrogeno se il paziente è in trattamento con i soli LH-RH analoghi. I trattamenti ormonali di seconda linea possono ottenere circa il 20% di risposte terapeutiche in termini di riduzione del PSA associate ad un relativo beneficio clinico. Tali remissioni di malattia hanno però durata limitata (3-6 mesi). I progestinici inducono un aumento dell'appetito, tale effetto collaterale può essere utilizzato vantaggiosamente nei pazienti con basso performance status. Da segnalare l'importante effetto antalgico dei cortisonici nei pazienti con metastasi ossee, indipendentemente dalla riduzione del PSA.

5.3.4 Trattamenti palliativi

5.3.4.1 Premesse

Le condizioni suscettibili di trattamento palliativo sono rappresentate da:

- uropatia ostruttiva;
- ematuria;
- dolore.

Diversi trattamenti, aventi variabili gradi di invasività, possono essere adottati per risolvere, a titolo definitivo o meno, la problematica che si era presentata.

5.3.4.2 Uropatia ostruttiva

A seconda dell'evoluzione della malattia si può manifestare a tre diversi livelli, talora anche contemporaneamente: cervico-uretrale, trigonale e ureterale. Indipendentemente dalla sede e dal trattamento posto in essere, l'uropatia costituisce un indice prognostico sfavorevole.

5.3.4.2.1 Ostruzione cervico-uretrale

Questa è la sede più frequentemente e precocemente interessata dall'avanzamento loco-regionale della malattia. Si verifica nel 53% degli stadi clinicamente organo-confinati, nell'82% delle forme localmente avanzate e nel 55% di quelle metastatiche.

Inoltre si possono determinare recidive post-chirurgiche o post-radioterapiche, nonché stenosi anastomotiche. Il trattamento prevede essenzialmente la resezione prostatica transuretrale (TURP), sebbene possa altresì farsi ricorso all'impianto di stents intraprostatici.

TURP: la procedura è sicura ed efficace. Tuttavia, rispetto ad analogo intervento eseguito per IPB, i risultati sono peggiori (post-op. I-IPSS: 11 vs 6,4%), così come sono maggiori il rischio emorragico e di ritenzione, e la percentuale di reintervento (tasso di re-cateterismo: 8,3 vs 1,4%; tasso di reintervento: 29 vs 2,5%).

Stents intraprostatici: attualmente trovano indicazione solo nei casi in cui importanti problematiche anestesiológicas o il rifiuto del paziente non consentano il ricorso alla TURP. Si tratta di protesi metalliche autoespandibili, di lunghezza calibrata in base alla necessità, che vengono inserite attraverso una manovra endoscopica, con lo scopo di mantenere pervio in modo permanente il tratto prostatico dell'uretra. Le casistiche al riguardo sono limitate e riportano follow-up brevi. Le complicanze più frequentemente riportate sono la dislocazione dello stent e la crescita neoplastica tra le maglie della protesi.

5.3.4.2.2 Ostruzione trigonale e ureterale

La crescita locale del tumore può coinvolgere uno o entrambi gli orifizi ureterali, obliterandoli. In questi casi non è infrequente la comparsa di ematuria. L'ostruzione ureterale si verifica nel 17-37% dei casi ed è indice di minore so-

pravvivenza. Può verificarsi anche a livello dell'uretere pelvico per compressione linfonodale, inizialmente da un solo lato, sebbene nelle fasi più avanzate non sia infrequente il riscontro di idronefrosi bilaterale (generalmente però associato a coinvolgimento trigonale). Il trattamento può essere derivativo (interno o esterno) o demolitivo.

DERIVAZIONE INTERNA

Può essere realizzata mediante endoprotesi a doppio J o stents metallici. Mentre questi ultimi non hanno mai superato la fase sperimentale, i primi rappresentano la soluzione meno invasiva, di prima scelta nelle fasi iniziali dell'ostruzione ureterale. Di vari materiali (poliuretano, silicone), presentano relativa semplicità di inserimento e costi contenuti. Per contro, sono prони a varie conseguenze legate alla permanenza prolungata: incrostazioni che ne comportano l'ostruzione (specie per quelli al silicone), fibrosi con conseguente stenosi, danno renale da aumento della pressione intrarenale (specie quelli in poliuretano), infezione delle vie urinarie.

NEFROSTOMIA PERCUTANEA

Rappresenta la soluzione più semplice nei casi di ostruzione completa a livello prevescicale. Tra i vantaggi annovera, oltre ai costi, la possibilità di posizionamento e sostituzione dell'endoprotesi in anestesia locale, un'agevole verifica del drenaggio e il monitoraggio selettivo dell'emuntorio. È peraltro metodica invasiva, poco gradita al paziente in ragione dell'alterazione dell'immagine corporea che produce, talora di difficile gestione da parte di soggetti già provati da una malattia in stato di avanzamento marcato. Infine, il rischio di spostamento non è trascurabile. Nonostante induca il recupero della funzione renale nel 66% dei casi e il suo miglioramento nel 28%. La sopravvivenza media dei pazienti sottoposti a questa diversione va dai 7,5 ai 21,5 mesi. La decompressione degli emuntori pare avere un modesto effetto sulla sopravvivenza se l'uropatia è comparsa dopo il ricorso a manipolazione ormonale.

CHIRURGIA DI SALVATAGGIO

Nei casi ingestibili in via conservativa, per lo più per concomitante ematuria legata ad invasione della parete vescicale, può essere indicata una cistoprostatectomia con derivazione urinaria eterotopica. Le casistiche disponibili sono limitate ma, a fronte di problematiche chirurgiche generali non dissimili da quelle incontrate per analoghi interventi in patologie primitive della vescica, l'intervento sembra garantire un buon controllo locale di malattia.

5.3.4.3 Ematuria

L'ematuria si verifica per erosione della mucosa cervico-uretrale o trigonale, dovuta alla crescita neoplastica. Più raramente si manifesta in seguito ad infiltrazione ureterale. Il trattamento è sovrapponibile a quello più sopra descritto: TURP a scopo emostatico oppure chirurgia ablativa nei casi più gravi.

5.3.4.4 Dolore

5.3.4.4.1 Quadri clinici

Il dolore può presentarsi tanto nelle fasi iniziali che in quelle avanzate della malattia, con caratteristiche differenti. Può essere causato direttamente dalla neoplasia (77%), relato al trattamento causale (19%) o indipendente da entrambi (3%). Il problema "dolore" è tipico però delle fasi avanzate della malattia: la sua incidenza globale (in forma cronica) si aggira fra il 30 e il 50%, quantunque, nelle fasi terminali, possa raggiungere il 90%. Il dolore può essere dovuto ad effetto locale, a metastasi o correlato al trattamento antineoplastico.

5.3.4.4.2 Dolore da effetto locale

Il sollievo del dolore da invasione di un viscere cavo è appannaggio della chirurgia mininvasiva o tradizionale ed è stato descritto ai punti precedenti.

5.3.4.4.3 Dolore da metastasi

Le metastasi ossee rappresentano la più comune causa di dolore cronico nel CaP. La loro diffusione determina frequentemente dolore a sede multicentrica, per quanto sino al 25% dei pazienti con metastasi ossee sia pain-free. I fattori che causano la conversione di una lesione indolore ad una sintomatica sono sconosciuti: potrebbe trattarsi di attivazione endosteale o periosteale dei nocicettori, oppure di crescita nel contesto di strutture adiacenti (anche nervose). Un caso particolare delle metastasi scheletriche si ha quando è presente una lesione midollare. Questa può derivare dal collasso di un corpo vertebrale per opera di un tumore extradurale. L'incidenza nel CaP è inferiore al 10%. L'area più frequentemente interessata (70%) è quella toracica, mentre le localizza-

zioni multiple non superano il 18%. Possono essere impiegate la chirurgia (decompressione anteriore con stabilizzazione spinale) o la radioterapia. Talvolta il dolore scompare spontaneamente per concomitante deficit sensitivo. L'uso dei corticosteroidi trova uso limitato in questo ambito. Un altro caso particolare può essere raramente dato da secondarismi epatici, che possono causare un importante dolore viscerale, irradiato spesso alla spalla omolaterale. Il meccanismo può risiedere nello stiramento delle radici nervose della glissoniana, nella irritazione diaframmatica oppure nella formazione di aree emorragiche nel contesto di aree necrotiche intratumorali. La radioterapia può rivestire un ruolo antalgico in pazienti selezionati ma, generalmente, la gestione di questo problema resta affidata ai normali schemi farmacologici.

La scelta del trattamento dipenderà dalla sede e dall'entità della lesione, nonché dallo stato generale ed emotivo del paziente.

5.3.4.4.4 Dolore da trattamento antineoplastico

Dolore acuto associato a terapia ormonale: l'inizio della terapia con LHRH analoghi produce un transitorio peggioramento globale nel 5-25% dei pazienti. Questo flare è presumibilmente causato da un'iniziale stimolazione di LH antecedente la soppressione ormonale. La sindrome tipicamente si caratterizza con esacerbazione dei sintomi di dolore osseo o ritenzione urinaria. Osservata generalmente entro la prima settimana di terapia, dura fino a tre settimane se non contrastata mediante antiandrogeni i quali, se somministrati consensualmente all'analogo ad inizio trattamento, sono in grado di prevenire il fenomeno.

Dolore cronico associato a terapia ormonale: le più comuni complicanze della terapia antiandrogena per CaP sono rappresentate dalla ginecomastia e dal dolore mammario. L'incidenza varia in base al farmaco: più frequente con il dietilstilbestrolo, è meno comune con flutamide e ciproterone, e ancora meno con bicalutamide.

5.3.4.5 Terapia del dolore

I trattamenti in grado di incidere sul dolore sono numerosi.

5.3.4.5.1 Ormonoterapia

L'effetto antalgico stimato per questa terapia va dal 35 al 70%.

Poiché il trattamento ormonale comporta effetti iatrogeni ed effetti sulla qualità di vita, oltre ad essere legato a costi elevati, è ragionevole chiedersi se il trattamento debba essere instaurato precocemente, al momento della diagnosi di malattia metastatica, oppure se possa essere dilazionato fino al momento della comparsa di sintomi. Gli studi condotti dal *Veterans Administration Cooperative Urological Research Group* (VACURG) avevano in un primo tempo suggerito come il trattamento endocrino potesse essere dilazionato nel tempo, non avendo dimostrato differenze significative in termini di sopravvivenza fra pazienti con malattia metastatica trattati con DES (5 mg/die), DES + orchietomia, sola orchietomia o semplice osservazione. In particolare, per i pazienti trattati con DES si era osservata una ridotta mortalità cancro-specifica, ma una più elevata mortalità non cancro-specifica, a causa degli effetti del trattamento sull'apparato cardiovascolare (VACURG I). Uno studio successivo, in cui il trattamento con DES a tre diverse dosi (0,2, 1 e 3 mg/die) è stato confrontato con la semplice osservazione, ha tuttavia dimostrato un certo vantaggio per il trattamento immediato in termini di sopravvivenza (VACURG II). Più recentemente il *Medical Research Council (MRC) Prostate Cancer Working Party Investigators Group*, in uno studio randomizzato condotto in pazienti con malattia localmente avanzata o in pazienti asintomatici con malattia metastatica, ha dimostrato un vantaggio per il trattamento immediato associato con una significativa riduzione della mortalità cancro specifica e con un significativo prolungamento della sopravvivenza.

5.3.4.5.2 Radioterapia

Al pari di ogni altra neoplasia con tendenza alla diffusione sistemica, la radioterapia esterna svolge un ruolo palliativo importante anche nel cancro metastatico della prostata.

Può essere eseguita con fasci esterni o con radionuclidi (radioterapia metabolica).

5.3.4.5.3 Radioterapia a fasci esterni

La radioterapia palliativa esterna per dolore metastatico risulta efficace nella maggior parte dei soggetti, indipendentemente dall'istologia del tumore e dal rapporto "dose/timing". La scomparsa completa del dolore si ottiene all'incirca nell'80% dei casi.

Le tecniche di somministrazione variano ampiamente: dall'ipofrazionamento, somministrata in seduta singola, sino a 20 trattamenti ripartiti in 4 settimane.

Un trattamento palliativo standard prevede 20 Gy in 5 frazioni su 5 giorni su volume metastatico modesto mentre, per volumi maggiori (come la pelvi, prossima all'intestino) sono indicati 30 Gy in 10 frazioni su 12 giorni.

Se l'osso da trattare è superficiale (costole, scapola) un singolo campo usando ortovoltaggio (300 kV) garantisce una dose sufficiente senza irradiare eccessivamente le strutture viciniori.

Nei pazienti con massiva diffusione metastatica, tipica degli stadi avanzati svincolati dal controllo ormonale, può essere indicata l'irradiazione estesa, come l'"Hemibody irradiation" (HBI), o la "OneThird body irradiation": si può ricorrere a dosi di 6-8 Gy in frazione singola. Viene riportato un pronto effetto positivo sino all'80% dei pazienti, per quanto gravato da conseguenze non trascurabili, quali nausea, pneumoniti attiniche, ecc. Sotto i 6 Gy queste reazioni vengono ridotte, non sempre però preservando l'effetto ricercato.

5.3.4.5.4 Radioterapia metabolica

Alcuni radiofarmaci quali lo Stronzio-89 cloruro (^{89}Sr cloruro), il Samario-153 (^{153}Sm EDTMP), il Renio-186 etidronato (^{186}Re HEDP), possono essere vantaggiosamente usati nel trattamento del dolore da metastasi ossee nei casi refrattari ad altri tipi di terapie. L'indicazione per questo tipo di terapia è la presenza di metastasi ossee in più di una sede, associata a reazione osteoblastica dimostrabile con scintigrafia ossea. Lo ^{89}Sr è un emettitore β con energia media di 1,4 MeV, percorso medio nel tessuto di 2,4 mm ed emivita di 50,5 giorni. Il ^{153}Sm emette particelle β di energia media 0,23 MeV con range nel tessuto di 0,6 mm, fotoni gamma di 0,103 MeV ed emivita di 1,9 giorni. Il ^{186}Re emette particelle β con energia di 0,3 MeV con range nel tessuto di 1,1 mm, fotoni gamma di 0,137 MeV, e ha una emivita di 3,7 giorni.

Questo tipo di terapia viene eseguita mediante somministrazione e.v. di ^{89}Sr -cloruro, attività 150 MBq (4mCi), o di ^{153}Sm EDTMP, attività 37 MBq/kg (1 mCi/kg) o di ^{186}Re HEDP attività di 1295 MBq (35 mCi). Il trattamento può essere ripetuto ad intervalli di 3-12 mesi in caso di ripresa del dolore, tenendo conto che generalmente la risposta al secondo e ai successivi trattamenti può essere inferiore a quello evidenziato in occasione della prima somministrazione. In generale, la remissione della sindrome dolorosa si manifesta nel 60-80% dei casi e da 1 a 3 settimane dopo il primo trattamento.

La durata della risposta può essere di alcuni mesi; la ripresa del dolore giustifica la ripetizione del trattamento, se c'è stata risposta alla prima somministrazione. Controindicazioni al trattamento sono tutte le situazioni in cui l'emoglobina è < 9 g/dl, i globuli bianchi $< 4000/\text{mm}^3$, le piastrine $< 100.000/\text{mm}^3$, il filtrato glomerulare < 30 ml/min. La complicanza più grave è la trombocitopenia, che può condurre a severi fenomeni emorragici. Per fortuna solitamente regredisce dopo un nadir di 15-20 giorni dalla somministrazione.

La terapia radiometabolica non è efficace nelle situazioni di compressione midollare acuta o cronica o in presenza di fratture patologiche. Il trattamento deve essere sempre preceduto da una scintigrafia ossea da effettuare entro 8 settimane dall'inizio della terapia, in modo da documentare la presenza di lesioni ossee con aumento di attività osteoblastica. L'esame clinico deve documentare la corrispondenza tra la sede delle lesioni e le proiezioni del dolore.

La presenza di lesioni osteosclerotiche all'esame radiologico costituisce una controindicazione, in quanto l'aumento della densità ossea spesso non corrisponde ad un incremento di captazione dei radionuclidi da parte del tessuto osseo.

Il trattamento può essere associato a campi limitati di radioterapia esterna; l'impiego di campi estesi di irradiazione è invece controindicato in associazione con la terapia radiometabolica. Eventuali chemioterapie mielosoppressive devono essere sospese almeno 4 settimane prima della somministrazione di ^{89}Sr , ^{153}Sm EDTMP o ^{186}Re HEDP. La ripresa di tali terapie mediche deve avvenire almeno a 6-12 settimane di distanza dalla somministrazione di radioisotopi, per evitare una severa mielosoppressione.

È necessario controllare il quadro ematologico e biochimico almeno una settimana prima dal trattamento ed è opportuno monitorare la crasi ematica per un certo tempo, in quanto gli effetti collaterali più comuni sono la leucopenia e la piastrinopenia, che si manifestano, di solito, da 4 a 6 settimane dall'iniezione dei radioisotopi. In genere, la ripresa midollare avviene in un periodo da 4 a 6 settimane, se la riserva midollare è conservata.

Concomitanti trattamenti con bifosfonati possono ridurre la captazione di questi radionuclidi nelle metastasi ossee e ridurre l'effetto di palliazione del dolore. È raccomandabile un intervallo minimo di 48 ore tra la somministrazione di ^{89}Sr , ^{153}Sm EDTMP o ^{186}Re HEDP e l'assunzione di fosfonati.

5.3.4.5.5 Chirurgia ortopedica

Se più del 50% dello spessore della *cortex* di un osso lungo risulta erosa dalla metastasi, il miglior metodo per prevenire fratture patologiche consiste nella fissazione preventiva, eventualmente seguita dalla radioterapia, talora in grado di indurre la recalcificazione.

5.3.4.5.6 Chemioterapia

La chemioterapia ha fino ad oggi condotto a risultati terapeutici modesti. Nuove combinazioni farmacologiche, dimostrate notevolmente attive in studi clinici non controllati, hanno recentemente ridestato l'interesse per questa modalità terapeutica.

Nell'ambito dei farmaci attivi nel trattamento del carcinoma prostatico annoveriamo estramustina, antracicline e mitoxantrone, ciclofosfamide, etoposide, alcaloidi della vinca e taxani. Numerosi studi di fase II pubblicati, pochi gli studi randomizzati.

Due studi di fase III pubblicati dimostrano come l'associazione di mitoxantrone e prednisone ottenga un buon effetto palliativo in termini di controllo del dolore (con conseguente miglioramento della qualità della vita) superiore a quello ottenibile con la somministrazione del solo prednisone.

Non vi è, tuttavia, differenza per quanto attiene a remissioni obiettive e durata delle medesime. Le combinazioni più promettenti sono quelle di estramustina con taxani; studi randomizzati di fase III volti a dimostrarne l'efficacia terapeutica sono attualmente in corso. Più di recente sono stati completati studi di fase III con somministrazione settimanale o trisettimanale con taxotere in mono-somministrazione o in associazione con estramustina che hanno dimostrato per la prima volta un beneficio in termini di sopravvivenza nei pazienti ormonorefrattari.

5.3.4.5.7 Trattamento palliativo con difosfonati

Il tessuto osseo è sede predominante di localizzazione secondaria da neoplasia prostatica. Poiché la maggioranza dei pazienti con carcinoma prostatico avanzato presenta lesioni ossee come unica sede di disseminazione sistemica di malattia, il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche, riveste in questa patologia una particolare importanza. Le possibilità terapeutiche si sono recentemente arricchite con l'introduzione dei bifosfonati. I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi:

- inibizione dell'osteoclastogenesi;
- induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo;
- ostacolo meccanico all'osteolisi della matrice ossea.

Da quanto sopra esposto, si evince come vi sia un razionale per l'impiego dei bifosfonati nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico. Nell'ambito dei bifosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. Recentemente sono stati pubblicati i risultati di uno studio di fase III che ha reclutato 643 pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere, in doppio cieco, acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 mg e placebo. Questo studio ha dimostrato come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione del 25%, statisticamente significativa, della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche e ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico. La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti.

5.3.4.5.8 Farmacoterapia antalgica sistemica ("analgesic ladder")

Nonostante sia corretto ricercare soluzioni causali o mirate del dolore, i farmaci antalgici risultano comunque il cardine del trattamento del dolore nei soggetti con CaP avanzato. In base a convenzione clinica, essi vengono separati in tre gruppi:

- analgesici non oppioidi;
- analgesici oppioidi;
- analgesici adiuvanti, cioè farmaci con attività antidolorifica ottenuta secondariamente alla combinazione con analgesici primari.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) ha proposto un pratico schema di selezione farmacologica per il dolore neoplastico, noto come "scala analgesica" (analgesic ladder); quando correttamente applicato, questo approccio può produrre adeguato sollievo nel 70-90% dei pazienti.

Poiché la considerazione primaria nella selezione dell'analgesico è data dall'intensità del dolore, si riconoscono tre steps fondamentali nel protocollo terapeutico (Tabella 11).

Tabella 11 - La "scala analgesica" secondo il WHO

I Step	II Step	III Step
Dolore neoplastico lieve-moderato: è indicato iniziare il trattamento con un analgesico non oppioide, che potrà essere combinato con un farmaco adiuvante in caso di specifica indicazione (es. stato ansioso)	Pazienti con dolore moderato-severo, o che non ottengano adeguato sollievo da farmaci non oppiacei, possono essere trattati con un oppiaceo leggero (tipo codeina, ossicodone o propofene), preferibilmente in associazione con un non oppiaceo (es. aspirina o acetaminofene). Un farmaco adiuvante può completare il cocktail	In presenza di dolore severo o di fallimento degli schemi precedenti, vi è indicazione alla somministrazione di un oppiaceo "forte" (come morfina o idromorfone), che può essere combinato con un non oppiaceo e/o un farmaco adiuvante.
Analgesici non oppioidi + analgesici adiuvanti	Analgesici non oppioidi + oppioidi deboli + analgesici adiuvanti	Analgesici non oppioidi + oppioidi forti + analgesici adiuvanti

Analgesici non oppioidi: aspirina, acetaminofene e antinfiammatori non steroidei (FANS).

Analgesici oppioidi: morfina e derivati.

Analgesici adiuvanti: corticosteroidi, neurolettici, benzodiazepine, antidepressivi triciclici, anticonvulsivanti, clonidina.

5.3.4.5.9 Conclusioni

L'approccio al dolore nel CaP avanzato è multifattoriale e, talora, multidisciplinare. Il razionale e sequenziale impiego dei mezzi a disposizione è fondamentale per sfruttare al meglio il potenziale terapeutico delle singole risorse, minimizzando gli effetti indesiderati e i costi. Molti dei protocolli in uso sono tuttora sperimentali.

5.4 FOLLOW-UP E RIABILITAZIONE

5.4.1 Follow-up

Il carcinoma della prostata, per la sua stessa natura, si può, nella maggior parte dei casi, considerare una neoplasia ad andamento cronico, per cui il follow-up riveste una particolare importanza e dovrebbe, in genere, seguire queste regole:

- seguire l'andamento della malattia e le eventuali progressioni;
- instaurare con il paziente un rapporto di fiducia evitando stati di ansia ed inutili indagini diagnostiche, evitando esami invasivi, se non ritenuto necessario.

Pertanto, a prescindere dall'esame clinico che è fondamentale, l'andamento del PSA è considerato un indice abbastanza fedele del decorso della malattia.

Dopo l'intervento di chirurgia radicale il valore del PSA rilevabile con metodiche standard dovrebbe essere indosabile, ed una valutazione della radicalità dell'intervento è sicuramente possibile dopo 6/8 settimane (livello considerato indosabile $\leq 0,2$ ng/ml).

Se si riscontrano livelli dosabili di PSA dopo prostactetomia radicale è consigliabile eseguire prelievi seriati, e se i livelli del PSA rimangono stabili è probabile che non si tratti di malattia residua, ma di residui di tessuto prostatico o eventualmente di tessuti extraprostatici; se invece i livelli di PSA tendono ad incrementare, è ipotizzabile la presenza di malattia residua.

Da notare che un rapido incremento del PSA indica, in genere, la presenza di metastasi a distanza, mentre un incremento lento o tardivo potrebbe indicare una ripresa locale di malattia. Oltre l'esplorazione rettale sono importanti, per il completamento diagnostico, l'ecografia transrettale e l'eventuale biopsia.

La biopsia è utile in presenza di lesioni sospette dopo l'esplorazione rettale e/o in caso d'innalzamento del PSA; si ritiene utile la biopsia dell'anastomosi uretro vescicale in pazienti con innalzamento del PSA ed esplorazione rettale negativa.

La ricerca di un'eventuale ripresa locale è importante perché una possibile radioterapia locale è più efficace quanto più è precoce. Eventuali metastasi possono essere evidenziate con le diagnostiche per immagini.

Il valore del PSA dopo radioterapia è meno evidente poiché tessuto prostatico sano o neoplastico rimane in sede, per cui si possono trarre alcune conclusioni: la riduzione dei livelli del PSA necessita di un lungo periodo (il dimezzamento non prima di due mesi e il nadir entro dieci mesi dal termine della radioterapia, considerando che talvolta occorrono 36 mesi) e si può affermare che la prognosi è tanto peggiore quanto più lunghi sono i tempi di riduzione del PSA.

Da notare che un valore del PSA inferiore a 19 ng/ml prima del trattamento è generalmente associato ad una

prognosi migliore e che il raggiungimento al nadir di un valore del PSA inferiore a 1,0 ng/ml è associabile ad una risposta completa al trattamento.

Il fallimento terapeutico viene evidenziato da tre rialzi consecutivi. Si può inoltre affermare che quanto più rapido è il raddoppiamento del PSA tanto più sono probabili le metastasi a distanza.

Il PSA ha un significato anche in corso di terapia ormonale, dal momento che se il PSA rientra nel range di normalità (inferiore a 4 ng/ml) la risposta dura più a lungo nel tempo, ed inoltre la rapida caduta del PSA è un indice prognostico favorevole.

In linea di massima se il livello del PSA rimane stabile sui livelli raggiunti al nadir è improbabile una progressione di malattia a meno che l'istologia della neoplasia non sia scarsamente differenziata (in tal caso il marcatore è debolmente prodotto).

5.4.1.1 Pazienti sottoposti a trattamenti loco-regionali con fini di radicalità

- *Per i primi 2 anni:* visita clinica e PSA ogni 3 mesi.
- *Dal 3° al 5° anno:* visita clinica e PSA ogni 6 mesi.
- *Oltre il 5° anno:* visita clinica e PSA almeno ogni 12 mesi. Ripetizione degli altri accertamenti a domanda.

L'ecografia transrettale, o meglio la RMN con bobina transrettale, ed eventualmente TC/RMN addomino-pelvica devono essere sempre eseguite in presenza di valori di PSA al di sopra di 0,4 ng/ml nei pazienti prostatectomizzati e di valori di PSA al di sopra del valore raggiunto al nadir nei pazienti sottoposti a radioterapia radicale.

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

In ogni caso, le indagini strumentali, che recentemente vengono talora affiancate dalla PET e talvolta anche da indagini più invasive (cistoscopia con biopsia in sede di anastomosi; biopsia ecoguidata di lesioni perianastomotiche; biopsie prostatiche) trovano comunque indicazione dopo avere ricontrollato l'aumento dei valori basali di PSA dopo 8 settimane.

5.4.1.2 Pazienti in fase avanzata in trattamento ormonale

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

5.4.2 Riabilitazione

5.4.2.1 Riabilitazione per incontinenza urinaria

Dai dati della letteratura si evince che il 70-80% dei pazienti affetti da incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale recupera la continenza nell'arco dei 12 mesi consecutivi all'intervento. È consigliabile eseguire uno studio urodinamico completo per la caratterizzazione dell'incontinenza post-prostatectomia soltanto se il disturbo permane dopo 6 mesi di trattamento. La fisioterapia, ed in particolare la riabilitazione dei muscoli del pavimento pelvico, è il principale trattamento raccomandato, in quanto riduce significativamente i tempi di recupero della continenza, migliorando di conseguenza la qualità della vita. La fisioterapia dovrebbe essere intrapresa il più velocemente possibile dopo la rimozione del catetere vescicale poiché i maggiori risultati si ottengono nei primi 4-5 mesi di trattamento dopo l'intervento, riducendo dal 54 al 72% la frequenza degli episodi di incontinenza. I programmi di riabilitazione possono comprendere: gli esercizi di Kegel per il pavimento pelvico, la riabilitazione comportamentale, il biofeedback e l'elettrostimolazione del muscolo elevatore dell'ano con sonda rettale, ognuno di questi step necessita di una costante interazione con personale specializzato.

5.4.2.2 Riabilitazione andrologica

La riabilitazione andrologica dopo prostatectomia radicale va iniziata il più precocemente possibile (per evitare l'insorgenza della fibrosi dei corpi cavernosi dovuta all'ipossia) entro 30 giorni dall'intervento chirurgico. I pazienti vengono trattati con terapia orale (inibitori della PDE5) e intracavernosa (PGE1). Ai pazienti sottoposti a PR nerve sparing bilaterale si somministra terapia orale con inibitori della PDE5 per la durata di 3 mesi. Ai pazienti sottoposti a PR nerve sparing monolaterale si somministra terapia orale con inibitori della PDE5 in asso-

ciazione alla terapia intracavernosa con PGE1. Ai pazienti sottoposti a PR non nerve sparing si somministra terapia intracavernosa con PGE1, anche se non vi è accordo completo sulle possibilità di recupero.

5.5 BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

1. Aus G, Abbou CC, Heidenreich A, et al: *Guidelines on prostate cancer*. European Association of Urology, 2003.
2. *Linee Guida per il carcinoma prostatico: diagnosi, stadiazione e follow-up*. AURO (Associazione Urologi Italiani), 1998; 88-93.
3. *Linee Guida AIOM per il carcinoma della prostata*. Settembre 2004.
4. Progetto Strategico Oncologia CNR – MIUR: *Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per i tumori della prostata*. Febbraio 2004.
5. Advisory Committee on Cancer Prevention: *Position paper. Recommendations on cancer screening in European Union*. Eur J Cancer 2000; 36: 1473-8.
6. Boccardo F, Ciatto S, Martorana G: *Italian National Consensus Conference on Prostate Cancer Screening (Florence, May 17, 2003) – Final Consensus Document*. Int J Biol Markers 2003; 18: 238-40.
7. Partin AW, Kelly CA, Subong ENP, et al: *Measurement of the ratio of free PSA to total PSA improves prostate cancer detection in men with total PSA levels between 4 and 10 ng/ml*. J Urol 1995; 153 (Suppl): 295.
8. Bartolozzi C, Menchi I, Lencioni R, et al: *Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole mount radical prostatectomy specimens*. Eur Radiol 1996; 6: 339-45.
9. Wefer AE, Vigneron DB, Coakley FV, et al: *Sextant localization of prostate cancer: comparison of sextant biopsy, magnetic resonance imaging and magnetic resonance spettroscopy imaging with step section histology*. J Urol 2000; 164: 400-4.
10. Horiguchi A, Nakashima J, Horiguchi Y, et al: *Prediction of extraprostatic cancer by prostate specific antigen density, endorectal MRI, and biopsy Gleason score in clinical localized prostate cancer*. Prostate 2003; 56: 23-9.
11. Presti JC Jr: *Prostate biopsy: how many cores are enough?* Urol Oncol 2003; 21: 135-40.
12. American Joint Committee on Cancer. Prostate (sarcomas and transitional cell carcinomas are not included): *AJCC cancer staging manual*, 6th ed. New York, Springer-Verlag, 2002; 309-16.
13. 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: 528-34.
14. 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: 372-9.
15. Rassweiler J, Schulze M, Teber D, Seemann O, Frede T: *Laparoscopic radical prostatectomy: functional and oncological outcomes*. Curr Opin Urol 2004; 14: 75-82.
16. Patrick A, et al: *Radical prostatectomy, external beam radiotherapy < 72 Gy, external beam > 72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer*. IJROBP 2004.
17. Hanks GE, et al: *Dose escalation with 3D conformal treatment: five year outcomes, treatment optimisation and future directions*. IJ-ROBP 1998.
18. Bolla M, Collette L, Blank L, et al: *Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomized trial*. Lancet 2002; 360: 103-8.
19. Prostate Cancer Trialists Collaborative Group: *Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials*. Lancet 2000; 355: 1491-8.
20. Petrylak D, Tangen CM, Maha HA, et al: *Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer*. N Engl J Med 2004; 351: 1513-26.
21. Kraeber-Bodere F, Champion L, Rousseau C, Bourdin S, Chantal JF, Resche I: *Treatment of bone metastases of prostate cancer with strontium-89 chloride: efficacy in relation to the degree of bone involvement*. Eur J Med 2000; 2: 1487-93.

5.6 APPENDICE

5.6.1 Classificazione anatomico-patologica

Adenocarcinoma acinare
Adenocarcinoma duttale (endometriode)
Adenocarcinoma mucinoso (colloide)
Carcinoma a cellule ad anello con castone
Carcinoma squamoso ed adenosquamoso
Carcinoma basaloide e adenoideo cistico
Carcinoma a cellule transizionali*
Carcinoma a piccole cellule
Carcinoma sarcomatoide
Carcinoma <i>lymphoepithelioma-like</i>
Carcinoma indifferenziato, NAS

* La stadiazione TNM non deve essere applicata a questo istotipo

5.6.2 Classificazione in stadi

CLASSIFICAZIONE TNM (AJCC 2002)

A) Tumore primitivo (t)

Classificazione clinica

T	Tumore primitivo
TX	Il tumore primitivo non può essere valutato
T0	Nessuna evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore clinicamente non rilevabile, non palpabile o visibile, mediante ecografia o TC
	T1a Tumore di riscontro incidentale nel 5% o meno del tessuto resecato
	T1b Tumore di riscontro incidentale in oltre il 5% del tessuto resecato
	T1c Tumore identificato con una biopsia (eseguita per un valore elevato di PSA)
T2	Tumore confinato alla prostata
	T2a Tumore che coinvolge metà lobo o meno
	T2b Tumore che coinvolge più di metà lobo, ma non entrambi i lobi
	T2c Tumore che coinvolge entrambi i lobi
T3	Tumore che si estende al di fuori della capsula prostatica*
	T3a Estensione extracapsulare (unilaterale o bilaterale)
	T3b Tumore che coinvolge le vescicole seminali
T4	Tumore che invade le strutture adiacenti oltre alle vescicole seminali: collo vescicale, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori o che è fisso alla parete pelvica

* L'interessamento dell'apice prostatico o della capsula prostatica (senza il suo superamento) va classificato come T2 e non come T3.

Classificazione patologica (pT)

T	Tumore confinato alla prostata
	T2a Tumore che coinvolge metà lobo o meno
	T2b Tumore che coinvolge più di metà lobo, ma non entrambi i lobi
	T2c Tumore che coinvolge entrambi i lobi
T3	Tumore che si estende al di fuori della capsula prostatica
	T3a Estensione extracapsulare (unilaterale o bilaterale)
	T3b Tumore che coinvolge le vescicole seminali
T4	Tumore che invade la vescica o il retto

B) Linfonodi regionali (n)

Classificazione clinica

NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Presenza di metastasi ai linfonodi regionali

Classificazione patologica (pN)

NX	I linfonodi regionali non possono essere valutati
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Presenza di metastasi ai linfonodi regionali

C) Metastasi a distanza (m)

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

5.6.3 Algoritmo diagnostico

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Sospetto di CP	ER+ → PSA	I	A
	PSA (screening spontaneo)	V	D
ER+, PSA+	ETR esame di II livello	III	A
	ETR (indispensabile per fare biopsia)	III	A
Parametro T	RM con bobina endorettale	III	C
Parametro N	TC addome (PSA > 30 o solo > 20 se G3)	III	C
Parametro M	Scintigrafia ossea (PSA > 30 o solo > 20 se G3)	III	B
Recidiva biochimica dopo PR (PSA > 0,2) dopo RT (3 rialzi consecutivi)	ER	III	A
	Scintigrafia scheletrica (se PSA > 30)	V	B
	PET con colina o fluorinati selettivi per androgeni	VI	C

5.6.4 Algoritmo terapeutico

Stadio	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
T1a, G1	• Vigile attesa	I	B
T1a, G2-3	• PR (LE > 10 anni)	I	A
T1b-T1c-T2, G1-G3	• RT (3DCRT) 70 Gy (se non sintomi ostruttivi); > 74 Gy se T2 G1-3	I II	A B
T1c-T2, G1-2, PSA < 10	• Brachiterapia	I	A
T1c-T2-T3, G1-3, PSA elevato (> 50) e LE < 10 anni, se controindicate PR e RT	• OT	III	C
T3, G1-2	• RT (3DCRT) ≥ 74 Gy	I	A
T3, G3	• RT (3DCRT) ≥ 74 Gy + OT	III	C
T3 "grosso volume", G1-3	• OTNA + RT (3DCRT) ≥ 74 Gy	III	C
T3a, PSA < 10, LE >10 anni, o se sintomi ostruttivi	• PR + LP • PR + LP + RTPO	II III	B C
T4, G1-3	• RT + OT	III	B
pT3, PSA postop. ≤ 0,2	Follow-up	I	A
pT3, > 1 margine positivo	RTPOA (66 Gy)	II	B
pT3, PSA postop. > 0,2	RTPOA (66 Gy) + OT adiuv.	III	C
Recidiva locale dopo PR	3DCRTPOS (≥ 74 Gy)	II	B
Recidiva biochimica dopo PR	3DCRTPOS (≥ 74 Gy)	III	C
Recidiva locale dopo RT	PRS	V	C
Recidiva biochimica dopo RT	OT	III	B
M1	OT	I	A
M1 progressione sotto OT	Chemioterapia (taxotere)	V	C

5.6.5 Algoritmo follow-up

Tipo di paziente	Raccomandazioni	Livello di evidenza	Grado delle raccomandazioni
Sottoposti a trattamenti radicali	• Per i primi 2 anni: visita clinica e PSA ogni 3 mesi • Dal 3° al 5° anno: visita clinica e PSA ogni 6 mesi • Oltre il 5° anno: visita clinica e PSA ogni 12 mesi	II	B
In fase avanzata in trattamento ormonale	Visita clinica e PSA ogni 3 mesi fino a progressione di malattia. Gli altri esami possono essere ripetuti "a domanda" in base al comportamento del PSA e all'evoluzione clinica della malattia (dolore osseo, disturbi urinari, etc.) a meno che non si renda necessario valutare periodicamente la risposta terapeutica anche con gli esami strumentali, come per esempio di solito richiesto nei protocolli di studio	II	B

Legenda degli algoritmi: CP = carcinoma prostatico; ETR = ecografia transrettale; LE = life expectancy; LP = linfoadenectomia pelvica; OT = ormonoterapia; OTA = ormonoterapia adiuvante; OTNA = ormonoterapia neoadiuvante; PR = prostatectomia radicale; PRS = prostatectomia di salvataggio; RT = radioterapia; RTPO = radioterapia postoperatoria; RTPOA = radioterapia postoperatoria adiuvante; RTPOS = radioterapia postoperatoria di salvataggio.

5.6.6 Livelli di evidenza e grado delle raccomandazioni*

Livelli di evidenza	Descrizione
I	Prove ottenute da più studi clinici 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 Conference, o basate su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste Linee Guida

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

* Tratto da "Linee guida per neoplasie della mammella" a cura di AIOM (www.aiom.it).