



ASSESSORATO TUTELA DELLA SALUTE E SANITÀ

COR

Commissione Oncologica Regionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

CARCINOMA DELLA PROSTATA

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Luglio 2009



REGIONE
PIEMONTE

ASSESSORATO TUTELA DELLA SALUTE E SANITÀ

COR

Commissione Oncologica Regionale

CPO

Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica in Piemonte

CARCINOMA DELLA PROSTATA

linee guida clinico organizzative per la Regione Piemonte

Luglio 2009

La stampa della linea guida è avvenuta con il contributo del Ministero della Salute (Programma Strategico 2007)

La copia cartacea della linea guida non è in vendita.

L'intero documento in formato PDF è consultabile sul sito Internet della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta all'indirizzo: http://www.reteoncologica.it/linee_guida.asp e sul sito del CPO-Piemonte all'indirizzo: <http://www.cpo.it/lineeguida.htm>

Progetto grafico e revisione editoriale: Marisa Fiordalise (CPO-Piemonte)

Impaginazione e stampa: S.G.I Torino. www.sgi.to.it

Finito di stampare: novembre 2009

PRESENTAZIONE DELL'ASSESSORE

È con grande piacere che presento questa prima edizione delle Linee Guida clinico organizzative per il cancro della prostata, redatte in ambito piemontese.

La Regione Piemonte è da sempre attenta ai percorsi di cura dei pazienti affetti da cancro. Una fra le prime regioni italiane ha, infatti, costituito la Commissione Oncologica regionale, cui ha affidato, fra gli altri, il compito di individuare indicatori e criteri di definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici per le persone affette da tumore. E per prima, fra le regioni italiane, ha costituito la propria Rete Oncologica regionale, espressione concreta ed ambito della quotidiana attività degli operatori sanitari, che diffondono ed applicano le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida.

Questo lavoro si inserisce in un quadro di programmazione regionale che prevede, per l'ambito di diagnosi, terapia e cura delle neoplasie, la disseminazione di Linee Guida condivise ed adattate al territorio piemontese: negli anni scorsi sono già state pubblicate, a cura della Commissione Oncologica regionale e del Centro per l'Epidemiologia e la Prevenzione dei tumori in Piemonte, altre Linee Guida, inerenti al tumore della mammella, del polmone, del colonretto ed ai sarcomi; la decisione di affrontare ora la disamina delle indicazioni terapeutiche inerenti al cancro della prostata, -motivata dalla forte incidenza di tale patologia – si pone lo scopo di rafforzare il sistema assistenziale regionale per i malati di tumore e conferma il perseguimento dell'obiettivo di concretizzare, in Piemonte, l'esistenza di centri di diagnosi e terapia in cui il paziente e la sua famiglia non siano mai abbandonati e possano godere del miglior sistema di cure disponibile.

L'attenzione, infatti, che la nostra Regione pone all'individuazione di percorsi di cura univoci ed omogenei tendenti all'eccellenza, ha permesso in passato - e continuerà a permettere - il miglioramento delle modalità di assistenza a tutti i pazienti ed alle loro famiglie.

Tale attenzione si estrinseca anche nel rilievo dato, nella presente pubblicazione, alle cure palliative, ad indicare quanto ogni aspetto della terapia e dell'esito della stessa siano stati presi in considerazione.

E' ormai noto che di tumore, oggi, ci si ammala di più, ma si muore di meno: uno dei motivi per i quali la mortalità è significativamente diminuita (almeno per alcuni tipi di neoplasia) è senz'altro imputabile anche al fatto che pubblicazioni come questa siano sempre più diffuse ed adottate.

Ringrazio, quindi, di cuore, tutti coloro che hanno contribuito alla stesura di questo documento e tutti gli operatori sanitari e volontari che quotidianamente prestano la propria opera, affinché ammalarsi di cancro, oggi, non suoni più come un'immediata condanna.

Eleonora Artesio

Assessore Tutela della Salute e Sanità
Regione Piemonte

PRESENTAZIONE DEL DIRETTORE DELL'ASSESSORATO

Il problema della cura dei tumori rimane uno dei nodi più impegnativi che il Servizio Sanitario Pubblico si trovi a dover sciogliere. Se dal punto di vista clinico, non mancano incertezze e criticità, in termini organizzativi e gestionali, i problemi che ne derivano risultano altrettanto complessi.

Il cancro è una malattia trasversale: ha la peculiarità di indurre una serie di patologie secondarie, che investono la sfera emotiva, tanto quanto quella fisica della persona. Ancora oggi, seppur a fronte di consolidati percorsi di prevenzione e dell'avvento di nuove terapie, il cancro è ancora una malattia mitizzata che colpisce l'immaginazione e che si suppone conduca sempre e comunque alla morte. In questi anni l'esperienza ha insegnato che, fortunatamente, ciò non corrisponde sempre a verità.

Oggi il progresso della scienza sta portando a risultati solo qualche anno fa inimmaginabili nella lotta alle più gravi patologie, e questo grazie agli sforzi degli operatori sanitari, delle istituzioni e di tante persone comuni che hanno capito ed hanno contribuito, in mille modi diversi, a sostenere questo grande impegno a favore di tutti.

Sono fiero di poter introdurre, oggi, la pubblicazione di questo importante documento di Linee Guida per la diagnosi e la terapia del cancro della prostata, tumore sempre più diffuso, anche in Piemonte: ogni anno sono quasi cinquemila gli uomini cui viene diagnosticata questa neoplasia e il loro numero è in continuo aumento. Nel mondo occidentale la prostata sta diventando sempre più per gli uomini quello che il seno è per le donne: la parte del corpo più colpita dal cancro.

La diffusione e l'applicazione di queste Linee Guida in tutti gli ospedali del Piemonte contribuirà allo sviluppo ed al miglioramento della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta, mettendo al servizio del paziente le strutture ed i trattamenti più idonei a rispondere alle sue specifiche esigenze, personalizzandone il più possibile il percorso di diagnosi, di cura e di assistenza, nell'ambito di un continuum volto a tutelare la qualità di vita della persona malata. Gli operatori della nostra Rete condividono il principio fondamentale secondo cui "curare è avere cura" e che ogni paziente, seppur eventualmente inguaribile, è sempre curabile.

Desidero concludere ringraziando tutti coloro che hanno fornito il proprio contributo alla redazione di queste Linee Guida, tutti gli operatori della Rete Oncologica, i componenti della Commissione Oncologica Regionale ed il CPO-Piemonte, che ha curato la stesura del documento definitivo, nella certezza che questo sarà un utile strumento di lavoro per tutti gli operatori sanitari, per i pazienti e per le loro famiglie, nel perseguire l'obiettivo che ogni sistema sanitario dovrebbe porsi: fornire ai propri assistiti cure sempre più efficaci e sempre meno invasive, finalizzate alla piena remissione dalla malattia.

Vittorio Demicheli

Direttore Assessorato Tutela della Salute e Sanità
Regione Piemonte

GRUPPO DI LAVORO DELLA COMMISSIONE ONCOLOGICA REGIONALE CHE HA CURATO L'ELABORAZIONE DEL DOCUMENTO

Acanfora Ferdinando	Urologia	Ciriè
Aglietta Massimo	Oncologia	IRCC Candiolo
Altini Pietro	Rete Oncologica	Torino
Annoscia Scipio	Urologia	Ciriè
Arena Giuseppe	Urologia	Cuneo
Bardari Franco	Urologia	Asti
Bellina Maurizio	Urologia	Rivoli
Bellò Marilena	Medicina Nucleare	S. Giovanni Battista TO
Berruti Alfredo	Oncologia	San Luigi Orbassano
Bertetto Oscar ⁽¹⁾	Rete Oncologica	AReSS Regione Piemonte
Bollito Enrico	A. Patologica	San Luigi Orbassano
Calia Costanza	Cure Palliative	S. Giovanni Battista TO
Casetta Giovanni	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Ceccarelli Manuela	Epidemiologia	CPO Piemonte
Cevoli Riccardo	Urologia	Alessandria
Chiappino Isabella	Oncologia	S. Giovanni Battista TO
Ciccone Giovannino ⁽²⁾	Epidemiologia	CPO Piemonte
Cirillo Stefano	Radiologia	IRCC Candiolo
Coverlizza Sergio	A. Patologica	S. Giovanni Bosco TO
Cucchiareale Giuseppina	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Culotta Paola	Oncologia	IRCC Candiolo
De Luca Anna	Cure Palliative	S. Giovanni Battista TO
De Maria Claudia	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Destefanis Paolo	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Dogliotti Luigi	Oncologia	San Luigi Orbassano
D'Urso Leonardo	Urologia	S. Giovanni Bosco TO
Ferrando Ugo	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Fiori Cristian	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Fontana Dario	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Franzone Paola	Radioterapia	Alessandria
Gabriele Pietro	Radioterapia	IRCC Candiolo
Galassi Claudia	Epidemiologia	CPO Piemonte
Gandini Giovanni	Radiologia	S. Giovanni Battista TO
Gelormino Elena	Epidemiologia	CPO Piemonte
Girelli Giuseppe	Radioterapia	Ivrea
Giustetto Guido	Medico Famiglia	Torino
Mainardi Erika	Terapia Antalgica	S. Giovanni Battista TO
Malinverni Giuseppe	Radioterapia	IRCC Candiolo
Manzo Marco	Urologia	Maria Vittoria TO
Marchese Rosella	Area formazione	Mauriziano TO
Mari Mauro	Urologia	Rivoli
Minozzi Silvia	Epidemiologia	CPO Piemonte
Monagheddu Chiara	Epidemiologia	CPO Piemonte
Moroni Maurizio	Urologia	Maria Vittoria TO
Mosca Alessandra	Oncologia	San Luigi Orbassano
Munoz Fernando	Radioterapia	S. Giovanni Battista TO
Muto Giovanni ⁽³⁾	Urologia	S. Giovanni Bosco TO
Napoletano Franco	Rappresentanza pazienti	Ass. Vita Continua Torino
Negro Carlo	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Ollino Massimo	Urologia	Ivrea
Ortega Cinzia	Oncologia	IRCC Candiolo
Ozzello Franca	Radioterapia	Ivrea

Pacchioni Donatella	A. Patologica	S. Giovanni Battista TO
Pagano Eva	Epidemiologia	CPO Piemonte
Perachino Massimo	Urologia	Casale Monferrato
Piano Patrizia	Medico Famiglia	Forno Canavese TO
Pierini Paolo	Urologia	Aosta
Risio Mauro	A. Patologica	IRCC Candiolo
Rossi Annalisa	Radioterapia	Mauriziano TO
Sannazzari Gianluca	Radioterapia	S. Giovanni Battista TO
Scarano Carmela	Oncologia	S. Giovanni Antica Sede
Segnan Nereo	Epidemiologia	CPO Piemonte
Targhetta Diego	Urologia	Ivrea
Tasso Mauro	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Terrone Carlo	Urologia	Novara
Tessa Maria	Radioterapia	Asti
Tizzani Alessandro	Urologia	S. Giovanni Battista TO
Torresan Marina	Terapia Antalgica	S. Giovanni Battista TO
Torta Riccardo	Psico-oncologia	S. Giovanni Battista TO
Valle Alessandro	Cure Palliative	FARO
Vestita Eligio	Urologia	Ivrea

^(1,2,3) Coordinatori del gruppo di lavoro regionale:

⁽¹⁾ Responsabile della Commissione Oncologica Regionale

⁽²⁾ Responsabile dell'articolazione Rete Oncologica del CPO - Piemonte

⁽³⁾ Segretario del gruppo di lavoro tumori urologici della Commissione Oncologica Regionale

RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia la Fondazione CRT di Torino per il contributo dato per l'elaborazione della Linea Guida nell'ambito del finanziamento del Progetto Di7.

ABBREVIAZIONI

CAS	Centro Accoglienza e Servizi della rete oncologica	MdF	Medico di famiglia
COR	Commissione Oncologica Regionale	OT	Ormonoterapia
CT	Chemioterapia	PET	Tomografia ad Emissione di Positroni
DEA	Dipartimento Emergenza - Accettazione	PSA	Antigene Prostatico Specifico
DRE	Esplorazione digito-rettale	PSADT	PSA <i>doubling time</i>
DRG	Diagnosis Related Groups	RB	Ripresa biochimica
EBRT	Radioterapia con fasci esterni	RCT	Trial Controllato Randomizzato
GIC	Gruppo Interdisciplinare di Cure	RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
HT	Hormone Therapy	RT	Radioterapia
IPB	Ipertrofia prostatica benigna	SDO	Scheda di Dimissione Ospedaliera
LdE	Livello di evidenza	SSR	Servizio Sanitario Regionale
LG	Linea Guida	TC	Tomografia Computerizzata
LHRH-A	Farmaci LHRH analoghi	TRUS	Ecografia transrettale
		TURP	Resezione prostatica transuretrale
		UOCP	Unità Operativa Cure Palliative

INDICE

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE E METODI

1.	INTRODUZIONE	9
1.1	FATTORI DI RISCHIO	9
1.2	DATI EPIDEMIOLOGICI	10
1.3	DATI REGIONALI SULL'ASSISTENZA	13
1.4	PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI ED ORGANIZZATIVI	14
1.5	OBIETTIVI E UTILIZZATORI DELLA LINEA GUIDA	15
2.	METODI	17
2.1	PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE	17
2.2	CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI	19
2.3	NORME DI BUONA PRATICA CLINICA	21
2.4	STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA	21

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1.	COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE	23
1.1	INFORMAZIONE AL PAZIENTE	23
1.2	LIMITI DELLO SCREENING E DELLE TERAPIE	24
1.3	CONSENSO INFORMATO	25
1.4	SUPPORTO PSICONCOLOGICO	26
2.	ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI	27
2.1	ACCESSO AI SERVIZI DELLA RETE	27
2.2	RUOLO DEL MEDICO DI FAMIGLIA	27
2.3	GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE (GIC)	28
2.4	ACCESSO E ORGANIZZAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE	30
2.5	ATTIVITÀ NON PROFIT	31
3.	PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA	33
3.1	PREVENZIONE PRIMARIA	33
3.2	SCREENING DI POPOLAZIONE	34
3.3	PAZIENTI CHE RICHIEDONO TEST DI SCREENING	38
4.	DIAGNOSI E STADIAZIONE	41
4.1	PRESENTAZIONE CLINICA	41
4.2	VALUTAZIONE INIZIALE DEI PAZIENTI	42
4.3	BIOPSIA PROSTATICA ECOGUIDATA	46
4.4	REFERTAZIONE ANATOMOPATOLOGICA	49
4.5	STADIAZIONE	50
4.6	CLASSI DI RISCHIO	52

5.	TRATTAMENTO	53
5.1	RAZIONALE DEI TRATTAMENTI	53
5.2	RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO	71
6.	RIABILITAZIONE	79
7.	FOLLOW-UP	81

APPENDICI

1.	RICOVERI PER PROSTATECTOMIA RADICALE IN PIEMONTE, ANNI 2000-2008	87
2.	ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI, CON LIVELLI DI EVIDENZA, GRADING E CONFRONTO CON LE PRINCIPALI LINEE GUIDA	89
3.	ALGORITMI DECISIONALI PER IL TRATTAMENTO	103
4.	SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEL TEST PSA NELLA INDIVIDUAZIONE DI UN CARCINOMA DELLA PROSTATA PER DIVERSI VALORI SOGLIA	108
5.	NOMOGRAMMI	109
6.	ANATOMIA PATOLOGICA	111
6.a	ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO	111
6.b	PRECURSORI DEL CARCINOMA PROSTATICO E LESIONI CHE SIMULANO IL CARCINOMA DELLA PROSTATA	113
6.c	REPORTING PATOLOGICO SU AGOBIOPSIA PROSTATICA	115
6.d	REPORTING PROSTATECTOMIA RADICALE	116
6.e	CLASSIFICAZIONE TNM DEL CARCINOMA PROSTATICO [UICC 2002 e agg. 2009]	117
7.	TECNICHE CHIRURGICHE E COMPLICANZE DELLA PROSTATECTOMIA RADICALE	119
8.	TECNICA DI RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE	121
9.	TERAPIA DEL DOLORE NEL CANCRO DELLA PROSTATA	122

BIBLIOGRAFIA	127
---------------------------	------------

PARTE PRIMA - INTRODUZIONE E METODI

1. INTRODUZIONE

1.1 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio per il tumore della prostata sono largamente sconosciuti.

I fattori meglio documentati sono:

- **L'età e l'etnia:** l'incidenza del tumore aumenta con l'età; il tumore è molto raro sotto i 50 anni, oltre questa età l'incidenza aumenta esponenzialmente. Negli USA, in tutte le fasce di età, l'incidenza è più alta tra gli uomini di etnia afro-americana.
- La **storia familiare:** gli studi epidemiologici riscontrano in maniera consistente un aumentato rischio in presenza di familiarità. Il rischio di sviluppare tumore è proporzionale al grado di parentela, alla precocità dell'esordio e al numero di parenti con diagnosi [NCCN 2007]. Non si può peraltro escludere la possibilità di un "detection bias": gli individui con storia familiare di tumore alla prostata possono essere sottoposti a screening più precocemente e in maniera più aggressiva, e possono avere una più alta probabilità di un riscontro positivo data l'alta prevalenza di carcinomi prostatici latenti nella popolazione [Bostwick 2004]. Gli studi più recenti non evidenziano differenze significative fra le forme sporadiche e quelle familiari di carcinoma della prostata in termini di caratteristiche clinico-patologiche, risposta al trattamento e outcome.

Altri fattori di rischio sospetti sono:

- **Fattori dietetici:** alcuni studi ecologici hanno suggerito che il carcinoma prostatico sia associato ad uno stile di vita occidentale e in particolare a diete ricche di grassi (soprattutto di origine animale), di carni e di latte e derivati. Una recente metanalisi di 10 studi di coorte prospettici (8 condotti negli USA e 2 in Europa) ha osservato che gli uomini con un più alto consumo di latticini e calcio avevano più probabilità di sviluppare un carcinoma della prostata rispetto agli uomini con più basso consumo; gli incrementi di rischio sono tuttavia bassi [Gao 2005]. Il ruolo di elevati livelli plasmatici di Insulin-like growth factor 1 [Grönberg 2003; Sabbatini 2009] non è ancora definito.
- **Fattori ormonali:** gli androgeni svolgono un ruolo importante nello sviluppo della prostata normale e nel trattamento del carcinoma prostatico. Si è ipotizzato che elevati livelli di testosterone (e del suo metabolita Diidro-testosterone DHT) per tempi prolungati possano aumentare il rischio di carcinoma prostatico, ma gli studi non sono consistenti [Bostwick 2004].
- **Altri fattori** sono stati studiati con risultati inconsistenti o negativi: esposizioni ambientali e occupazionali (diossine), fumo di tabacco, consumo di alcool, vasectomia, attività fisica, attività sessuale, fattori socio-economici [Bostwick 2004].

1.2 DATI EPIDEMIOLOGICI

Nella tavola 1 si riportano i dati epidemiologici del Registro Tumori Piemonte (RTP) relativamente all'incidenza, mortalità, prevalenza e sopravvivenza dei casi di tumore della prostata a Torino <http://www.cpo.it/dationcologici/rt2009/prostate09.pdf>

Incidenza

In molti Paesi occidentali, il carcinoma della prostata è uno dei tumori più frequenti nel sesso maschile. In questi paesi si sono anche osservati incrementi notevoli dell'incidenza nel corso degli ultimi decenni.

Il RTP, che rileva l'incidenza di neoplasie maligne tra i residenti della città di Torino dal 1985, ha registrato nel corso degli ultimi 20 anni un incremento costante, di oltre 3 volte, del tasso di incidenza del carcinoma della prostata. Il tasso standardizzato sulla popolazione italiana (1981) (x 100.000 persone/anno) è passato da 29,3 nel 1985 a 101,3 nel 2005 (tavola 1), con un numero medio di 723 nuovi casi diagnosticati per anno nel triennio 2003-2005. Il rischio di avere una diagnosi di tumore della prostata aumenta notevolmente con l'età: il tasso (x 100.000) passa da circa 5, nella classe di età 45-49, a circa 800, nella classe 75-79 (dati RTP 2002-2004).

A livello regionale le stime del numero di nuovi casi diagnosticati per anno sono piuttosto instabili per il netto trend di aumento dell'incidenza; per il periodo più recente è verosimile che il numero sia intorno ai 4.800 nuovi casi all'anno [Inghelmann 2007].

Mortalità

Ogni anno in Italia muoiono circa 9.000 uomini per un tumore della prostata (circa l'8% sul totale dei deceduti). Nella popolazione maschile si tratta della terza causa di morte per tumore.

Nel periodo 2003-2005 il tasso standardizzato di mortalità per questa causa tra gli uomini residenti a Torino è stato di 15,7 (x 100.000), pari a circa 132 decessi/anno. Il decesso per tumore della prostata avviene quasi sempre in età avanzata, più spesso sopra i 75 anni (<http://www.cpo.it/dationcologici/relsan06/capitolo1.pdf>). Per questo motivo, in termini di anni di vita persi è stato stimato un impatto sensibilmente inferiore per il tumore della prostata rispetto a molti altri tumori [Burnet 2005; Pham 2009]. Nel periodo 1980-2005 il tasso di mortalità per tumore della prostata tra i residenti della città di Torino è rimasto molto costante (tavola 1).

Sopravvivenza

I dati del RTP mostrano un progressivo incremento della sopravvivenza per questi pazienti nel corso degli ultimi anni. La sopravvivenza relativa a 5 anni è passata dal 52%, per i casi diagnosticati nel triennio 1985-1987, all'87% per i casi del periodo 1997-1999. Questo aumento di sopravvivenza, coerente con quanto rilevato a livello internazionale, viene attribuito in larga misura all'anticipazione diagnostica.

Prevalenza

La prevalenza di popolazione stimata per questo tipo di neoplasia tra i residenti a Torino si aggira intorno ai 1.030 casi per 100.000 uomini, pari a circa 4.000 casi; la prevalenza stimata su tutta la Regione è di circa 19.000 casi.

Andamenti temporali

La maggior parte dei Registri Tumori nei paesi occidentali ha rilevato per il carcinoma prostatico andamenti temporali simili a quelli del Registro Tumori Piemonte, caratterizzati

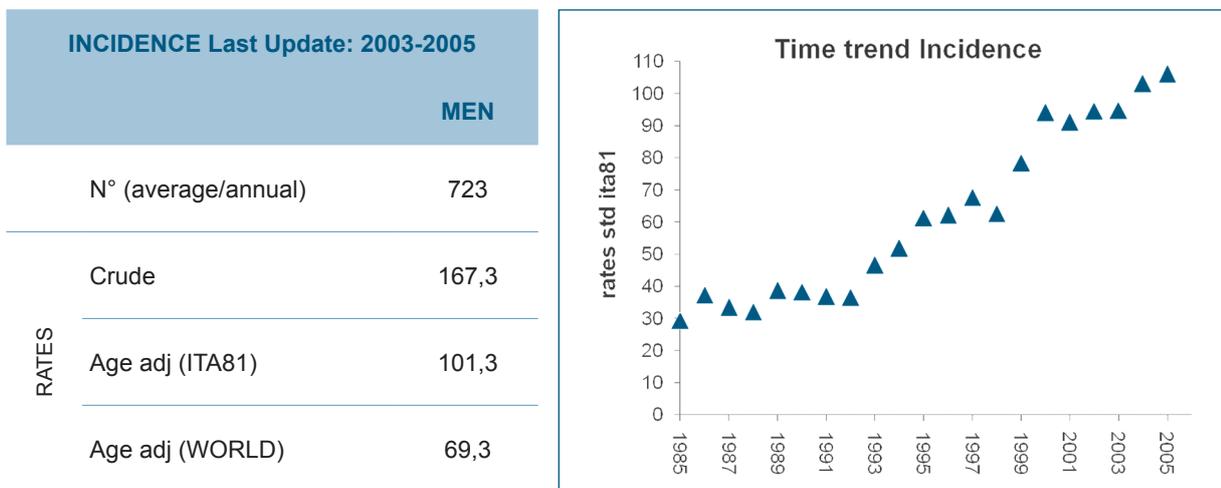
da notevoli aumenti dell'incidenza, incrementi di sopravvivenza e sostanziale stabilità della mortalità.

In particolare, il rapporto tra incidenza e mortalità sta incrementando e ha raggiunto valori di circa 7-8 volte. Dai dati pubblicati dall'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRT), il rischio di avere una diagnosi di tumore della prostata nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è 62 per 1.000 (1 caso ogni 16 uomini) mentre il rischio di morire per questa neoplasia è 8,2 per 1.000 [AIRT Working Group 2006].

La principale ragione di questi fenomeni è attribuibile ad una forte anticipazione diagnostica nel corso degli ultimi decenni, dovuta ad un progressivo allargamento dell'uso del test con PSA anche a uomini di età più giovane, con quote crescenti di lesioni diagnostiche a lenta evoluzione (probabilmente destinate a restare silenti se non fossero state identificate attraverso il test). Diversi studi autoptici hanno peraltro dimostrato l'elevata frequenza in uomini deceduti per altra causa, in particolare oltre 70 anni, di un reperto istologico autoptico di carcinoma prostatico. [Sakr 1994; Soos 2005; Yin 2008]

Una delle conseguenze di questo incremento di sensibilità diagnostica a livello di popolazione è il possibile sovratrattamento delle lesioni a basso rischio di evoluzione. I dati disponibili a livello regionale sui trattamenti sono in linea con questa ipotesi (cfr. par. 1.3).

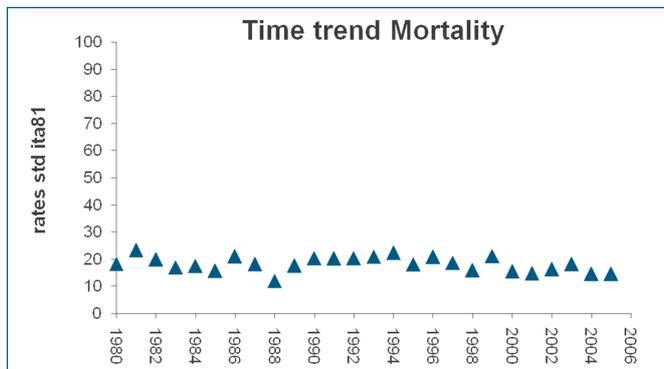
Tavola 1. Dati del Registro Tumori Piemonte - Carcinoma della prostata (Piedmont Cancer Registry - City of Turin (899.806 residents at the 2001 census).



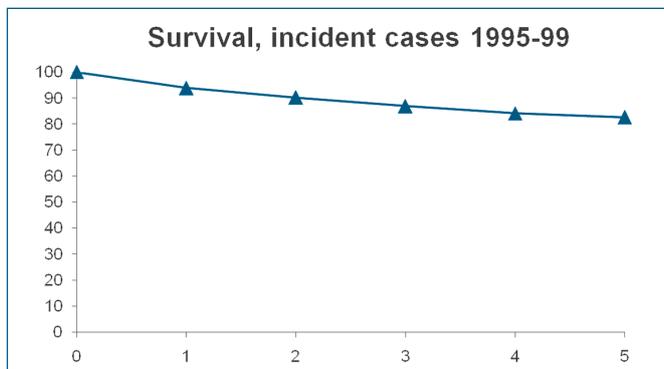
continua

Tavola 1. Continua

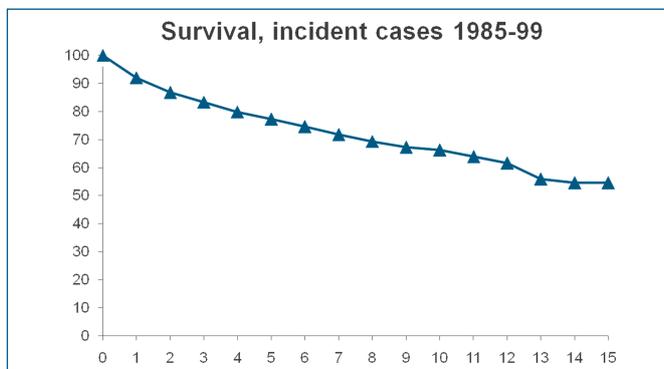
MORTALITY Last Update: 2003-2005		
MEN		
N° (average/annual)	132	
RATES	Crude	30,6
	Age adj (ITA81)	15,7
	Age adj (WORLD)	10,3



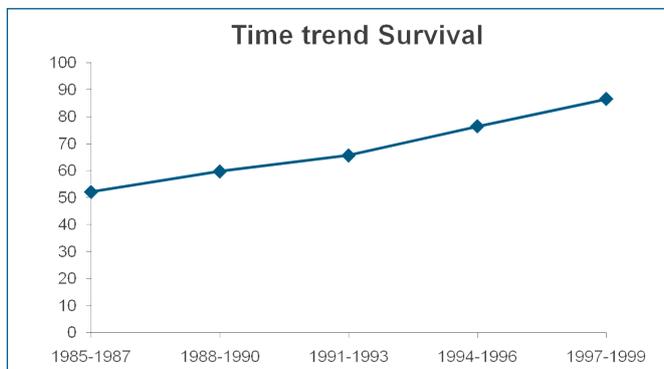
SURVIVAL Last Update: 1995-99 (f.u. 2004)	
MEN	
N° of cases	1963
1 year observed	89,4
1 year relative	93,9
5 year observed	63,3
5 year relative	82,7
5 year standardized	79,0



SURVIVAL Complete data: 1985-1999 (f.u. 2004)	
MEN	
N° of cases	5092
10 year observed	34,9
10 year relative	66,2
15 year observed	18,9
15 year relative	54,5



5 year Relative Survival TRENDS (f.u. 2004)	
MEN	
1985-1987	52,2
1988-1990	59,8
1991-1993	65,7
1994-1996	76,5
1997-1999	86,6



PREVALENCE 31/12/2004 N° of cases x 100.000	
MEN	
observed (since 1985)	969,0
overall (estimated)	1027,6

1.3 DATI REGIONALI SULL'ASSISTENZA

Ricoveri per tumore della prostata

I ricoveri di pazienti con cancro della prostata nella rete degli ospedali piemontesi ammontano a 7.290 nel 2007, il 44% dei quali classificati in DRG di tipo chirurgico.

Nella tabella seguente i ricoveri del 2007 in Piemonte sono stati raggruppati in 5 categorie mutuamente esclusive in base ai codici nosologici presenti sulle schede di dimissione ospedaliera.

Tipo di ricovero	ricoveri medici				ricoveri chirurgici				TOTALE	
	DH		Ord.		DH		Ord.		N	%
	N	%	N	%	N	%	N	%		
T. Prostata (d. pp.)	814	45,2	510	22,5	165	34,8	1.865	67,8	3.354	46,0
CT x T. Prostata	647	36,0	48	2,1	1	0,2	3	0,1	699	9,6
RT x T. Prostata	6	0,3	37	1,6	56	11,8	72	2,6	171	2,3
Ric. Oncol. (T. Prostata d. sec.)	70	3,9	213	9,4	62	13,1	310	11,3	655	9,0
Ric. non Oncol. (T. Prostata d. sec.)	262	14,6	1.459	64,4	190	40,1	500	18,2	2.411	33,1
Totale (% riga):	1.799	24,7	2.267	31,1	474	6,5	2.750	37,7	7.290	100,0

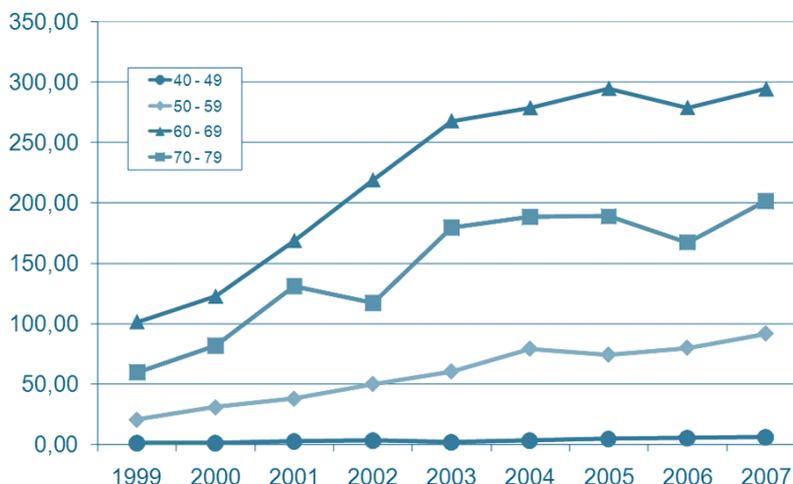
Nel 2007, su un totale di 1.865 ricoveri ordinari chirurgici, 1.395 (74,8%) sono stati ricoveri per interventi di prostatectomia radicale. Questi interventi sono stati eseguiti in 40 strutture ospedaliere, tra le quali solo 2 hanno eseguito più di 100 interventi/anno e 9 un numero compreso tra 40 e 100, coprendo insieme circa il 62% del totale degli interventi. Sui restanti 29 ospedali, 16 hanno eseguito meno di 20 interventi. Nella tabella seguente gli interventi di prostatectomia radicale eseguiti nel 2007 in ospedali piemontesi, con la durata media della degenza (D.M.), sono raggruppati per volume di attività degli istituti.

N° di interventi di prostatectomia radicale nel 2007:	istituti		interventi		D.M.
	N	%	N	%	(gg)
>= 100	2	5,0	336	24,1	7,4
60 – 99	4	10,0	288	20,6	8,1
40 – 59	5	12,5	236	16,9	8,0
20 – 39	13	32,5	380	27,2	8,5
10 – 19	9	22,5	136	9,8	9,1
< 10	7	17,5	19	1,4	13,7
Totale	40	100,0	1.395	100,0	8,2

La distribuzione degli interventi di prostatectomia radicale per singolo ospedale, dal 2000 al 2007, è riportata nell'appendice 1. Tra il 2000 e il 2007 il numero totale di prostatectomie radicali è aumentato di oltre 2,5 volte (da 544 nel 2000 a 1.395 nel 2007).

Per valutare meglio questo trend il grafico seguente (Figura 1) mostra i tassi di prostatectomia radicale sulla popolazione residente maschile del Piemonte, stratificata per classe di età, tra il 1999 e il 2007. Sul periodo osservato si osserva un netto trend di aumento di questi interventi, anche nella classe di età 70-79.

Figura 1. Tassi di prostatectomia radicale età- specifici per 100.000 residenti. Regione Piemonte 1999-2007.



1.4 PRINCIPALI PROBLEMI CLINICI ED ORGANIZZATIVI

Il carcinoma della prostata rappresenta un problema oncologico e di sanità pubblica importante; esso è la terza causa di morte per tumore tra gli uomini. La sua incidenza è in continuo aumento, in Italia come in molte altre parti del mondo, pur se la mortalità per tumore della prostata rimane sostanzialmente stabile nel tempo. Questo fenomeno, almeno nei Paesi industrializzati, è principalmente la conseguenza di una maggiore diffusione delle informazioni sul tumore che ha portato ad una diffusa pratica di screening opportunistico in assenza di studi che ne abbiano chiaramente dimostrato l'efficacia.

Ciò ha avuto diverse implicazioni negative, in primo luogo quello di una sovradiagnosi del tumore, ovvero l'individuazione di una cospicua quota di tumori che, in assenza di screening, non sarebbero mai diventati clinicamente evidenti e che quindi non avrebbero mai portato a morte il soggetto (carcinomi "latenti").

La conseguenza di questa sovradiagnosi è quasi sempre il sovratrattamento dei pazienti; i trattamenti più spesso proposti (prostatectomia radicale, radioterapia, ormonoterapia), oltre ad avere costi rilevanti, si accompagnano spesso ad importanti effetti collaterali, che possono compromettere pesantemente la qualità di vita del paziente.

Peraltro, le principali opzioni per il trattamento del carcinoma della prostata sono state molto raramente confrontate tra loro con studi sperimentali di disegno e dimensioni adeguate.

Alcuni tra i numerosi problemi e quesiti clinico-organizzativi che il Servizio Sanitario Regionale deve affrontare relativamente al carcinoma della prostata sono i seguenti:

- È opportuna l'introduzione a livello regionale di un programma di screening (di popolazione o su base individuale) per la diagnosi precoce del tumore della prostata?
- Che tipo di informazione deve essere fornita ai soggetti che richiedono di eseguire un test di screening con PSA?
- In considerazione dei risultati preliminari degli studi in corso sull'efficacia dello screening, come è possibile contenere gli effetti della sovradiagnosi e dei trattamenti evitabili?
- Come garantire ai soggetti con diagnosi di carcinoma della prostata un'adeguata stadiazione e valutazione generale, ed un reale coinvolgimento attraverso un'informazione equilibrata sui vantaggi e sui rischi delle diverse opzioni terapeutiche?
- Come incrementare la quota di pazienti gestiti con un approccio attendista e conservativo, quando questa opzione è considerata appropriata?
- Come aumentare la quota di questi pazienti gestiti all'interno della Rete Oncologica in modo da assicurare maggiore appropriatezza e continuità dell'assistenza?

La letteratura su alcuni di questi temi è scarsa o assente; su alcune questioni è abbondante ma non conclusiva. Ancora più che per altre neoplasie, dunque, per il tumore della prostata assume particolare importanza il coinvolgimento attivo del paziente nelle possibili scelte di ogni fase dell'iter diagnostico/terapeutico; il paziente che si rivolge a strutture del SSR (dal Medico di famiglia allo specialista) deve poter trovare adeguate e coerenti informazioni che lo aiutino a prendere parte attiva nelle scelte che gli si presentano.

1.5 OBIETTIVI E UTILIZZATORI DELLA LINEA GUIDA

Obiettivi della Linea Guida

Oltre agli obiettivi generali delle Linee Guida, questo documento dovrebbe favorire a livello regionale alcuni cambiamenti nella gestione corrente e in particolare:

- diffondere informazioni corrette ed obiettive tra i medici ed i cittadini sulle attuali incertezze relative all'utilità del test con PSA usato a fini di screening e sulle problematiche cliniche, psicologiche e medico-legali conseguenti al riscontro di valori considerati alterati;
- ridurre la variabilità non giustificata dei percorsi diagnostico-terapeutici e aumentare la quota di pazienti presi in carico precocemente dalla Rete Oncologica;
- migliorare la comunicazione tra i diversi attori coinvolti nel processo assistenziale, attraverso la standardizzazione e condivisione di concetti, strumenti e soluzioni organizzative;
- garantire ai soggetti con diagnosi di carcinoma della prostata l'opportunità di una informazione completa ed equilibrata sulle diverse opzioni terapeutiche proponibili, incluse, quando appropriate, forme di sorveglianza più o meno strette;
- assicurare la continuità dell'assistenza, soprattutto quando l'evoluzione delle condizioni cliniche richiede l'affidamento del paziente ad altri specialisti o strutture;
- stimolare progetti di ricerca collaborativa tra le strutture della Rete Oncologica che si occupano di carcinomi della prostata su quesiti rilevanti e coerenti con gli obiettivi di miglioramento della qualità dell'assistenza su scala regionale.

Utilizzatori

Per la vastità e complessità dei temi affrontati da queste Linee Guida, sia di tipo clinico, sia organizzativo, è necessario prevedere che siano diversi i potenziali utilizzatori.

In particolare dovrebbero impegnarsi a conoscere ed utilizzare queste Linee Guida:

- tutto il personale che opera in centri specialistici (medici e infermieri) direttamente coinvolti nella gestione clinica di questi pazienti (soprattutto urologi, radioterapisti, oncologi, patologi, palliativisti);
- i medici di medicina generale ed il personale sanitario che opera sul territorio;
- il personale impegnato in organizzazioni (anche non profit) coinvolte sui temi della prevenzione e diagnosi precoce o nell'assistenza di questi pazienti.

Inoltre, per le implicazioni organizzative e per la responsabilità ricoperta nell'ambito della rete Oncologica e delle strutture sanitarie regionali, dovrebbero contribuire alla diffusione e facilitare l'applicazione della Linea Guida:

- i responsabili dei Poli Oncologici;
- il personale dei CAS;
- le Direzioni Sanitarie delle aziende sanitarie (ospedaliere e territoriali)
- i responsabili di strutture finalizzate a promuovere la qualità dell'assistenza.

2. METODI

2.1 PROCESSO DI ELABORAZIONE E REVISIONE

La presente Linea Guida è stata elaborata seguendo la metodologia utilizzata per le precedenti Linee Guida regionali [Gelormino 2007], con alcune modifiche legate alla specificità dell'argomento trattato.

Il documento utilizzato come base di partenza di questa Linea Guida è quello elaborato dal sottogruppo della Commissione Oncologica Regionale (COR) sul carcinoma della prostata.

Il documento iniziale è stato successivamente modificato per esigenze di aggiornamento scientifico e di adeguamento al contesto organizzativo della Rete Oncologica e per renderlo omogeneo per metodi e struttura alle precedenti Linee Guida oncologiche della Regione Piemonte.

Il gruppo di lavoro iniziale, costituito dai componenti del sottogruppo della COR, è stato ampliato coinvolgendo alcune competenze e punti di vista non presenti originariamente. Il CPO ha svolto una funzione di coordinamento generale per l'organizzazione del lavoro e per gli aspetti metodologici.

In considerazione della vastità dei temi affrontati e della numerosità del gruppo di lavoro finale, il processo di elaborazione è avvenuto attraverso diverse riunioni di sottogruppi (in particolare sui quesiti di diagnosi e di terapia) con periodiche consultazioni allargate a tutto il gruppo, sia attraverso la circolazione via Internet dei documenti, sia con riunioni plenarie.

La Linea Guida è stata sviluppata nella sua versione finale integrando il documento originale con raccomandazioni tratte da alcune Linee Guida recenti, e con letteratura e contributi forniti dai componenti del gruppo di lavoro e dal gruppo di coordinamento.

Le principali Linee Guida prese in considerazione sono state:

- ASSR - Linee Guida Nazionali sul Carcinoma della Prostata (http://www.assr.it/agenas_pdf/carcinoma_prostata.pdf)
- ANAES- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Francia). Opportunité d'un dépistage systématique de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate, 1999. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_267362
- ANAES- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES). Eléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Paris: ANAES / Service des recommandations professionnelles et service d'évaluation économique; 2004 sept 2004. France.
- AIOM. Il carcinoma della prostata. 2006 http://www.aiom.it/it/OncologiaMedica/LineeguidaScheda.asp?id_session=2F8C8B3A73AA4DCDAA63FC910B97B81F&id_BoxContent=346&SelectionMenu=-2&Submenu1=-30&Submenu2=-44
- Alberta Medical Association. Guideline for the use of PSA and the early diagnosis of prostate cancer. www.albertadoctors.org/bcm/ama/ama-website.nsf/AllDoc
- American Cancer Society. Recommendations from the American Cancer Society Workshop on early prostate cancer detection, May 4-6 2000 and ACS guideline on testing for early prostate cancer detection: update 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:39-44. Update 2009: www.cancer.org

- American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen sensitive metastatic, recurrent or progressive prostate cancer. 2004. J Clin Oncol 2004;22:2927-2941 www.asco.org/asco/download/JCO.2004.04.579y1.pdf
- American Urological Association. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer:2007 Update.
- American Urological Association. Prostate specific antigen (PSA): best practice policy. 2001 Oncology 2000;14:267-286 www.cancernetwork.com/journals/oncology/o0002e.htm <http://www.cancernetwork.com/display/article/10165/101963?pageNumber=1>
- Associazione Urologi Italiani – AURO. Linee Guida su Carcinoma prostatico: diagnosi, stadiazione e terapia. 2008 (www.auro.it/wp-content/uploads/al10.pdf)
- British Association of Urological Surgeons. Guidelines on the management of prostate cancer.1999 www.nelh.nhs.uk/guidelinesdb/htm/Prostate-ft.htm
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994; 812-23. <http://www.ctfphc.org/>
- Cancer Care Ontario Program. Maximal androgen blockade for the treatment of metastatic prostate cancer. 2003 www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-1f.pdf
- Cancer care Ontario program. The use of brachytherapy in T1 or T2 prostate cancer. Evidence summary. 2001 www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-10esf.pdf
- Cancer care Ontario Program. The use of conformal radiotherapy and the selection of radiation dose in T1 or T2 prostate cancer. 2002 www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-11f.pdf
- Cancer Care Ontario Program. Use of Strontium 89 in patients with endocrine refractory carcinoma of the prostate metastatic to bone.2001. www.cancercare.on.ca/pdf/pebc3-6f.pdf
- Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé. Health Technology Assessment:l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate. KCE reports vol. 31B. Bruxelles 2006. <http://www.centredexpertise.fgov.be>
- European Association of Urology. EAU Guidelines on prostate cancer. Update March 2007.
- INT (Fondazione IRCCS- Istituto nazionale dei tumori). Linee Guida per la diagnosi e il trattamento del carcinoma della prostata. 2006. http://www.istitutotumori.mi.it/INT/ProgrammaProstata/Linee_Guida_Prostata_1febbraio2006.pdf
- Group NZG. Prostate cancer screening in New Zealand. Wellington: National Advisory Committee on Health and Disability; 2004 April 2004. (0-478-25345-1) <http://www.nhc.govt.nz/>
- Istituto Tumori Toscano. Raccomandazioni cliniche per i principali tumori solidi: tumori della mammella, del polmone, del colon-retto, della prostata e ginecologici. Luglio 2005
- National Cancer Institute. Prostate cancer: a) screening; b) Treatment Overview; c) Treatment Stage I-IV; d) Recurrent prostate cancer www.cancer.gov/cancertopics
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. V.1.2008. (www.nccn.org)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection. V.2.2007. (www.nccn.org)
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guidance for Commissioning Cancer Services. Improving Outcomes in Urological Cancers. 2002.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline. February 2008
- The royal college of radiologists'. Clinical oncology information network. British Association of Urological Surgeons. Guidelines on the management of prostate cancer. A document for local expert groups in the

United Kingdom preparing prostate management policy documents. Version 1: April 1999. Review date: 2001. <http://www.rcr.ac.uk/docs/oncology/pdf/prostate.pdf>

- U.S. Preventive Service Task Force. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008; 149:185-191. www.annals.org
- Wilt TJ, Shamliyan T, Taylor B, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Koeneman K, Cho C-S, Kane RL. Comparative Effectiveness of Therapies for Clinically Localized Prostate Cancer. Comparative Effectiveness Review No. 13. (Prepared by Minnesota Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-00009.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. February 2008.
- Wood L, Wilke D, Rendon R, Broadfield L, Rutledge R, Gupta R, Marsh S, and Members of the Genitourinary Cancer Site Team, Guidelines for the Management of Prostate Cancer. Genitourinary Cancer Site Team, Cancer Care Nova Scotia, 2005. (www.cancercare.ns.ca)

Per aggiornare la letteratura e coprire alcuni argomenti non trattati nelle Linee Guida di riferimento sono state consultate le seguenti banche dati:

- UpToDate (aggiornamento fine 2008);
- COCHRANE LIBRARY (fino alla versione 4-2008);
- Database del CRD (Centre for Review and Dissemination, <http://www.york.ac.uk/inst/crd/index.htm>);

La ricerca di studi primari (su MEDLINE, versione PUBMED) è stata limitata ai quesiti non adeguatamente coperti con la strategia sopra descritta.

In questi casi non sono state condotte revisioni sistematiche originali; nelle ricerche bibliografiche è stata privilegiata la specificità e la validità del disegno degli studi, seguendo una gerarchia specifica per tipo di quesito (http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp). Ulteriori studi sono stati forniti dagli specialisti del gruppo di lavoro. La data di aggiornamento della letteratura non è pertanto omogenea per tutti gli argomenti; la maggior parte delle ricerche bibliografiche sono aggiornate alla fine del 2008.

Gli argomenti per i quali non è stato possibile reperire letteratura sufficiente sono stati affrontati sulla base del parere degli esperti e sottoposti a discussione da parte del gruppo multidisciplinare.

In assenza di motivazioni particolari (es. pubblicazione di risultati di trial su questioni importanti che implicano una modificazione delle raccomandazioni principali), una verifica della necessità di aggiornare questa Linea Guida è programmata dopo 3 anni dalla pubblicazione.

2.2 CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE E DELLE RACCOMANDAZIONI

Per la classificazione delle evidenze e del grado delle raccomandazioni è stato utilizzato il metodo elaborato dal CeVEAS (Centro per la Valutazione della Efficacia della Assistenza Sanitaria) ed adottato dal Sistema Nazionale Linee Guida (www.pnlg.it/cms/files/Manuale_PNLG_0.pdf).

La **qualità delle prove** è classificata secondo uno schema in 6 livelli, in base alla qualità metodologica del disegno di studio utilizzato.

Livello delle Prove di Efficacia

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

Il **grado delle Raccomandazioni** tiene conto di due fattori principali:

- il livello delle prove scientifiche disponibili;
- la rilevanza che viene attribuita dagli operatori a quella determinata decisione nell'ambito delle scelte possibili.

Il grado delle raccomandazioni è classificato secondo uno schema in 5 livelli che va da "A" a "E", dove "A" indica una raccomandazione positiva, che di norma deve essere applicata ("si deve utilizzare sempre una determinata procedura/intervento") ed "E" una raccomandazione negativa ("non si deve mai utilizzare una determinata procedura/intervento").

Grado delle Raccomandazioni

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

La logica sottostante questo schema è che la decisione di raccomandare o meno l'esecuzione di una determinata procedura/intervento dipende, oltre che dalla qualità delle prove scientifiche a favore o contro, anche da altri fattori. Ciò è particolarmente importante in situazioni dove la disponibilità di studi randomizzati e controllati è limitata (per rarità della condizione o per scarsa fattibilità di studi sperimentali). In questi casi devono essere considerati altri fattori, come il peso assistenziale di uno specifico problema, i costi,

l'accettabilità e praticabilità dell'intervento, le preferenze ed i valori sociali e culturali percepiti. Tutti questi elementi sono assai difficilmente quantificabili, uno ad uno e per ogni raccomandazione, e fanno comunemente parte del giudizio applicato alla realtà concreta del paziente da parte di ogni operatore, con un inevitabile grado di soggettività.

Per questa Linea Guida l'assegnazione del grading definitivo è avvenuta in tre fasi. Inizialmente il gruppo di coordinamento ha proposto un grado; successivamente questa proposta è stata valutata da tutto il gruppo che ha espresso o un'approvazione o ha proposto delle modifiche. Le raccomandazioni con valutazioni discordanti sul grado sono state nuovamente discusse dal gruppo di coordinamento per una valutazione definitiva.

2.3 NORME DI BUONA PRATICA CLINICA

Alcune parti del documento sono state evidenziate come "Norme di buona pratica clinica". Con questa denominazione si indicano le parti del documento caratterizzate da una forte valenza tecnica (es. manovre chirurgiche dettagliate, tecniche di laboratorio, etc...) che non possono essere messe in discussione né dalle evidenze scientifiche disponibili né da specialisti di diverso settore, ma si basano esclusivamente sull'esperienza specifica per quella particolare manovra. In questi paragrafi il dettaglio con cui sono affrontati gli argomenti è maggiore.

Queste norme riguardano soprattutto aspetti pratici per cui sarebbe insensato o non etico proporre delle sperimentazioni e per i quali l'applicazione è diventata, o dovrebbe diventare, parte della pratica clinica comune.

2.4 STRUTTURA DELLA LINEA GUIDA

Coerentemente con l'impostazione della Rete Oncologica Regionale, finalizzata a garantire l'appropriatezza del percorso di diagnosi e cura e la continuità assistenziale, questa Linea Guida prende in considerazione tutto il percorso assistenziale seguito dai pazienti, a seconda dello stadio di malattia alla diagnosi, cercando di affrontare i diversi aspetti del problema (medici, psicologici, organizzativi).

A differenza di precedenti LG, è stato affrontato anche il problema dello screening, aspetto particolarmente rilevante e controverso per il tumore della prostata.

Tutte le raccomandazioni sono distribuite nella seconda parte della LG (Fasi dell'assistenza) e riproposte in sequenza nell'appendice 2.

Il capitolo del trattamento è stato organizzato in due parti: nella prima sono stati descritti i razionali delle diverse terapie, con una sintesi delle migliori evidenze disponibili; nella seconda parte le raccomandazioni sono state organizzate per categorie di pazienti, definite in funzione dell'estensione iniziale o della evoluzione della malattia.

Per facilitare il reperimento delle raccomandazioni e poter valutare rapidamente il grado di accordo tra questa LG e le principali LG recentemente pubblicate sono state elencate nell'appendice 2 tutte le raccomandazioni e per ciascuna è stato indicato il grado di concordanza (in tre livelli: concordanza completa, parziale o discordanza) con le LG che avevano affrontato lo stesso quesito/scenario clinico. Per le LG che contengono raccomandazioni discordanti è stato riportato in nota il testo originale della raccomandazione o un commento esplicativo.

Con lo scopo di permettere una rapida valutazione delle principali opzioni di trattamento per ciascuna tipologia di pazienti, le raccomandazioni sono state riorganizzate sotto forma di algoritmi decisionali (appendice 3). Questi algoritmi hanno tuttavia solo un valore di massima, non potendo sostituire il testo del documento, che resta il principale riferimento da consultare.

PARTE SECONDA - FASI DELL'ASSISTENZA

1. COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE

1.1 INFORMAZIONE AL PAZIENTE

In ogni fase descritta da queste Linee Guida, il paziente (e, se necessario, i parenti stretti, previo consenso del paziente stesso), deve ricevere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze [Boyd 2006] e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita, così da poter partecipare attivamente alle decisioni per il trattamento della malattia.

I principali momenti del percorso di diagnosi e cura in cui il paziente deve ricevere un'adeguata informazione sono:

- qualora un paziente si rivolga ad operatori del SSR (MdF o altro) per richiedere l'effettuazione di esami di screening per il carcinoma della prostata;
- alla manifestazione di segni e/o sintomi che possono far sospettare un carcinoma della prostata;
- durante la fase investigativa, sia diagnostica, sia di stadiazione, rispetto agli esami prescritti;
- al momento della comunicazione della diagnosi;
- rispetto alle opzioni terapeutiche e alle loro conseguenze;
- al momento dell'impostazione del follow-up e durante lo stesso;
- in fase avanzata, con particolare attenzione alla comunicazione dei problemi che possono accompagnare tale fase e sulle loro possibili soluzioni.

A **E' necessario che il paziente riceva da parte del personale sanitario adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.**

L'applicazione di questo principio richiede che l'informazione sia di volta in volta adattata al paziente, tenendo conto che è frequente riscontrare pazienti con cognizioni parziali o scorrette relativamente alla loro patologia o prognosi. In molti casi, le informazioni sulla diagnosi o sulla prognosi, pur fornite adeguatamente, non vengono recepite dal paziente, per una interferenza emozionale sulla capacità cognitiva che spesso si attiva nelle prime fasi di una comunicazione vissuta come infausta. Esiste poi frequentemente una resistenza da parte dei familiari ad una piena comunicazione della diagnosi: va ricordato, a tale proposito, che il rapporto clinico e terapeutico investe primariamente il paziente e che qualsiasi decisione medica che lo riguarda non può essere assunta dai familiari. Sul versante psiconcologico poi la cosiddetta "congiura del silenzio", dove sia i pazienti, sia i familiari fanno finta di non sapere, determina una profonda e negativa alterazione dei rapporti intrafamiliari che, alla fine, nega a tutti una più empatica condivisione del problema di malattia mentre costringe a logoranti recite.

Infine non deve essere ignorato che anche il diritto a non sapere, quando dichiarato, deve essere rispettato.

Una buona comunicazione fra paziente e medico non solo riduce parte della componente emozionale legata alla malattia, ma pone le basi per una migliore collaborazione del paziente al progetto terapeutico. Le informazioni devono essere fornite dal medico che ha in cura il paziente in ognuna delle singole fasi, e devono essere adattate alla psicologia del paziente. Il paziente, inoltre, dovrebbe avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornitegli.

Elementi fondamentali affinché la comunicazione fra sistema sanitario e paziente esiti in una migliore qualità delle cure e della vita della persona sono il coordinamento e la coerenza fra i messaggi dei diversi responsabili dell'assistenza (ad esempio fra gli appartenenti al centro ad elevata specializzazione ed il medico di famiglia), per evitare eventuali ambiguità e/o contraddizioni soprattutto nei momenti di comunicazione della diagnosi, delle opzioni terapeutiche, della prognosi.

Occorre assicurarsi, inoltre, che anche pazienti che hanno un livello di istruzione modesto o una conoscenza insufficiente della nostra lingua (comunitari o extracomunitari), abbiano compreso appieno le informazioni e partecipino attivamente alle decisioni. Particolare attenzione deve essere prestata alle modalità di comunicazione e provvedere, qualora necessario, ad un mediatore culturale o ad un interprete. Quando possibile, un ruolo di facilitazione nella comunicazione con questi pazienti deve essere svolto dal CAS. E' inoltre compito del GIC (o dei singoli specialisti quando non esista il GIC) illustrare chiaramente al paziente le possibilità delle alternative terapeutiche, specificando la sequenza dei vari momenti terapeutici nel caso sempre più frequente di trattamenti combinati, e la possibilità di variazioni di programma in rapporto alla sua risposta "in itinere". Le informazioni fornite devono essere equilibrate e realistiche e consentire la partecipazione del paziente alle decisioni.

La patologia prostatica richiede un impegno comunicativo diverso e forse maggiore rispetto ad altre neoplasie. Infatti, la corretta informazione è fondamentale assai prima della diagnosi e coinvolge un'amplessissima gamma di utenti (si veda capitolo Screening). L'attenzione del personale sanitario in questo contesto affronta problematiche peculiari quali la storia naturale della malattia ed i limiti degli strumenti diagnostici, nonché gli effetti collaterali di terapie che rischiano di essere applicate in eccesso.

Un ruolo particolarmente importante può essere giocato dal personale infermieristico in questa funzione di informazione realmente compresa da parte del paziente e di accompagnamento nelle scelte [Grace 2005].

1.2 LIMITI DELLO SCREENING E DELLE TERAPIE

Lo **screening** mediante PSA comporta particolari difficoltà di comunicazione, sia perché su questo tema circolano sui mezzi di informazione al pubblico messaggi discordanti, sia perché richiede che si affronti fin dall'inizio il problema del possibile sovratattamento (concetto poco diffuso), dell'efficacia spesso non dimostrata delle **terapie** disponibili e dei loro possibili effetti collaterali. Questi aspetti vanno tenuti in debita considerazione durante le prescrizioni mediche di test a fini di screening e, una volta posta la diagnosi, quando si deve decidere tra le strategie terapeutiche considerate appropriate al caso.

Dal punto di vista etico è fondamentale fornire al paziente informazioni equilibrate e pro-

spettare al paziente anche scelte attendiste, quando considerate appropriate dalle Linee Guida. Il GIC potrebbe svolgere un ruolo chiave a questo proposito. Nelle situazioni clinicamente più compromesse è importante stabilire il limite tra le prestazioni con intento curativo (ai fini della prognosi e della qualità di vita) e l'accanimento terapeutico: questo problema etico deve divenire oggetto di discussione tra clinici e deve essere affrontato considerando le preferenze dei pazienti.

1.3 CONSENSO INFORMATO

Il consenso informato è definito dalla letteratura come l'accettazione volontaria e non forzata di un intervento medico da parte di un paziente, dopo un'adeguata rivelazione da parte del medico tanto della natura dell'intervento, dei suoi rischi e benefici, quanto delle alternative, coi loro rischi e benefici [Cable 2003].

Il consenso può essere infatti considerato sotto un duplice aspetto etico: come consenso effettivo-legale, e come autorizzazione autonoma-morale. [Faden 1986].

Secondo il Codice di Deontologia Medica del 1998 il corretto utilizzo del consenso informato:

- può servire a tutelare il medico in caso di disputa legale successiva a eventuali danni derivanti al paziente dalle procedure applicate (o non applicate);
- mira a preservare il malato dal rischio di veder violato il proprio diritto all'autodeterminazione.

Nel primo caso viene inteso solamente da un punto di vista legale come un evento pro-forma, come l'assenso da parte del paziente alle proposte fatte dal medico, tuttavia si corre il rischio di ridurlo ad una procedura puramente burocratica.

Nel secondo caso invece viene interpretato come un processo all'interno del quale il medico e il paziente ragionano insieme. In tal modo, mediante uno scambio reciproco di informazioni, è possibile al medico offrire le migliori opzioni diagnostico-terapeutiche, praticabili per il paziente stesso nella sua particolare situazione ed al paziente compiere una scelta ragionata, alla luce delle informazioni mediche pertinenti [Anderson 1995].

In realtà il più importante significato del consenso informato risulta essere quello di stabilire una alleanza terapeutica con un paziente che, avendo assimilato una corretta ed adeguata comunicazione, sia in grado di condividere attivamente col curante un percorso diagnostico e terapeutico.

L'informazione, per essere adeguata e corretta, dovrebbe avere entrambe le seguenti caratteristiche [Comitato Nazionale Bioetica 1992]:

- corretta e completa circa la diagnosi, la terapia, il rischio, la prognosi;
- adatta al singolo paziente, in relazione alla sua cultura e alla sua capacità di comprensione da un lato e al suo stato psicologico dall'altro.

Molte volte, infatti, il tempo dedicato dai medici alla comunicazione della diagnosi e della prognosi od alla richiesta del consenso informato non tengono conto dei diversi tempi "interni" dei pazienti: questi ultimi, pur in grado di comprendere cognitivamente, risultano coartati dal vissuto emotivo che impedisce loro una adeguata decodificazione ed elaborazione del messaggio ricevuto. In queste condizioni, la sottoscrizione da parte del paziente dei moduli predisposti per il consenso informato si riduce spesso ad una formalità burocratica.

Lo standard soggettivo di comunicazione delle informazioni mediche è volto a dare al paziente l'opportunità dell'esercizio informato di una scelta, riconoscendo l'individualità dei bisogni informativi dei pazienti a seconda dei loro specifici problemi di salute, delle loro particolari credenze, dell'unica storia personale e familiare.

Ogni paziente deve esprimere il proprio consenso alle manovre diagnostiche e terapeutiche di maggiore rilevanza, sulla base di idonea e accurata informazione. Il paziente, soprattutto quando la sua malattia può essere trattata con un intento radicale, deve essere adeguatamente informato sulle diverse opzioni disponibili, sulla loro potenziale efficacia e sui possibili effetti collaterali.

Il *medico* deve fornire informazioni su: aspetti tecnici di manovre e terapie proposte, effetti previsti e possibili complicanze e, quando disponibili più opzioni terapeutiche, coinvolgere attivamente il paziente.

A Quando è richiesto un consenso informato al paziente, il medico richiedente deve informare in modo chiaro ed esauriente il paziente e deve fornire adeguate risposte alle domande.

L'utilizzo di particolari mezzi (opuscoli, audiovisivi) può essere utile per alcuni pazienti, ma negativo per quelli con una cattiva prognosi; pertanto è necessario che tali strumenti non siano utilizzati di routine come sostitutivi del colloquio, ma costituiscano esclusivamente un supporto all'attività informativa da parte del medico e siano da questi somministrati al paziente sulla base di un'attenta valutazione di opportunità.

A Il paziente deve essere sempre coinvolto attivamente nelle scelte e messo nelle condizioni migliori per esprimere le sue preferenze.

1.4 SUPPORTO PSICONCOLOGICO

In alcune fasi può essere necessario un supporto psiconcologico, offerto sia in ambiente ospedaliero che a domicilio, per i pazienti e i loro familiari. Tale intervento, sia psicologico che farmacologico, mira non solamente a contenere l'impatto emozionale verso la malattia, in qualsiasi fase della stessa, ma anche a mantenere una buona qualità di vita. Inoltre il poter aiutare il paziente a mettere in campo una migliore strategia di confronto (coping) verso la malattia, non solo riduce i livelli di stress, ansia e depressione, ma può influenzare positivamente la compliance ai trattamenti e la percezione della prognosi della patologia oncologica.

Il processo di comunicazione richiede preparazione e può essere fonte di stress per il personale medico e infermieristico; su questo aspetto può essere necessario prevedere attività specifiche di formazione.

B Appare opportuno porre attenzione agli aspetti psicologici, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico per il paziente e adeguata formazione per gli operatori.

2. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI

2.1 ACCESSO AI SERVIZI DELLA RETE

La Regione Piemonte, mediante la Rete Oncologica, mira a garantire al paziente oncologico assistenza tempestiva e continuativa e appoggio in ogni fase del percorso diagnostico-terapeutico, attraverso la comunicazione e la cooperazione di tutti gli operatori coinvolti nell'assistenza, nelle varie fasi della malattia.

L'accesso alla Rete Oncologica può avvenire tramite MdF, un medico specialista, passaggio in PS o da altro reparto ospedaliero. In ogni caso, il paziente dovrebbe essere indirizzato al Centro di Accoglienza e Servizi (CAS), cui è demandata, nell'ambito della Rete oncologica, la presa in carico iniziale e l'eventuale attivazione del Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC).

Durante tutto l'iter diagnostico-terapeutico il paziente può afferire al CAS, collocato nell'ambito del Dipartimento oncologico di ogni Polo e presso i Servizi oncologici. Il CAS ha, tra gli altri, il compito di verificare la continuità assistenziale, controllando che vi sia sempre un soggetto (GIC, MdF, UOCP, etc.) che abbia in carico il paziente. Il CAS, in particolare, ha il compito di orientare e supportare i nuovi pazienti nel percorso diagnostico, dando adeguate informazioni circa gli aspetti organizzativi ed amministrativi.

In ogni caso la continuità terapeutica deve essere garantita con lo scambio di informazioni e conoscenze e attraverso la collaborazione fra servizi ospedalieri specialistici e servizi di cure palliative, medici di famiglia e altri operatori del Distretto, al fine di migliorare l'assistenza complessiva e la qualità di vita del paziente stesso.

B Deve essere garantita al paziente oncologico la continuità assistenziale, attraverso la condivisione delle informazioni, tra Gruppo Interdisciplinare di Cure, Unità Operative di Cure Palliative e servizi di Medicina Generale.

2.2 RUOLO DEL MEDICO DI FAMIGLIA

Il MdF svolge un ruolo molto importante nella gestione dell'assistenza al paziente al momento dell'esordio sintomatico della malattia; dal momento in cui sia in grado di porre un fondato sospetto di patologia oncologica il MdF è responsabile dell'accesso informato del paziente alla Rete Oncologica, affianca il paziente durante tutta la sua permanenza presso i servizi della Rete e contribuisce alla presa in carico globale del paziente e dei suoi familiari, garantendo un percorso informato attraverso i servizi in ciascuna fase della malattia.

Il carcinoma della prostata può avere sintomi d'esordio molto variabili (si veda capitolo Diagnosi); nel caso i pazienti si presentino con sintomi di infezione delle basse vie urinarie (LUTS), è indicata da parte del MdF la prescrizione di un idoneo trattamento antibiotico per circa 2-3 settimane prima dell'esecuzione di un dosaggio del PSA. La persistenza di sintomi urologici, a prescindere dai valori di PSA osservati, rende opportuno l'invio del paziente allo specialista urologo.

E' peraltro possibile che al MdF si rivolgano pazienti che, sollecitati dalle campagne di informazione sullo screening, richiedono l'esecuzione di un test di screening, pur in as-

senza di ogni sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica. L'approccio da parte del MdF in questi casi è descritto nel capitolo Screening.

Infine, possono rivolgersi al MdF per una consulenza pazienti che già hanno eseguito una misurazione di PSA (perchè sollecitati dalle campagne informative o per esecuzione in occasione di ricovero per altra patologia), in assenza di ogni sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica. Per questi pazienti (con PSA eseguito) è opportuna da parte del MdF una attività di counselling mirata ad informare il paziente sullo stato attuale delle conoscenze circa le possibilità e i limiti di una diagnosi precoce mediante test PSA. L'invio del paziente allo specialista è indicato qualora vi siano valori alterati di PSA, tenuto in considerazione l'aspettativa di vita del paziente e la volontà del paziente di intraprendere un percorso diagnostico. In pazienti con aspettativa di vita superiore a 10 anni si potrà valutare l'opportunità di una ripetizione del test a breve, in relazione al valore di PSA osservato e all'età del paziente. A titolo indicativo, si riportano di seguito i cut-off di PSA, età specifici, proposti al congresso dell'European Association of Urology nel 2007, basati su un campione di 96.586 test:

Classe di età:	Valore soglia di PSA (ng/ml):
< 50	2,0
50 - 59	3,0
60 - 69	4,0
70 +	7,0

Il MdF prende in carico il paziente per tutto l'iter di stadiazione, trattamento e follow-up, in collaborazione con gli specialisti e il Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC). Il MdF si occupa inoltre dell'attivazione e coordinamento dell'assistenza domiciliare integrata (ADI) che coinvolge varie figure professionali.

2.3 GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE (GIC)

L'utilità di un approccio multidisciplinare al paziente oncologico è sostenuto da anni in diversi paesi, in particolare in quelli dotati di un servizio sanitario pubblico. Di seguito sono sintetizzati i principali vantaggi che dovrebbero derivare da una gestione multidisciplinare del paziente oncologico [Fleissig 2006]:

- Miglioramento della coerenza, continuità, coordinamento e costo-efficacia dell'assistenza
- Miglioramento della comunicazione tra operatori sanitari
- Miglioramento degli outcome clinici
- Aumento dell'arruolamento di pazienti in trial clinici
- Maggiori opportunità di conduzione di audit
- Aumento della soddisfazione e del benessere psicologico dei pazienti
- Maggiori opportunità di formazione e aggiornamento per il personale sanitario
- Maggiore supporto nel lavoro per l'ambiente collaborativo
- Aumentata soddisfazione del lavoro e del benessere psicologico per i componenti del team.

Pur ammettendo che le prove di un miglioramento degli esiti attribuibili all'approccio multidisciplinare sono difficilmente valutabili, il razionale a favore di questo modello e le valutazioni disponibili sono tali da giustificare lo sforzo organizzativo per renderlo pienamente funzionante.

Dal momento che il percorso terapeutico per i tumori della prostata può non essere univoco, sarebbe opportuno che i pazienti a cui è stato diagnosticato un tumore della prostata (con conferma istologica) fossero discussi in maniera multidisciplinare nell'ambito di un Gruppo Interdisciplinare di Cure (GIC).

Principale scopo del GIC è di pianificare nel modo migliore il trattamento del singolo paziente preso in gestione, discutendo ogni caso clinico per valutarne le possibili opzioni terapeutiche. Queste possibilità dovrebbero essere discusse da un componente del GIC con il paziente, che deve ricevere tutte le informazioni necessarie per orientarsi tra le possibili opzioni terapeutiche considerate appropriate.

Figure indispensabili nel GIC per il tumore della prostata sono: urologo, il radioterapista e l'oncologo clinico. Il GIC dovrebbe collaborare in modo stabile con referenti dei servizi diagnostici (radiologo, patologo, medico di medicina nucleare, etc.). E', inoltre, necessario prevedere la partecipazione al GIC di altre figure professionali, quali personale infermieristico, fisioterapista, psicologo, palliativista, nutrizionista.

Ognuna di queste figure dovrebbe farsi garante con il paziente della valutazione collegiale, ma in particolar modo questo obiettivo deve essere perseguito dalle figure professionali coinvolte in ogni fase della malattia, dal momento iniziale, potenzialmente guaribile, alla terapia palliativa. In ogni fase del trattamento il paziente deve essere informato a quale membro del GIC riferirsi.

I partecipanti al GIC non devono necessariamente appartenere alla stessa struttura. Le diverse professionalità coinvolte nel GIC devono operare in modo coordinato e i singoli casi devono essere discussi in modo collegiale attraverso incontri periodici e continuativi, con verbalizzazione degli incontri.

Nell'ambito della Rete Oncologica Piemontese, i GIC devono essere distribuiti su tutto il territorio regionale, al fine di garantire equità di accesso alle procedure diagnostiche e terapeutiche efficaci ed appropriate a tutti i pazienti.

Il GIC deve operare in coerenza con le Linee Guida adottate a livello regionale e le evidenze scientifiche della letteratura internazionale. Inoltre, l'attività svolta, possibilmente documentata da un apposito sistema informativo, dovrebbe essere sottoposta a valutazione continua.

In caso di scostamento dalle Linee Guida dovrebbero esserne esplicitati e documentati i motivi.

Il GIC deve garantire l'informazione ai servizi territoriali (Mdf, no profit, etc.) riguardo i trattamenti cui il paziente è stato sottoposto, i possibili effetti collaterali e tutte le indicazioni necessarie ad una corretta assistenza e terapia di supporto al domicilio o in hospice.

Almeno per i pazienti con carcinoma della prostata sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale, una recente revisione sistematica della letteratura ha documentato che la concentrazione dei pazienti nelle strutture che eseguono elevati volumi di interventi è risultata associata ad una riduzione della mortalità e morbilità operatoria e ad una ridotta incidenza di complicanze a distanza [Wilt 2008(c)]. L'istituzione di un GIC specializzato potrebbe pertanto favorire la concentrazione dei pazienti presso le strutture con maggiore esperienza e contribuire al miglioramento dell'appropriatezza e degli esiti dell'assistenza su scala regionale.

B E' auspicabile che il percorso diagnostico e terapeutico del paziente affetto da tumore della prostata sia organizzato da un Gruppo Interdisciplinare di Cure specializzato, che operi in coerenza con le LG regionali.

2.4 ACCESSO E ORGANIZZAZIONE DELLE CURE PALLIATIVE

Nella fase terminale della patologia il paziente deve poter accedere alle cure per la palliazione dei sintomi. Gli interventi di cure palliative devono essere erogati da parte di personale con idonea formazione ed esperienza, in collaborazione con i servizi territoriali e il MdF.

In particolare, sul territorio regionale, a livello di ciascuna Azienda Sanitaria, il coordinamento della Rete di servizi di cure palliative è affidato alle Unità Operative di Cure Palliative (UOCP).

L'UOCP costituisce il punto di sintesi e di svincolo fra cure specialistiche e cure primarie, garantendo continuità terapeutica, assistenziale e organizzativa al paziente preso in carico nella fase avanzata della patologia oncologica.

B Nella fase terminale i trattamenti palliativi dovrebbero essere garantiti al paziente attraverso le Unità Operative di Cure Palliative, in collaborazione con i servizi territoriali e il medico di famiglia.

I servizi che devono essere garantiti al paziente attraverso la collaborazione di UOCP, MdF e servizi domiciliari, tenuto conto delle diverse disponibilità locali, sono:

- Cure palliative ospedaliere (consulenze, attività ambulatoriale, ricoveri ordinari, day hospital);
- Cure palliative domiciliari;
- Degenza presso centri residenziali di cure palliative – hospice.

Nel caso di cure palliative domiciliari, queste sono attivate per richiesta del MdF o per dimissioni protette da un reparto ospedaliero. Segue la valutazione congiunta da parte del MdF, del personale della UOCP e del Servizio Cure Domiciliari, allo scopo di valutare la presenza dei requisiti necessari per questo tipo di assistenza (malattia terminale, disponibilità della famiglia a collaborare, etc), cui farà seguito l'autorizzazione del responsabile del servizio. Il MdF è il responsabile dell'assistenza e si avvale della consulenza dell'equipe dell'UOCP (medico, infermiere, fisioterapista, psicologo) con la quale è stato stabilito il piano assistenziale.

- La rete di cure palliative deve assicurare al paziente un supporto efficace e garantire la continuità assistenziale, in collaborazione con il MdF, al fine di evitare il ricorso a prestazioni inappropriate e ad elevata intensità di consumo di risorse, quale ad esempio gli accessi al DEA e i ricoveri per acuti.
- Un efficace supporto palliativo al domicilio, al paziente che lo desidera, consente una maggiore tutela della qualità di vita e un minor impatto economico per il servizio sanitario.
- L'eventuale ricorso all'hospice, quando la permanenza al domicilio non sia più sostenibile, rappresenta un'alternativa assistenziale costo efficace rispetto al ricovero ospedaliero ordinario.

A E' importante prospettare le diverse alternative al paziente e, previo suo consenso, alla famiglia, per dare l'opportunità dell'esercizio informato della scelta.

2.5 ATTIVITÀ NON PROFIT

Nella Regione Piemonte sono attive alcune associazioni no - profit dedicate ad offrire solidarietà e supporto pratico e psicologico ai pazienti affetti da neoplasia e alle loro famiglie. Nell'ambito della Rete Oncologica, il paziente deve essere informato circa l'esistenza di queste associazioni.

I pazienti e le loro famiglie possono rivolgersi al CAS, soprattutto nella fase avanzata della malattia, in particolare per:

- avere informazioni sulle associazioni no-profit operanti nella zona;
- avere informazioni approfondite circa i propri diritti ed i servizi disponibili;
- ricevere assistenza domiciliare gratuita da parte di personale medico ed infermieristico;
- ricevere supporto psicologico da parte di psicologi ed operatori qualificati;
- usufruire della presenza di una persona disponibile per necessità di tipo pratico.

B Al paziente devono essere fornite informazioni sui servizi sanitari ed assistenziali disponibili e sulle associazioni di volontariato cui rivolgersi per assistenza e/o supporto psicologico.

3. PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

3.1 PREVENZIONE PRIMARIA

Nell'ambito della prevenzione primaria, numerosi studi sono stati condotti per valutare l'effetto protettivo di diverse sostanze naturali e ormoni coinvolti nello sviluppo del tumore prostatico.

Partendo dal dato che la stimolazione androgenica è coinvolta nel meccanismo cancerogenico, è stato condotto un unico studio di chemoprevenzione su larga scala per valutare l'effetto della finasteride (inibitore della 5-alfa reduttasi) sull'incidenza del carcinoma prostatico [Thompson 2003]. In questo trial 18.882 uomini, asintomatici, con esplorazione rettale (DRE) negativa e PSA < 3 ng/ml, sono stati randomizzati a ricevere finasteride (5mg/die) o placebo. Lo studio ha dimostrato una riduzione del rischio assoluto di incidenza di tumori della prostata del 6% in 7 anni (18,4% con finasteride vs 24,4% con placebo), con una riduzione relativa del rischio del 25% (IC 95%, 18,6% - 30,6%). Nel gruppo sottoposto a finasteride si è osservata però una maggiore tossicità, e il 9% in più di soggetti rispetto al gruppo placebo ha interrotto la terapia in modo permanente o temporaneo a causa degli effetti collaterali (disfunzioni erettili, perdita della libido e ginecomastia). Inoltre, un significativo aumento del numero di tumori con un Gleason score >7 (6,4% vs 5,1%) è stato trovato nel gruppo trattato con finasteride. Non si è osservata, invece, nessuna differenza nel numero di uomini deceduti per tumore prostatico nei due gruppi in corso di studio e nessun nuovo dato sulla sopravvivenza è stato pubblicato fino ad ora. Quindi, la chemoprevenzione con finasteride sembra ridurre l'incidenza di carcinoma prostatico, ma non vi sono prove che ciò si traduca in una riduzione della mortalità specifica. Una recente revisione sistematica dei trial che hanno valutato l'impiego di inibitori della 5-alfa-reduttasi in uomini che si sottopongono regolarmente a screening con PSA ed esplorazione rettale ha concluso che questi trattamenti riducono il rischio di sviluppare un tumore della prostata, ma aumentano la probabilità di sviluppare lesioni di alto grado [Wilt 2008(a)]

Similmente, ci sono prove insufficienti che le strategie di prevenzione attraverso cambiamenti della dieta (riduzione del consumo di grassi animali e/o aumento di frutta e verdura) e supplementi di vitamine (vitamina A, E, D), carotenoidi (β -carotene, licopeni) e minerali come selenio e zinco siano efficaci nella riduzione della incidenza o della mortalità [Djavan 2004].

Uno studio di coorte condotto negli USA su circa 300.000 uomini con un follow-up di 6 anni ha riscontrato che l'assunzione di multivitaminhe ad alte dosi potrebbe aumentare il rischio di sviluppare forme aggressive di carcinoma della prostata [Lawson 2007].

D

Allo stato attuale delle conoscenze non sono raccomandati trattamenti di chemoprevenzione o altri interventi di prevenzione primaria del carcinoma prostatico.

3.2 SCREENING DI POPOLAZIONE

I test diagnostici di screening

L'esplorazione digito rettale (DRE) ha scarsa validità come test di screening. In una revisione sistematica [Selley 1997] condotta su 142 studi in cui i partecipanti erano sia volontari sia pazienti inviati allo specialista per sospetto tumore alla prostata, i valori di sensibilità della DRE variano tra il 44% e il 97%, e quelli di specificità tra 22% e 69%. Anche il valore predittivo positivo presenta un'ampia variabilità, passando dal 13% al 69%. In una metanalisi [Hoogendam 1999] si è stimata una bassa sensibilità (0,59; IC 95% 0,51-0,67) ed un basso valore predittivo positivo (0,28; IC 95% 0,20-0,36), mentre risultano buoni sia la specificità (0,94; IC 95% 0,91-0,96) sia il valore predittivo negativo (0,99; IC 95% 0,98-0,99).

Il PSA (**Antigene Prostatico Specifico**) è una glicoproteina prodotta principalmente dal tessuto prostatico, e il dosaggio della sua concentrazione serica rappresenta il principale test proposto per lo screening del carcinoma prostatico.

La distruzione della normale architettura prostatica, come accade in caso di patologia sia benigna che maligna, determina un incremento dei livelli ematici di PSA. Il PSA può elevarsi in caso di neoplasia ma anche di processi infiammatori o ipertrofia, di DRE o di recenti rapporti sessuali; inoltre, alcuni farmaci possono alterarne i livelli [Andriole 1998; Di Paola 1998]. Esiste peraltro un'ampia variabilità biologica ed analitica nei livelli di PSA ed un andamento ciclico stagionale [Salama 2007; Sölétormos 2005; Eastham 2003]. La concentrazione del PSA è inoltre direttamente correlata all'età in modo positivo, per cui, a parità di valore soglia, la proporzione di positivi aumenta con l'età.

Un valore di 4 ng/ml è stato frequentemente utilizzato negli screening come cut-off per l'esecuzione di una successiva biopsia [Catalona 1994]. Nel trial ERSPC, però, si osserva che per un range di PSA tra 4 e 10 ng/ml il valore predittivo positivo è pari al 26%, ovvero si individua un carcinoma prostatico alla biopsia ogni 4 soggetti positivi al test [Postma 2005].

Non ci sono valori di PSA al di sotto dei quali si possa ritenere con certezza che non vi sia rischio di carcinoma prostatico. Nel Prostate Cancer Prevention Trial [Thompson 2004], in cui si indagava la chemioprevenzione da finasteride, i soggetti inclusi nel braccio di controllo con valori di PSA inferiore a 4 ng/ml e DRE negativa nei 7 anni in studio (2.950 pazienti) sono stati sottoposti a biopsia a sestanti alla fine dello studio. La percentuale di carcinomi prostatici risultava molto elevata (circa il 15%); dei 449 carcinomi osservati, il 15% aveva un Gleason score ≥ 7 . Sempre nell'ambito del Prostate Cancer Prevention Trial, sono state calcolate le caratteristiche operative del PSA (sensibilità, specificità e curva ROC) [Thompson 2005]. Gli autori concludono che non esiste un cut-point del PSA che abbia simultaneamente un'alta sensibilità ed un'alta specificità per lo screening del carcinoma prostatico, ma che piuttosto esiste un continuum di rischio a tutti i valori di PSA. Nell'appendice 4 vengono riportati i valori di sensibilità e specificità per diverse soglie di PSA.

Per migliorare la validità del PSA nell'individuazione precoce di carcinomi localizzati sono stati sviluppati **altri metodi** di misurazione del PSA (PSA libero, rapporto tra PSA libero e PSA totale, PSA density, PSA density nella zona di transizione, PSA età specifico, PSA velocity), ma nessuno di questi si è dimostrato chiaramente più accurato rispetto al PSA totale.

Sono attualmente in corso diversi studi sperimentali con l'obiettivo di identificare nuovi biomarkers che possano consentire una stratificazione dei soggetti per categorie di ri-

schio prognostico. Nessuno dei nuovi markers proposti ha concluso un iter adeguato di validazione, e pertanto non è ancora possibile raccomandare il loro impiego nella pratica clinica al di fuori di attività di ricerca.

Razionale del programma di screening nel ridurre la mortalità

La storia naturale del carcinoma prostatico

La storia naturale del carcinoma prostatico è ancora incerta, pur se essa appare molto lunga. Sebbene non ci siano evidenze che vi possa essere una regressione spontanea del tumore, la progressione nel corso della vita del paziente non è inevitabile, tanto che nella popolazione anziana maschile è molto più probabile morire con un carcinoma prostatico, anziché a causa di esso. Tra gli uomini di oltre 50 anni, si stima che circa il 30-40% sia affetto da carcinoma prostatico (non sintomatico), ma solo l'8% sviluppa i sintomi del tumore, e meno del 5% muore a causa del tumore [ANAES 1999]. Studi autoptici confermano l'elevata frequenza di carcinomi latenti.

Uno studio osservazionale [Albertsen 2005] ha esaminato la sopravvivenza a 20 anni di 767 uomini con diagnosi di tumore prostatico localizzato e che erano stati trattati in maniera conservativa (vigile attesa o terapia ormonale) in Connecticut, USA. I soggetti avevano ricevuto la diagnosi nel periodo 1971-1984 (in epoca pre-PSA). Pur essendo uno studio osservazionale e non potendosi escludere una selezione dei pazienti tale da rendere il gruppo in studio diverso dalla popolazione generale, è interessante notare che dopo oltre 20 anni di follow-up, il 94% dei pazienti era deceduto, ma solo per il 29% di tutti i pazienti la causa di morte era stata la neoplasia.

Uno studio analogo è stato condotto in Svezia [Johansson 2004]. Tra il 1977 ed il 1984 sono stati studiati 223 uomini con tumore localizzato inizialmente non trattati; in caso di progressione veniva proposta l'orchietomia o la terapia ormonale. Dopo 20 anni di follow-up, il 91% dei pazienti era deceduto, ma solo per il 16% di tutti i pazienti la causa di morte era stata il carcinoma prostatico; il 40% dei soggetti aveva avuto una progressione della malattia, e di questi circa la metà aveva avuto metastasi a distanza.

E' difficile predire la progressione del tumore, anche se l'elemento predittivo più importante sembra essere la scarsa differenziazione. Nello studio di Albertsen gli uomini con tumore a basso grado di malignità (Gleason score da 2 a 6) avevano un rischio molto basso di morire per carcinoma prostatico durante i 20 anni di follow-up (6 decessi per 1.000 anni persona), mentre quelli con alto grado di malignità (Gleason score 8-10) avevano un rischio molto elevato di morire per la neoplasia entro 10 anni dalla diagnosi (121 decessi per 1.000 anni persona). Nello stesso studio, si è osservato che a 15 anni di follow-up, il tasso di mortalità per carcinoma prostatico era di 33 per 1.000 anni persona, mentre era di 18 per 1.000 anni persona dopo i 15 anni di follow-up; i due tassi non erano significativamente diversi dopo aggiustamento per il grado di differenziazione del tumore (rate ratio=1,1; IC 95% 0,6-1,9).

Anche nello studio di Johansson il fattore predittivo più importante della mortalità era lo scarso grado di differenziazione del tumore: a 5 anni di follow-up, la sopravvivenza causa specifica era inferiore al 30% nei soggetti con tumore scarsamente differenziato, mentre per i tumori localizzati con buon grado di differenziazione la sopravvivenza causa specifica dopo 20 anni di follow-up era del 72%. In questo studio, la maggior parte dei tumori aveva un andamento asintomatico durante i primi 10-15 anni; dopo i 15 anni di follow-up, peggiorava la sopravvivenza libera da recidive (da 45% a 36%), la sopravvivenza senza metastasi (da 76,9% a 51,2%) e la sopravvivenza carcinoma-specifica (da 78,7% a 54,4%), mentre la mortalità per cancro prostatico aumentava (da 15 a 44 decessi per 1.000 anni persona); anche questi risultati confermano il lungo ed indolente decorso della maggior parte dei carcinomi prostatici, ma, in contrasto con quanto osservato nella casistica di Albertsen, evidenziano un aumento nella progressione del tumore sul lungo periodo (oltre 15 anni).

In entrambi gli studi di Albertsen e di Johansson l'età media alla diagnosi era elevata (mediana 69 e media 72 rispettivamente), e ciò riflette il fatto che la diagnosi fosse avvenuta in epoca pre-screening; l'introduzione di test di screening comporta una riduzione talora consistente dell'età media alla diagnosi, che riflette la notevole anticipazione diagnostica ottenibile con lo screening (oltre 10 anni) [Draisma 2003].

Maggiori conoscenze sulla storia naturale del tumore emergeranno solo nei prossimi anni sulla base dei risultati degli studi in corso.

Una recente revisione sistematica del gruppo Cochrane ha valutato le attuali conoscenze circa l'efficacia del programma di screening nel ridurre la mortalità per tumore prostatico [Ilic 2007]. Sono stati individuati due trial randomizzati, entrambi con debolezze dal punto di vista metodologico. Il primo studio incluso, un trial di piccole dimensioni condotto in Svezia, ha valutato gli effetti dello screening effettuato ogni 3 anni tra gli uomini di età 50-

69 anni; le prime due visite includevano soltanto la DRE, mentre i successivi due controlli includevano DRE e PSA combinati. La mortalità generale e per cancro prostatico dopo 15 anni di follow-up è risultata uguale nel gruppo sottoposto a screening e in quello di controllo, anche se il trial non aveva adeguata potenza per individuare differenze anche solo moderate nei due gruppi [Sandblom 2004]. Il secondo studio ha ottenuto una scarsissima compliance nel braccio randomizzato ad effettuare lo screening (24%) per cui non fornisce risultati attendibili circa l'effettiva riduzione della mortalità ottenibile attraverso lo screening [Labrie 2004].

Studi prospettici controllati randomizzati di grandi dimensioni per valutare l'efficacia del programma di screening sono stati avviati in Europa (The European Randomized Study of Screening of Prostate Cancer, ERSPC trial) e negli USA (The Prostate, Lung, Colorectal and Ovary Cancer, PLCO trial). Sebbene entrambi i trial siano ancora in corso, sono state recentemente pubblicati i risultati delle prime analisi ad interim, dopo un follow-up di 7-10 anni (PLCO) e 9 anni (ERSPC). In entrambi gli studi l'endpoint primario era la mortalità tumore specifica.

Nello studio PLCO sono stati inclusi 76.623 uomini di età 55-74 anni, reclutati tra il 1993 e il 2001. Lo screening veniva eseguito mediante dosaggio annuale del PSA per 6 anni e una DRE per 4 anni; la compliance è stata pari a circa l'85%. Il gruppo di controllo veniva seguito mediante "usual care"; questa poteva includere anche lo screening con PSA, come consigliato da alcune organizzazioni; la frequenza di screening nel gruppo di controllo è variata dal 40 al 52% per il test PSA e dal 41 al 46% per la DRE. Dopo 7 anni di follow-up, l'incidenza di tumore della prostata era elevato e significativamente superiore nel braccio in screening (116 per 10.000 persone/anno, n=2.820 tumori) rispetto al braccio di controllo (95 per 10.000 persone/anno, n=2.322 tumori), con un rate ratio di 1,22 (IC 95% 1,16-1,29). Al contrario, il numero di morti per tumore della prostata era molto basso, e non vi erano differenze tra i due gruppi; si erano verificati 50 decessi per tumore della prostata (2,0 per 10.000 persone/anno) nel gruppo in screening e 44 decessi (1,7 per 10.000 persone/anno) nel gruppo controllo (rate ratio=1,13 IC 95% 0,75-1,70). I dati del follow-up a 10 anni sono ancora incompleti (67%), ma i risultati sono in linea con quelli osservati a 7 anni. Gli autori concludono che dopo un follow-up di 7-10 anni i decessi dovuti a tumore della prostata sono stati molto pochi e non differivano tra i due gruppi in studio [Andriole 2009].

Il trial europeo (ERSPC), condotto in 7 paesi, ha incluso un numero maggiore di uomini (182.000) rispetto al trial condotto negli USA. Lo screening consisteva nel dosaggio del PSA in media ogni 4 anni; la compliance è stata dell'82%. I partecipanti erano stati reclutati a partire dai primi anni '90, ed avevano un'età di 50-74 anni. I risultati recentemente pubblicati riguardano però solo il cosiddetto "age core", cioè il gruppo predefinito di partecipanti che comprendeva i soggetti di età compresa tra 55 e 69 anni (n=162.243). L'incidenza cumulativa di tumore della prostata è stata dell'8,2% nel gruppo screening (n=5.990) e del 4,8% nel gruppo controllo (n=4.307). Dopo un follow-up medio di 9 anni si erano verificati 214 e 326 decessi per tumore della prostata rispettivamente nel gruppo sottoposto a screening e in quello di controllo (rate ratio=0,80 IC 95% 0,65-0,98; P 0,04). Dai risultati dello studio si evince che, per evitare una morte dovuta al cancro della prostata, sia necessario sottoporre a screening 1.410 uomini e trattare 48 soggetti per 10 anni. La conclusione degli autori è che lo screening con PSA riduce il rischio di morte per tumore della prostata del 20% ma è associato ad un elevato rischio di sovradiagnosi [Schröder 2009].

Le altre prove fino ad ora disponibili circa i benefici dell'introduzione di un programma di screening si basano essenzialmente su studi non controllati (osservazionali), che spes-

so forniscono risultati tra loro in contraddizione, a fronte di un carico di complicità e di effetti collaterali associati alle fasi diagnostiche e ai trattamenti ben documentati [Lin 2008].

Fino alla pubblicazione dei risultati completi dei trials in corso (oltre a ERSPC e PLCO, PROTECT, PIVOT), [Barry 2009], inclusi dei risultati relativi agli effetti avversi complessivi associati allo screening, non sarà possibile ottenere adeguate evidenze circa il reale rapporto tra rischi e benefici dello screening, che consentano di giustificare l'eventuale introduzione a livello di popolazione.

Lo schema seguente sintetizza i principali vantaggi e svantaggi derivanti dall'esecuzione di un test di screening basato sul PSA [modificato da: ANAES 2004]

Principali vantaggi	Principali inconvenienti
- Se il risultato è normale, ciò potrà rassicurare chi lo ha effettuato.	- Il test può condurre a un falso negativo e rassicurare a torto chi lo ha effettuato.
- Permette di individuare il tumore prima che i sintomi si manifestino.	- Può dare ansia ed indurre l'effettuazione di esami medici inutili.
- Consente di individuare il tumore quando si trova in uno stadio precoce, cosa che potrebbe permettere di iniziare prima un trattamento.	- Può individuare tumori di lenta evoluzione o forme tardive, per i quali non sarebbe stata necessaria nessuna cura.
- Se il trattamento è efficace, può permettere di evitare le conseguenze di un tumore in stadio metastatico o una morte prematura.	- I trattamenti del tumore hanno effetti secondari che possono influire sulla vita quotidiana.
	- Il trattamento può, in alcuni casi, non essere efficace.

Raccomandazioni

Come riportato nell'editoriale che commenta i risultati ad interim dei due trial randomizzati recentemente pubblicati (ERSPC e PLCO), [Barry 2009], l'evidenza di una efficacia dello screening nel ridurre la mortalità per tumore della prostata, se esiste, è modesta; questo modesto beneficio si realizza peraltro a fronte di un rilevante rischio di sovradiagnosi e sovratattamento. I risultati dell'ERSPC mostrano come sia necessario sottoporre a screening 1.410 uomini e trattare 48 soggetti per 10 anni per evitare una morte dovuta al cancro della prostata; ovvero 47 soggetti vengono trattati inutilmente,

In questo contesto, appare fondamentale che la decisione di effettuare o meno un test di screening con PSA sia fondata su una esaustiva ed adeguata informazione ai pazienti dei potenziali benefici e dei rischi associati allo screening [USPSTF 2008].

La maggior parte delle Agenzie ed istituzioni nazionali [Boccardo 2003] ed internazionali sono contrarie all'attivazione di campagne di screening con PSA nella popolazione generale (si veda appendice 2); l'impatto negativo sulla qualità della vita sembra superare i benefici dello screening. Lo stesso processo di screening può comportare effetti psicologici importanti ed un maggior ricorso sanitario tra gli uomini che eseguono una biopsia, anche se essi ricevono una diagnosi negativa per carcinoma. Uno studio di questi uomini, dopo 6 settimane e anche a distanza di un anno dalla ricezione dell'esito negativo della

biopsia, ha mostrato un grande incremento nella paura del cancro prostatico rispetto agli uomini con valori di PSA non alterati. Inoltre, essi avevano una maggiore probabilità di essere sottoposti ad almeno un'altra misurazione del PSA nel corso dell'anno, ad un'altra biopsia e di eseguire una visita urologica [McNaughton-Collins 2004; Fowler 2006].

La controindicazione all'esecuzione di uno screening appare raccomandata in particolare per gli uomini di età superiore ai 74 anni o con breve speranza di vita, per i quali i rischi associati allo screening superano i potenziali benefici dello stesso [USPSTF 2008].

E **Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programmi di screening di popolazione per il carcinoma prostatico.**

Per le stesse motivazioni lo screening non dovrebbe essere proposto a livello individuale.

D **Non è opportuna l'esecuzione di test diagnostici quali il PSA, in ambito ospedaliero o ambulatoriale, sulla base unicamente del maggiore rischio legato all'età, in assenza di sospetto clinico, o di espressa richiesta del paziente, opportunamente informato sul rapporto tra benefici e rischi.**

E **Non è raccomandata l'esecuzione del test di screening con PSA negli uomini di 75 anni o più o con una speranza di vita inferiore ai 10 anni.**

3.3 PAZIENTI CHE RICHIEDONO TEST DI SCREENING

Nel caso di soggetti asintomatici che si rivolgono spontaneamente al medico di famiglia o allo specialista richiedendo l'esecuzione di un test di screening, è dovere del medico illustrare chiaramente lo stato attuale delle conoscenze, in particolare le attuali limitate evidenze di efficacia dello screening e le numerose evidenze circa le possibili conseguenze negative che possono derivarne.

Deontologicamente la decisione finale di eseguire o meno test di screening non può essere diversa in un contesto individuale rispetto ad un contesto di popolazione. Se il medico ritiene opportuno richiedere il test a fini di screening ha il compito di illustrarne al paziente i motivi e di invitarlo ad eseguire il test, previo consenso informato. Il soggetto deve in particolare essere debitamente informato dell'iter diagnostico-terapeutico a cui potrebbe essere sottoposto in caso di valori alterati, e del fatto che un valore nella norma non garantisce l'assoluta assenza di rischio. E' opportuna a questo scopo la predisposizione di materiali informativi per i medici e per i pazienti.

A **La richiesta del PSA come test di screening in assenza di un sospetto clinico, anche se su espressa richiesta del paziente, deve essere accompagnata da parte del medico richiedente da adeguata informazione, sia delle limitate evidenze di efficacia di uno screening, sia dei rischi connessi all'iter diagnostico e terapeutico.**

La familiarità per carcinoma prostatico è un fattore di rischio per la patologia: il rischio di sviluppare tumore è proporzionale al grado di parentela, alla precocità dell'esordio e al numero di parenti con diagnosi, aumentando di 2,5 volte (un solo parente) o di 3,5 volte (due parenti) [Johns 2003]. Non si può peraltro escludere la possibilità di un detection bias: gli individui con storia familiare di tumore alla prostata possono essere sottoposti a screening più precocemente e in maniera più aggressiva, e possono avere una più alta

probabilità di un riscontro positivo data l'alta prevalenza di carcinomi prostatici latenti nella popolazione [Bostwick 2004]. Studi recenti non evidenziano differenze significative fra le forme sporadiche e quelle familiari di carcinoma della prostata in termini di caratteristiche clinico-patologiche, risposta al trattamento e outcome [Roemeling 2006; Azzouzi 2003; Paiss 2003; Bostwick 2004; Marotte 2004; Lee 2005].

A In presenza di espressa richiesta del paziente del test di screening con PSA è necessario informarlo sia dei rischi connessi al successivo iter diagnostico e terapeutico, sia delle limitate evidenze circa i benefici di uno screening.

4. DIAGNOSI E STADIAZIONE

4.1 PRESENTAZIONE CLINICA

Non esiste una sintomatologia tipica del carcinoma prostatico; nella maggior parte dei casi l'esordio è asintomatico e quando i sintomi sono presenti questi sono spesso sovrapponibili ad altri molto comuni (es. Ipertrofia Prostatica Benigna - IPB):

- aumento della frequenza urinaria
- flusso urinario debole
- ritenzione urinaria
- sintomi da infezioni delle basse vie urinarie
- sensazione di inadeguato svuotamento vescicale

Altri sintomi di esordio possono essere:

- disfunzione erettile
- ematuria

In rari casi i sintomi d'esordio sono causati da metastasi ossee: dolore alla zona lombare, dolore osseo (soprattutto costale e vertebrale), perdita di peso (soprattutto negli anziani).

La diagnosi differenziale del tumore prostatico deve essere posta in particolare rispetto a:

- iperplasia prostatica benigna
- prostatiti
- infezioni localizzate
- calcoli prostatici
- neoplasia vescicale

L'ampia diffusione di attività non sistematiche di screening "opportunistici", sia attraverso campagne che si rivolgono direttamente ai cittadini maschi sopra i 50 anni, sia attraverso misurazioni del PSA serico in occasione di esami ematochimici eseguiti per altri scopi, anche su pazienti ricoverati, ha comportato che una quota crescente di uomini con reperti occasionali di PSA alterati, ma per il resto asintomatici, si rivolgano a strutture sanitarie (territoriali o specialistiche) per una consulenza.

Il riscontro di carcinoma prostatico può avvenire anche su pezzi operatori provenienti da pazienti sottoposti a resezione transureterale della prostata (TURP) per IPB.

4.2 VALUTAZIONE INIZIALE DEI PAZIENTI

La diagnosi di carcinoma prostatico si basa essenzialmente sulle seguenti indagini:

- dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) e derivati
- esplorazione digito-rettale (DRE)
- ecografia transrettale (TRUS)
- biopsia prostatica con ecografia transrettale

Dosaggio dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA)

Il PSA, essendo un indicatore organo-specifico, ma non specifico della neoplasia prostatica, può elevarsi in caso di patologie benigne (ipertrofia prostatica, prostatiti acute, infarto prostatico, ritenzione urinaria), di manipolazione della ghiandola (esplorazione rettale e/o agobiopsia, cistoscopia), di recenti rapporti sessuali; può inoltre modificarsi a seguito dell'assunzione di alcuni farmaci. (es. finasteride e PC-SPES, un fitoderivato con effetti estrogeno-simili). I valori di PSA, oltre ad aumentare con l'età, mostrano un'ampia variabilità biologica, che tra gli uomini di oltre 50 anni si stima essere nell'ordine del 20% nel range di valori compreso tra 0,1 e 20 ng/ml [Sölétormos 2005]. Esiste inoltre una variabilità analitica, che si stima attualmente nell'ordine del 10%, nonché una variabilità stagionale [Salama 2007]. Questo comporta che la proporzione di uomini con valori di PSA anomali che si possono riconvertire entro un anno a valori normali sia molto elevata (dal 65% all'83%, a seconda dei cut-off considerati) [Eastham 2003]. Secondo il National Cancer Institute questo implica che prima di procedere a ulteriori accertamenti è opportuno ripetere l'esame del PSA.

Scheda di buona pratica per il dosaggio del PSA

Per il monitoraggio del singolo paziente è raccomandabile effettuare i dosaggi sempre nello stesso laboratorio. Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale metodo viene utilizzato e quando il metodo venga eventualmente cambiato. Il dosaggio dovrebbe essere effettuato solo in laboratori che partecipino a programmi di controllo di qualità interlaboratorio. Gli intervalli di riferimento per il rapporto PSA libero/PSA totale dovrebbero sempre tener conto del metodo utilizzato per il dosaggio del PSA libero.

Prima del prelievo bisognerebbe escludere che il paziente sia affetto da infezioni delle vie urinarie; abbia eiaculato nelle precedenti 48 ore; abbia praticato intensa attività fisica nelle ultime 48 ore; abbia subito un'esplorazione rettale nell'ultima settimana; abbia subito una biopsia prostatica nelle ultime 6 settimane.

I farmaci che possono modificare i livelli di PSA sono la Finasteride, gli Antiandrogeni, la Dutasteride.

In caso di riscontro di valori alterati di PSA, *in particolare per valori inferiori a 10 ng/ml*, è opportuno in primo luogo verificare se possono esserci altre possibili spiegazioni; anche in ragione dell'elevata variabilità biologica, *in soggetti senza alcun sospetto clinico* è opportuno ripetere la misurazione dello stesso prima di procedere ad ulteriori test diagnostici più invasivi.

B La presenza di infezioni urinarie dovrebbe essere esclusa prima di effettuare il dosaggio del PSA, soprattutto in soggetti con sintomi compatibili con un'infezione delle basse vie urinarie. Il dosaggio dovrebbe essere rinviato di almeno un mese dopo il trattamento di una infezione urinaria.

La misurazione del PSA non consente peraltro di differenziare la maggioranza delle lesioni con una prognosi favorevole da quelle a evoluzione maligna: è stato stimato che per ogni caso fatale ne vengono identificati almeno 5 che non sono evolutivi. L'accuratezza diagnostica del test è molto limitata, soprattutto nel range tra 4 e 10 ng/ml, dove risulta massima la sovrapposizione dei valori di PSA tra la patologia benigna (ipertrofia prostatica benigna, flogosi prostatica) ed il carcinoma, in particolare nei pazienti anziani. L'accuratezza inoltre varia a seconda di quale test di riferimento viene considerato nei diversi studi (tumore individuato alla biopsia o tumore clinicamente rilevato). La performance del test PSA quindi non è ottimale, e di fatto non esiste un valore di cut off ottimale, in grado di assicurare livelli accettabili di sensibilità e di specificità.

Ad un cutoff di PSA di 4,1 ng/ml (valore che più spesso viene utilizzato come soglia) corrisponde una sensibilità del 21% ed una specificità del 94% per l'individuazione di un carcinoma prostatico alla biopsia [Thompson 2005]. In un contesto clinico (pazienti con sintomi riferibili a patologia prostatica) la performance del test PSA appare più elevata: nella revisione sistematica su studi condotti sia in soggetti asintomatici che sintomatici, la sensibilità del test è compresa tra il 57% e il 99%, mentre la specificità varia tra il 59% e 97% [Selley 1997].

B Un dosaggio del PSA dovrebbe essere proposto a soggetti per i quali esiste un sospetto clinico di carcinoma prostatico.

Derivati del PSA

Per migliorare la performance del test PSA, sia in termini di sensibilità, sia in termini di specificità (al fine di evitare biopsie non necessarie) sono state suggerite diverse metodiche.

Non esiste tuttavia un consenso nell'utilizzo di questi derivati del PSA nella pratica clinica routinaria e sui valori maggiormente predittivi di patologia neoplastica.

Valori soglia età specifici

L'utilizzo di valori soglia più bassi per le fasce d'età più giovani (per aumentare la sensibilità) e valori più alti negli anziani (per aumentare la specificità) viene raccomandato da diverse Linee Guida.

Non esistono tuttavia valori di cut off condivisi, e le conseguenze di questo approccio (in termini di un aumento nel numero di biopsie tra i più giovani ed una potenziale perdita di neoplasie tra i più anziani) ne hanno impedito una accettazione unanime, oltre al fatto che le conseguenze in termini di sopravvivenza conseguente all'impiego di soglie età specifiche non sono ancora note. A titolo indicativo si veda la tabella a pagina 28.

Rilevazioni della densità del PSA in relazione al volume della prostata o della zona di transizione (PSAD, PSATZ)

Queste rilevazioni sono state suggerite per aumentare la specificità del PSA. Alla base di queste tecniche vi sarebbe l'osservazione che la quantità di PSA prodotto per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica. Entrambe sono metodiche che necessitano del supporto ecografico. La stima dei reali volumi prostatici è difficoltosa a causa di una inaccuratezza della misura con l'ecografia transrettale rispetto a quella ottenuta dal pezzo operatorio [Selley 1997; Barry 2001]. Un ridotto volume della prostata [Borden 2007; Nam 2006; Briganti 2007] ed un aumento del PSA Density [Garzotto 2005] sono risultati associati ad un maggior rischio di carcinoma di alto grado individuato alla biopsia. La misura della densità del PSA nella zona di transizione (PSATZ) è stata proposta per migliorare la specificità del PSA, perché il tessuto iperplastico che produce il PSA serico è quasi completamente localizzato in quest'area della prostata. In uno studio [Zlotta 1997] è stato valutato retrospettivamente il volume totale e della zona di transizione della prostata di 88 pazienti con carcinoma prostatico localizzato sottoposti a prostatectomia radicale e 77 con IPB accertata istologicamente, entrambi i gruppi con PSA < 10 ng/ml. La PSATZ risultava più efficiente nel predire la neoplasia prostatica rispetto alla PSAD e, al cutoff di 0,35 ng/ml per cc, aveva una sensibilità del 94% e una specificità del 89%. Questo valore limite è stato considerato quello di riferimento.

Forme molecolari del PSA

Il PSA sierico esiste in forma libera (fPSA) o complessato a diverse proteine plasmatiche (cPSA). Il PSA ratio, cioè la proporzione di PSA libero sul PSA totale, è risultata inversamente associata al rischio di carcinoma della prostata. Un basso PSA ratio è risultato associato ad un più alto grading della neoplasia [Southwick 1999]. Molti studi hanno valutato se queste forme fossero dotate di una maggiore sensibilità e specificità rispetto al PSA totale nel distinguere tra patologia benigna e maligna. Una recente revisione sistematica e meta-analisi ha in particolare analizzato la performance diagnostica del PSA ratio e del cPSA in uomini con valori di PSA compresi tra 2 e 10 ng/ml. Entrambi gli indici sono risultati in grado di migliorare la performance diagnostica nel range di valori di PSA totale considerati, in particolare nel range 4-10 ng/ml. In questo intervallo di valori, ad un PSA ratio di 0,20 corrisponde una sensibilità del 85% ed una specificità del 42% [Roddam 2005]. Questi risultati, come quelli di altri studi riportati in letteratura [Ozdal 2004; AUS 2004; Pelzer 2005; Tanguay 2002; Horninger 1998] suggeriscono che il PSA ratio rappresenti un buon indice per ottimizzare la diagnosi di carcinoma prostatico e quindi ridurre il numero di biopsie non necessarie mantenendo un elevato detection rate. Nella metanalisi di Roddam [2005] la performance diagnostica del cPSA è risultata sovrapponibile a quella del PSA ratio.

Tasso di cambiamento nel tempo del PSA (PSA velocity)

Questo test è stato proposto per migliorare il valore predittivo positivo del test PSA.

Una velocità di crescita annuale del PSA di 0,75 ng/ml è stata associata ad un maggior rischio di carcinoma prostatico [Carter 1992]; i risultati dello studio erano tuttavia basati sull'analisi del siero congelato di soli 18 uomini con carcinoma prostatico.

Sulla base di uno studio in cui sono stati sottoposti a screening con PSA 1.249 uomini, gli autori concludono che i pazienti con un aumento annuale del 20% dei loro livelli di PSA dovrebbero essere sottoposti ad ulteriori indagini [Brawer 1993].

Nell'utilizzo diagnostico della PSA velocity bisogna però tener conto che esistono fisiologiche fluttuazioni sul breve periodo dei livelli di PSA [Nixon 1997; Soletormos 2005]; questo approccio richiede dunque una buona conoscenza della variabilità analitica del metodo, nonché la conoscenza delle fluttuazioni intraindividuali del marcatore non legate alla presenza di malattia. In uno studio di follow-up che ha usato misurazioni ripetute di PSA sierico in pazienti non affetti da carcinoma prostatico, è stato riportato che la media di 3 cambiamenti nei livelli di PSA misurati ad intervalli di 2 anni potrebbe essere utile nel discriminare i soggetti con carcinoma, mentre i cambiamenti misurati ad intervalli di 3 o 6 mesi sarebbero instabili e non specifici, verosimilmente a causa delle fisiologiche fluttuazioni del PSA, che possono arrivare fino al 30% [Carter 1995; Woolf 1995]. Altri autori hanno suggerito che una standardizzazione della misurazione della PSA velocity richieda tre letture seriali, possibilmente con lo stesso metodo, ottenute in un periodo di almeno 12-24 mesi [Polascik 1999; Barry 2001; Cher 1995].

Nell'ambito del trial ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer), sezione di Rotterdam, la velocità annua di crescita del PSA è risultata pari a 0,62, 0,46 e 0,03 rispettivamente nei pazienti con cancro prostatico, negli uomini con biopsia negativa e negli uomini non sottoposti a biopsia (PSA inferiore a 3 ng/ml). Sempre nell'ambito del trial ERSPC, si è osservato un modesto incremento nella proporzione di carcinomi aggressivi ($\geq T1c$, Gleason score ≥ 7) all'aumentare della PSA velocity [Schröder 2006].

Esplorazione digito-rettale

L'esplorazione digito-rettale (DRE) costituisce uno dei primi approcci al paziente ma, sebbene sia un esame indispensabile nella valutazione del paziente urologico, la sensibilità del test è comunque generalmente bassa, specialmente nella diagnosi precoce del tumore. L'esame può infatti individuare solo tumori localizzati nei versanti posteriori e laterali dell'organo (dove si localizza circa il 70% dei carcinomi) e non è, per definizione, in grado di individuare i tumori in stadio T1. E' stato peraltro segnalato che il 25% degli uomini che si presentano con una malattia metastatica ha una DRE nella norma [Thompson 1991]. La DRE può generare falsi positivi, attribuibili principalmente a patologia flogistica (calcificazioni, prostatite granulomatosa).

Alcuni recenti studi di grandi dimensioni hanno valutato la predittività della DRE nell'individuazione biptica di un carcinoma della prostata di alto grado (Gleason ≥ 7) in pazienti inviati alla biopsia per valori alterati di PSA o DRE anomale [Borden 2007; Garzotto 2005; Thompson 2006; Nam 2006]. Il reperto di una DRE anomala rappresentava sempre uno

dei principali fattori di rischio per il carcinoma di alto grado, al netto dell'effetto degli altri fattori considerati nei modelli di analisi multivariata.

La DRE è un esame poco dispendioso e relativamente poco invasivo, senza effetti collaterali; la sua efficacia dipende dall'esperienza dell'esaminatore [Pedersen 1990].

A **Nei soggetti per i quali esiste un sospetto di carcinoma prostatico è raccomandata l'esecuzione di esplorazione digito-rettale da parte di medici esperti.**

Ecografia transrettale

L'ecografia transrettale (TRUS) è un esame dotato di bassa sensibilità e basso valore predittivo positivo per l'identificazione di lesioni sospette di malignità; è stato stimato che se la diagnosi fosse basata soltanto sul risultato della TRUS si perderebbero il 40% dei carcinomi [Catalona 1994].

L'utilizzo della TRUS in combinazione con altre procedure diagnostiche (PSA e DRE) può aumentare il valore predittivo positivo (si veda paragrafo successivo).

L'esecuzione della TRUS è necessaria per il calcolo del PSAD e PSATZ, con le limitazioni già espresse.

In uomini con valori di PSA compresi tra 2 e 9 ng/ml, un ridotto volume della prostata è risultato un forte predittore del rischio di tumore individuato alla biopsia [Al-Azab 2007]. Un ridotto volume della prostata [Borden 2007; Nam 2006; Briganti 2007] ed un aumento del PSA Density [Garzotto 2005] sono risultati associati anche ad un maggior rischio di carcinoma di alto grado individuato alla biopsia.

La TRUS è indispensabile per guidare la biopsia prostatica.

Uso combinato di più procedure diagnostiche

Il valore predittivo positivo di varie combinazioni di procedure diagnostiche (DRE, PSA e TRUS) usate in screening di popolazione può variare dal 20% all'80%. Se il risultato di una delle tre metodiche è alterato, il tasso di biopsia positiva è di 6-25%; con due esami alterati è del 18-60% e con tre esami alterati è del 56-72% [EAU 2007].

Recenti studi osservazionali condotti su pazienti inviati alla biopsia per valori alterati di PSA o DRE anomale, hanno esaminato alcuni fattori di rischio associati ad un aumentata probabilità di riscontro bioptico di un carcinoma della prostata di qualunque grado [tra gli altri: Loeb 2007; Al-Azab 2007; Finne 2004] e di un carcinoma della prostata di alto grado [Gleason ≥ 7 ; tra gli altri: Borden 2007; Garzotto 2005; Thompson 2006; Nam 2006].

Tra i fattori significativamente associati al riscontro di un tumore di alto grado vi sono l'età, il valore di PSA totale (PSA density in uno studio), il reperto di una DRE anomala, un ridotto volume della prostata e la razza afro-americana, mentre una precedente biopsia con esito negativo è risultata associata ad una riduzione del rischio.

In due studi [Garzotto 2005; Nam 2006] alcune delle precedenti variabili sono state incorporate in nomogrammi per stimare il rischio individuale di riscontro di un tumore di alto grado alla biopsia. Va ricordato che questi modelli predittivi sono in evoluzione continua [Chun 2006; Chun 2007 (a-b)] ed è verosimile attendersi che nei prossimi anni verranno resi disponibili strumenti dotati di maggiore accuratezza prognostica.

Per un approfondimento circa la validità e i limiti dell'uso dei nomogrammi si veda l'appendice 5.

4.3 BIOPSIA PROSTATICA ECOGUIDATA

La biopsia prostatica ecoguidata rappresenta l'indagine conclusiva dell'iter diagnostico e la sua importanza è dovuta non solo alla possibilità di ottenere una diagnosi istologica ma anche altre informazioni utili per indirizzare la strategia terapeutica. Essa fornisce informazioni anche sulla stadiazione locale della malattia e permette una valutazione della zona di transizione e della densità di PSA, quando è necessaria la misurazione dei volumi prostatici.

Il *detection rate* alla biopsia per un carcinoma della prostata, una lesione sospetta e una PIN è variabile. Le differenze possono dipendere in parte da fattori tecnici (inclusa la qualità della biopsia), il *tissue processing* e il referto istopatologico [Van der Crujssen-Koeter 2003].

Una biopsia negativa non è però in grado di escludere la presenza di un carcinoma prostatico: il 10-30% degli uomini con biopsia negativa può avere una diagnosi di neoplasia prostatica in biopsie successive [Stewart 2001].

Una lesione sospetta rilevata all'esplorazione rettale rappresenta un'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica, a prescindere dai valori di PSA rilevati, tenendo comunque presenti l'aspettativa di vita e la volontà del soggetto.

La decisione di procedere nell'iter diagnostico effettuando una biopsia prostatica risulta particolarmente critica per quei soggetti con valori di PSA alterati individuati attraverso screening opportunistici, in assenza di altri rilievi clinici che inducano al sospetto di carcinoma prostatico. La notevole anticipazione diagnostica ottenibile con la diagnosi precoce (oltre 10 anni), il lungo (10-15 anni) andamento asintomatico della maggior parte dei tumori prostatici localizzati, anche in assenza di trattamenti chirurgici o di radioterapia, suggeriscono che il percorso diagnostico terapeutico sia proponibile solo quando l'aspettativa di vita è superiore a 10 anni. In pazienti con aspettativa di vita inferiore a 10 anni e valori di PSA totale inferiori a 4,1 ng/ml non si considerano necessari ulteriori accertamenti.

In ogni caso, la decisione circa l'esecuzione di ulteriori approfondimenti deve essere discussa con il paziente, che dovrà avere ben compreso i rischi ed i benefici di tutte le successive fasi diagnostiche e terapeutiche.

Nella pratica clinica non esiste un singolo valore di cut-off del PSA in corrispondenza del quale può essere raccomandata l'esecuzione di una biopsia [Thompson 2005]; il trial PCPO ha messo in evidenza una elevata frequenza di tumori della prostata anche in uomini con valori di PSA ritenuti nella norma. Peraltro, è stato stimato che circa il 50% dei tumori individuati attraverso screening con PSA rappresentano tumori clinicamente "non rilevanti", che non avrebbero cioè mai causato sintomi né portato a morte il paziente [Draisma 2003]. Il riscontro di un tumore clinicamente "non rilevante" non potrà essere di alcun giovamento al paziente, ed anzi dovrebbe essere considerato come un effetto avverso della biopsia. E' pertanto raccomandabile che in questi pazienti la decisione di effettuare o meno la biopsia non si basi esclusivamente sul valore di PSA totale, in particolare per il rilievo di valori inferiori a 10 ng/ml (confermati).

In caso di riscontro di valori alterati di PSA, in relazione all'alta variabilità biologica ed analitica del test, è comunque indicata la verifica del dato mediante ripetizione del test PSA prima di procedere con la biopsia.

In caso di riscontro di valori di PSA totale "borderline", è opportuna l'introduzione di formule correttive del PSA totale, in base all'età, al volume prostatico (PSA density), al suo variare nel tempo (PSA velocity), al rapporto tra PSA libero e totale (PSA ratio), oltre alla

valutazione del volume della prostata. L'utilizzo di nomogrammi predittivi di tumore alla biopsia, e in particolare di tumori di alto grado, può essere di utilità per ottenere una stima del rischio individuale su cui basare la decisione circa l'opportunità di procedere nell'iter diagnostico. Per un approfondimento circa la validità e i limiti dell'uso dei nomogrammi si veda l'appendice 5.

Qualora il paziente concordi nel non procedere con l'esecuzione immediata della biopsia, è raccomandata una ripetizione del test PSA a distanza, in relazione al rischio di tumore stimato attraverso nomogrammi, al valore di PSA osservato, alla speranza di vita attesa, all'età del paziente e alle sue preferenze.

D La decisione di effettuare una biopsia prostatica non dovrebbe basarsi esclusivamente sui livelli di PSA totale rilevati.

B Ai pazienti deve essere fornita un'informazione completa sui rischi e sui potenziali benefici della biopsia prostatica, ed un tempo adeguato e la necessaria assistenza per decidere se sottoporsi o meno alla procedura.

Gli eventi avversi minori legati alla biopsia come dolore, ematuria, ematospermia e sanguinamento rettale sono comuni, mentre eventi avversi più seri sono rari. Le infezioni maggiori (batteriemia, urosepsi e ascessi) variano tra 0,0% e 1,8% e i sanguinamenti maggiori tra 0,0% e 0,6% [Eichler 2006]. La frequenza di eventi avversi degli schemi con 10 e 12 prelievi è simile a quella dello schema standard, mentre i dati riportati per schemi più estesi sono scarsi.

L'obiettivo principale della biopsia è ottenere una diagnosi istologica di tessuto prostatico per confermare o escludere la presenza di un carcinoma. Una indagine eseguita su 332 istituzioni pubbliche e private ha stimato una prevalenza fino al 6% di precursori e lesioni che simulano il carcinoma della prostata [Eble 2004]. Tali lesioni sono quindi frequenti e rappresentano un problema diagnostico, a volte complicato dalla inadeguatezza delle procedure di prelievo biptico o chirurgico.

A La biopsia prostatica con ecografia transrettale deve essere eseguita in ambiente specialistico nei pazienti con sospetto di neoplasia prostatica a conclusione dell'iter diagnostico, dopo adeguata informazione del paziente.

Note di buona pratica clinica per l'esecuzione del prelievo

Esistono diversi schemi per l'esecuzione di biopsia prostatica usati nella pratica clinica, che si basano su una modalità biptica sistematica piuttosto che diretta alla lesione. Essi variano sia per il numero di prelievi effettuati sia per l'area anatomica della prostata da cui i prelievi derivano. Il mapping ecoguidato a sestanti è stata la procedura standard usata per molti anni. La sensibilità complessiva della biopsia a sestanti è del 60% e la specificità del 100% [Terris 1999]. La specificità del 100% fa riferimento ai tumori diagnosticati istologicamente, che non necessariamente sono tumori clinicamente rilevanti. In una recente revisione sistematica [Eichler 2006] è emerso che lo schema a sestanti presenta una minore capacità di rilevare la presenza di neoplasia rispetto alla maggior parte degli schemi di biopsia più estesi. L'aggiunta di prelievi diretti dalla zona laterale periferica alla zona medio lobare periferica migliora significativamente la capacità diagnostica.

Lo schema biptico con 18-22 prelievi delle 5 regioni prostatiche mostra il miglior risultato in numero di tumori rilevati rispetto alla biopsia standard. Anche lo schema a 12 prelievi della zona medio lobare periferica e dalla zona laterale periferica e lo schema a 10 prelievi delle 5 regioni prostatiche non presentano valori significativamente inferiori.

continua

continua

Si consiglia pertanto l'esecuzione di 10-14 prelievi biotipici eco guidati con campionamento delle porzioni più laterali della zona periferica della ghiandola eseguiti con ago 18 gauge: aghi più piccoli producono campioni troppo esili, aghi più grossi sono inutilmente traumatici per il paziente specie nelle procedure a molti prelievi. L'accuratezza della valutazione istologica è in rapporto con l'inquadramento clinico del caso: le richieste di esame istologico, come per altri organi, devono pertanto contenere tutti i dati clinici e strumentali pertinenti (esplorazione rettale, ecografia, PSA, terapia, precedenti interventi, precedenti diagnosi istologiche etc). In particolare, la somministrazione di anti-androgeni, LHRH analoghi e finasteride dovrebbe essere specificata, poiché questi farmaci sono responsabili di specifiche modificazioni morfologiche del parenchima prostatico. L'anamnesi positiva per altre neoplasie (non solo urologiche) dovrebbe essere specificata. È necessario che tutte le biopsie siano inviate separatamente con precisa indicazione della sede del prelievo e l'eventuale orientamento. Utili i reperi sui campioni chirurgici relativi a margini, vasi etc.

La diagnosi citopatologica di carcinoma prostatico mediante tecnica FNAB-FNAC è in fase di progressivo abbandono per l'alta percentuale di falsi positivi (da atipia infiammatoria, PIN, contaminazioni con cellule delle vescicole seminali) e perché non consente di valutare il grading di Gleason.

La profilassi antimicrobica può essere omessa nell'accesso transperineale, dato il basso rischio di complicanze infettive, mentre andrebbe praticata nell'accesso transrettale, in quanto in grado di ridurre l'incidenza delle complicanze infettive. Il trattamento antibiotico non va iniziato prima di 12 ore dalla procedura e va proseguito eventualmente per un massimo di 2\3 giorni.

L'anestesia è obbligatoria nell'effettuazione della biopsia per via transperineale ed è fortemente raccomandata in quella per via transrettale. L'applicazione endorettale di gel anestetico si è dimostrata inefficace nella prevenzione del dolore evocato dalla biopsia transrettale

Rebiopsia dopo prima biopsia

Una biopsia negativa può non essere in grado di escludere la presenza di un carcinoma prostatico: alcuni studi riportano che il 10-30% degli uomini con biopsia negativa può avere una diagnosi di neoplasia prostatica in biopsie successive [Stewart 2001; Eichler 2006].

Il detection rate per un tumore della prostata individuato alla prima e a successive biopsie è variabile; può dipendere dagli schemi di prelievo usati [Eichler 2006] e dai criteri adottati per eseguire le biopsie successive alla prima.

Alcuni studi osservazionali hanno cercato di valutare attraverso modelli multivariati i fattori in grado di predire l'individuazione di un tumore della prostata alle biopsie successive alla prima [Chun 2007(c); Djavan 2000; Eggener 2005, Fowler 2000; Lopez Corona 2003, Mian 2002]. Tra i fattori considerati vi erano la presenza di categorie diagnostiche quali ASAP e HGPIIN, l'età, la PSA velocity, il PSA density e TZD, il PSA ratio, e la presenza di una DRE sospetta. Non vi è tuttavia concordanza nei risultati osservati nei diversi studi.

Una precedente biopsia con esito negativo è però risultata associata ad una riduzione del rischio di tumore di altro grado nelle biopsie successive [Borden 2007; Garzotto 2005; Thompson 2006; Nam 2006].

Una ripetizione della biopsia dovrebbe essere effettuata dopo almeno 6 settimane dalla prima [Djavan 2002; Djavan 2005].

Rappresentano possibili indicazioni alla ripetizione della biopsia:

- l'inadeguatezza della prima biopsia (sotto i 6 prelievi, assenza di ghiandole prostatiche, frammenti piccoli o non leggibili);

- la precedente diagnosi istologica di forme incerte o sospette, o di lesioni pre-neoplastiche, quali la neoplasia intraepiteliale di alto grado (HG-PIN), l'iperplasia adenomatosa atipica (AAH) o la presenza di ghiandole atipiche sospette (ASAP).

Nella decisione circa l'opportunità di ripetere la biopsia in caso di persistenza di un sospetto clinico e/o biochimico è necessario tenere conto della riduzione del rischio dovuto all'esito negativo della precedente biopsia oltre a prendere in considerazione i valori osservati di PSA (totale e derivati), il risultato della DRE, il volume stimato della prostata, l'età, la speranza di vita del soggetto e le sue preferenze.

La ripetizione dopo la seconda biopsia negativa dovrebbe essere riservata ad un limitato sottogruppo di soggetti.

Nonostante alcune differenze nella sede e nella presenza di foci multipli, le caratteristiche patologiche e biochimiche dei tumori identificati dalla prima o dalla seconda biopsia sono simili. Le neoplasie diagnosticate solo nella terza o quarta biopsia presentano invece un grado, stadio e volume inferiori rispetto ai tumori diagnosticati dalle prime due biopsie. Anche le complicanze della prima e seconda biopsia sono simili, mentre le successive hanno un tasso di eventi avversi leggermente superiori [Djavan 2005].

Nei pazienti giovani, con ripetute biopsie negative e persistente alterazione del PSA, può essere indicata l'esecuzione di risonanza magnetica nucleare con bobina endorettale [Mullerad 2005; Costouros 2007] o, in casi molto selezionati, una procedura di re-biopsia (oltre la 2°), detta saturation biopsy, che prevede l'esecuzione di almeno 20 prelievi.

4.4 REFERTAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

Il referto del patologo deve contenere tutto quanto possa avere rilevanza clinica o prognostica. I contenuti dettagliati del referto sono riportati in appendice (6a, 6b, 6c, 6d, 6e). Nel contesto è cruciale il sistema di grading di Gleason, che definisce 5 diversi pattern istologici a decrescente differenziazione: il pattern primario e secondario (cioè il pattern prevalente ed il peggiore) vengono sommati per ottenere lo score [Gleason 1977]. Il Gleason score rilevato alla biopsia correla virtualmente con tutte le altre variabili patologiche, incluso il volume del tumore e lo stato dei margini nei pezzi operatori da prostatectomie radicali, il livello di PSA e molti marker molecolari. Soprattutto, il sistema Gleason risulta maggiormente predittivo, rispetto ad altri sistemi basati esclusivamente o prevalentemente sul grado nucleare, di diversi esiti clinici della neoplasia (sopravvivenza specifica per malattia, progressione dopo prostatectomia, controllo biochimico post RT) [Andren 2006; Green 1998].

Nella pratica clinica l'attribuzione del grading di Gleason presenta alcune criticità, legate in particolare alla bassa riproducibilità dello score [Montironi 2005]. Nella valutazione della concordanza intraosservatore dei gradi di Gleason, è riportata una concordanza esatta nel 43-78% dei casi a seconda delle casistiche, e la concordanza all'interno di un range dello score ± 1 è stata riportata nel 72-87% dei casi [Cintra 1991; Özdamar 1996]. Lo stesso Gleason riportava di avere duplicato esattamente lo score precedentemente attribuito in circa la metà dei casi. E' riportata inoltre un'alta variabilità interosservatori, con una concordanza esatta nel 36-81% e nel 69-86% degli osservatori all'interno di un range dello score ± 1 [Allsbrook 2001(a e b); Oyama 2005].

Per queste ragioni è necessario prevedere una adeguata formazione del personale dedicato ed è auspicabile la standardizzazione dei referti anatomopatologici per migliorare

la qualità dell'informazione fornita al paziente, al suo medico e la comparabilità di pareri diversi.

B La refertazione anatomopatologica dovrebbe essere uniforme sul territorio regionale e completa delle informazioni utili a fini prognostici e di decisione clinica.

4.5 STADIAZIONE

Tutte le opzioni di trattamento del tumore della prostata sono associate a rischi ed effetti collaterali, in particolare i trattamenti potenzialmente curativi: questi dovrebbero pertanto essere proposti solo quando esista una ragionevole possibilità di ottenere un beneficio.

In caso di diagnosi istologica di tumore, ulteriori valutazioni possono essere necessarie per determinare l'estensione della malattia e suggerire il trattamento più appropriato.

In aggiunta alle informazioni acquisite per giungere alla diagnosi (PSA, esplorazione rettale, istologia), altre indagini possono essere utili al fine di stabilire una corretta stadiazione:

- risonanza magnetica
- tomografia computerizzata
- scintigrafia ossea

La valutazione circa l'opportunità di effettuare una stadiazione mediante imaging nel paziente con tumore diagnosticato alla biopsia, e le modalità di effettuazione della stadiazione stessa, possono basarsi sulla classe di rischio attribuita al paziente mediante nomogrammi sulla base degli elementi ottenuti in fase diagnostica (stadiazione clinica locale (T) da esplorazione rettale, valore di PSA alla diagnosi e Gleason score alla biopsia).

Gli algoritmi di stadiazione proposti dalle più recenti Linee Guida sono impostati tenendo conto della probabilità a priori di riscontro di malattia avanzata [AIOM 2006; INT Milano 2006] e anche dell'aspettativa di vita [NCCN 2007]. Pur con alcune differenze, gli algoritmi di stadiazione concordano:

- nell'eseguire test di ricerca di metastasi a distanza solo in pazienti con sintomi o con valori dei test diagnostici molto alterati;
- nell'eseguire una stadiazione locoregionale più accurata nei pazienti con rischio intermedio;
- nel non raccomandare ulteriori esami nei pazienti a basso rischio.

Ricerca delle metastasi a distanza

Il tumore prostatico può dare metastasi, oltre che ossee, ai linfonodi a distanza, al polmone, al fegato, all'encefalo e alla cute.

La **scintigrafia ossea** è l'esame attualmente di riferimento per la ricerca di metastasi scheletriche.

Due revisioni sistematiche [Abuzallouf 2004; NICE 2002], hanno osservato l'esistenza di una associazione tra i livelli rilevati di PSA ed un risultato positivo alla scintigrafia. La revisione sistematica del NICE 2002 suggerisce che negli uomini con valori di PSA inferiori a 10 ng/ml è improbabile il reperto di una scintigrafia positiva.

La frequenza di metastasi a distanza in pazienti sintomatici o con stadio clinico T3-T4 o

PSA > 20 ng/ml o Gleason \geq 8 giustifica l'utilizzo della scintigrafia ossea prima di eseguire procedure chirurgiche o radioterapiche aggressive, come proposto da diverse LG [ad es. NCCN 2008; AIOM 2006]. Una conferma di uno stadio avanzato controindica trattamenti aggressivi locali e consente la possibilità di trattamenti adeguati per la riduzione del dolore e delle complicazioni ossee, soprattutto in pazienti sintomatici o con modifiche dei marker biochimici.

In caso di sospetto clinico di metastasi a distanza, la stadiazione dovrebbe essere completata attraverso l'uso della TC o di altre tecniche appropriate per indagare le sedi interessate.

B La ricerca di metastasi a distanza con scintigrafia ossea ed eventuale TC o RMN dovrebbe essere eseguita solo in pazienti ad alto rischio (PSA \geq 20 o Gleason score \geq 8 o stadio T3-T4) o con sintomi sospetti.

Stadiazione locale

La stadiazione locale ha l'obiettivo di definire l'invasione extracapsulare e dei linfonodi pelvici da parte del tessuto neoplastico e dare, quindi, elementi fondamentali per le decisioni terapeutiche. La stadiazione per la valutazione dell'invasione della capsula (T3a), delle vescichette seminali (T3b) o dei linfonodi (N1) è considerata appropriata solo nei casi in cui l'esito possa modificare l'atteggiamento terapeutico, in particolare per ridurre il numero di interventi chirurgici inappropriati e gli effetti collaterali ad essi collegati.

Uno strumento molto utilizzato per predire l'invasione linfonodale è il **nomogramma** di Partin [Partin 2001; Makarov 2007] che utilizza la stadiazione clinica locale, il valore di PSA e il Gleason score alla biopsia. Questo nomogramma è adottato da numerose Linee Guida internazionali, tra cui quella prodotta dal National Comprehensive Cancer Network [NCCN]. Per una revisione delle proprietà di questi strumenti si rimanda a rassegne recenti [Chun 2007 (a-b)] e all'appendice 5.

L'**ecografia transrettale** ha il vantaggio di non presentare costi addizionali in quanto viene già utilizzata nell'esecuzione del mapping, ma risulta fortemente condizionata dall'esperienza dell'operatore e non è in grado di identificare le catene linfonodali profonde. La capacità di valutare l'invasione extracapsulare e delle vescicole seminali è risultata uguale o di poco superiore all'esplorazione rettale [Onur 2004; Smith 1997; Wilkinson 2001].

L'invasione linfonodale è valutabile in maniera aspecifica (incremento volumetrico) mediante la **tomografia computerizzata**. La sensibilità della metodica risulta però piuttosto bassa [Wilkinson 2001; Perrotti 1999].

La letteratura recente indica la **risonanza magnetica con bobina endorettale** come l'esame più appropriato per una corretta definizione dell'eventuale invasione locale, anche se l'accuratezza della metodica deve ancora essere valutata [Engelbrecht 2002; Sonnad 2001; Wang 2004; Akin 2006; Sala 2006]. In considerazione dei costi e della scarsa disponibilità sul territorio è opportuno che la RMN con bobina endorettale venga utilizzata solo quando il suo referto sia riconosciuto determinante nelle scelte terapeutiche successive.

Allo stato attuale delle conoscenze, la **tomografia ad emissione di positroni** (18F-FDG-PET) non è indicata nel tumore della prostata [http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/collana_dossier/doss157/link/doss157.pdf]. La 11C-Choline-PET è una metodica promettente, in particolare nella ricerca delle recidive con diagnostica tradizionale negativa, ma necessita di ulteriori studi per essere validata [Schöder 2004] ed il suo utilizzo dovrebbe essere limitato all'interno di trials clinici.

B In pazienti con aspettativa di vita > 5 anni, con rischio intermedio o alto di malattia localmente avanzata (es. PSA 10-20, Gleason 7, rischio > 20% di invasione linfonodale stimato con nomogrammi o modelli statistici, > 3 biopsie positive al mapping) ulteriori accertamenti per la stadiazione, con RMN (o TC, se controindicata), dovrebbero essere considerati per ottenere elementi fondamentali per le decisioni terapeutiche.

In pazienti con rischio basso di lesioni extracapsulari (definibili dalla contemporanea presenza di fattori favorevoli, come PSA < 10, Gleason <7, lesioni T1-T2a, < 3 biopsie positive al mapping, rischio < 20% di invasione linfonodale stimato con nomogrammi o modelli statistici) non si ritiene utile eseguire ulteriori indagini a fini di stadiazione, in quanto verosimilmente i risultati delle indagini non modificherebbero la decisione terapeutica.

D Per i pazienti con un basso rischio di malattia extracapsulare non sono indicate ulteriori indagini di stadiazione.

4.6 CLASSI DI RISCHIO

Numerosi studi osservazionali hanno confermato che lo score di Gleason, i livelli di PSA pretrattamento e lo stadio del tumore sono importanti fattori predittivi della probabilità di ripresa di malattia dopo trattamento in pazienti con **malattia localizzata**. I livelli di PSA pretrattamento e il Gleason score sono inoltre risultati associati anche alla mortalità tumore-specifica. Molte LG utilizzano come schema di classificazione dei pazienti con tumori della prostata localizzati delle combinazioni di valori di PSA, dello score Gleason e dello stadio.

Nella presente Linea Guida la stratificazione di questi pazienti in 3 categorie di rischio (basso, intermedio, alto) segue quella utilizzata dalla LG NCCN:

Classe di rischio:	PSA (ng/ml)		Gleason score		Stadio clinico
basso	< 10	e	<=6	e	T1-T2a
intermedio	10 - 20	o	7	o	T2b-T2c
alto	> 20	o	8-10	o	T3a

Le Linee Guida NICE [2008] e Nova Scotia [Wood 2006] utilizzano una categorizzazione simile, pur se includono nella classe ad alto rischio di ricorrenza i tumori in stadio T3-T4.

Il gruppo di lavoro ha ulteriormente distinto, all'interno della classe a basso rischio, i pazienti con stadio clinico T1a, considerandoli a rischio molto basso.

Anche se la validità di questa stratificazione è discutibile (è basata su casistiche prevalentemente diagnosticate in era pre-PSA e utilizza come endpoint surrogato la ricorrenza biochimica) è stata scelta in questa LG per la semplicità e la relativa comparabilità con altre Linee Guida [NCCN 2008; NICE 2008; Wood 2006; Ist Tum Milano 2006].

Al fine di produrre raccomandazioni appropriate alcune volte si considera, oltre alla classe di rischio, anche l'aspettativa di vita, le comorbidità e il performance status. Nella presente Linea Guida, si considerano affetti da **malattia localmente avanzata** quei pazienti in stadio T3b -T4 N0 M0. Il rischio di ricorrenza della malattia viene considerato, in questi casi, molto elevato.

Si definisce **malattia avanzata** qualsiasi T N1 M0; qualsiasi T, qualsiasi N, M1.

5. TRATTAMENTO

5.1 RAZIONALE DEI TRATTAMENTI

Allo stato attuale delle conoscenze esistono diverse opzioni terapeutiche proponibili ai pazienti, da parte di diversi specialisti, ciascuna caratterizzata da potenziali vantaggi, ma anche da possibili effetti indesiderati.

Pur in presenza di molti studi osservazionali, a volte di ampie dimensioni, la scarsità di studi randomizzati di confronto tra le alternative terapeutiche possibili non consente di basare su robuste evidenze le raccomandazioni sul trattamento per ciascuna delle molteplici situazioni cliniche.

La scelta del trattamento ottimale deve prendere in considerazione almeno i seguenti aspetti:

- lo stadio di malattia secondo TNM
- la classe di rischio di ricorrenza di malattia (ad es. secondo le indicazioni proposte dall'NCCN)
- l'aspettativa di vita stimabile (< o > di 10 anni) e le comorbidità presenti
- le aspettative e le richieste dei pazienti, dopo una adeguata informazione.

5.1.1 OPZIONI TERAPEUTICHE DI PRIMA LINEA

Le possibilità terapeutiche per il carcinoma prostatico sono fondamentalmente:

- la sorveglianza attiva e la vigile attesa
- la prostatectomia radicale
- la radioterapia esterna (EBRT) o intraprostatica (brachiterapia)
- l'ormonoterapia (deprivazione androgenica).

Esistono scarse prove di buona qualità che consentano una valutazione comparata dell'efficacia e dei rischi tra le diverse alternative sul trattamento iniziale del tumore della prostata, specialmente delle forme riconosciute attraverso lo screening con PSA.

I paragrafi seguenti descrivono il razionale delle principali opzioni terapeutiche e presentano una sintesi delle migliori prove finora pubblicate sull'efficacia e sui rischi dei trattamenti, tratte prevalentemente dalla Linea Guida dell'AUA 2007, dalla recente revisione sistematica della letteratura condotta per l'Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ [Wilt 2008(b)] e dalle Linee Guida pubblicate da AURO e dal NICE nel 2008.

SORVEGLIANZA ATTIVA E VIGILE ATTESA

Poiché la storia naturale del tumore prostatico è solitamente lunga e la maggioranza dei pazienti con una diagnosi precoce presenta una malattia indolente, la decisione sulla scelta del trattamento deve essere valutata, oltre che in base alle caratteristiche del tumore, nel contesto dell'aspettativa di vita e delle comorbidità esistenti. La decisione deve sempre tenere conto delle preferenze del paziente, adeguatamente informato sui vantaggi e le complicanze dei trattamenti disponibili rispetto ai rischi e al tempo della progressione

tumorale. Sulla base di queste considerazioni sono stati proposti e valutati, oltre che approcci terapeutici immediati, anche atteggiamenti attendisti, che tendono a ritardare o ad evitare il trattamento in funzione dell'andamento della malattia [Hardie 2005].

Vengono identificate due strategie attendiste, diverse per obiettivi, modalità e tipologia di pazienti:

- sorveglianza attiva (Active Surveillance)
- vigile attesa (Watchful Waiting)

Sorveglianza attiva (Active Surveillance)

E' una strategia che mira a selezionare e trattare solo i pazienti con neoplasie ad evoluzione aggressiva, che potrebbero beneficiare maggiormente dal trattamento.

E' proponibile a pazienti candidabili a trattamenti radicali, con una malattia a basso rischio di progressione, aspettativa di vita superiore a 10 anni e che adeguatamente informati concordino con un'astensione dal trattamento immediato. Richiede una elevata compliance da parte del paziente, una chiara definizione del protocollo dei controlli da seguire (si veda il capitolo sul follow-up) e una solida organizzazione da parte della struttura che propone al paziente questa strategia, con possibilità di richiamo nel caso il paziente non si presenti alle scadenze previste.

Allo stato attuale delle conoscenze non è possibile identificare con sufficiente certezza pazienti con malattia indolente rispetto a quelli con malattia aggressiva, per i quali è consigliabile un trattamento tempestivo [Klotz 2005 (a-b); Klotz 2006]. La decisione di intraprendere un programma di sorveglianza attiva deve tener presente lo stato di malattia, lo stato di salute generale e la compliance del paziente al follow-up. I pazienti con una diagnosi precoce a basso rischio sulla base del grado del tumore, del PSA alla diagnosi, del PSA doubling time o PSA density e del numero di prelievi biotici positivi rappresentano una categoria che potrebbe beneficiare di un programma di sorveglianza attiva [NICE 2008; AURO 2008; NCCN 2008; AUA 2007; Jani 2003; Klotz 2005 (a-b); Klotz 2006; Dall'Era 2008]. In caso di riscontro di segni di evoluzione/progressione di malattia è proponibile iniziare un trattamento radicale. I tempi e le modalità proposte per il follow-up di questi pazienti sono descritti nello specifico capitolo.

Nello studio svedese di confronto randomizzato tra intervento chirurgico e sorveglianza attiva [Bill-Axelsson 2005; Bill-Axelsson 2008] (vedi anche rationale della chirurgia) il vantaggio di sopravvivenza globale del trattamento chirurgico, non significativo su un periodo di 12 anni di follow-up, è stato osservato in una popolazione a rischio intermedio-elevato, di cui solo il 5% aveva avuto una diagnosi sulla base di uno screening PSA, e solo nei pazienti con età inferiore a 65 anni.

Un precedente RCT non aveva trovato differenze statisticamente significative tra prostatectomia radicale e sorveglianza attiva, ma la potenza statistica di questo studio era molto limitata per il ridotto numero di pazienti randomizzati [Iversen 1995].

Vigile attesa (Watchful Waiting)

E' una strategia che mira ad iniziare trattamenti non aggressivi solo quando i pazienti diventano sintomatici.

E' proponibile a pazienti con un'aspettativa di vita inferiore a 10 anni che non desiderino, o non possano, essere sottoposti a trattamenti radicali, ma che adeguatamente informati, preferiscano affrontare la scelta del trattamento, di solito ormonale, solo nel caso la malattia diventi sintomatica.

Il termine indica l'osservazione del paziente fino allo sviluppo di sintomi. La probabilità di morire per tumore alla prostata in funzione del grado di malattia, attraverso una analisi dei rischi competitivi, in una popolazione di uomini con malattia localizzata e trattamento conservativo, ha dimostrato un rischio basso o moderato a 15 anni per i pazienti con Gleason score inferiore o uguale a 6. [Albertsen 1998] La vigile attesa sembra maggiormente appropriata, quindi, per uomini sopra i 70 - 75 anni che hanno una bassa probabilità di malattia aggressiva e/o con sostanziali comorbidità che possono gravemente limitare l'aspettativa di vita (inferiore a 10 anni). La finalità è di posticipare l'inizio dei trattamenti solo alla eventuale comparsa di sintomi di progressione della malattia.

CHIRURGIA

Al momento ci sono due studi randomizzati e controllati di piccole dimensioni che confrontano la chirurgia radicale con la radioterapia in soggetti con malattia localizzata [Paulson 1982] o localmente avanzata [Akakura 2006]. I risultati di questi trials, che suggeriscono un'efficacia superiore della chirurgia, sono di scarsa utilità, sia per i loro limiti metodologici, sia per l'impiego di trattamenti in parte superati e per l'uso di terapie ormonali in tutti i soggetti.

Altri due studi randomizzati hanno confrontato pazienti sottoposti a chirurgia radicale verso la sola osservazione [Iversen 1995; Bill-Axelsson 2008] (cfr anche paragrafo sulla sorveglianza attiva).

Lo studio di Iversen non aveva trovato differenze statisticamente significative tra prostatectomia radicale e sorveglianza attiva, ma la potenza statistica di questo studio era molto limitata per il ridotto numero di pazienti randomizzati [Iversen 1995]. Lo studio randomizzato e controllato di Bill-Axelsson [2008] su 695 pazienti, giunti all'attenzione del clinico per lo più per la presenza di sintomi, indica un vantaggio dell'intervento chirurgico che, rispetto alla vigile attesa, ridurrebbe il rischio di recidiva locale, di metastasi e la mortalità tumore-specifica. La sopravvivenza complessiva a 12 anni risulta superiore nel braccio trattato chirurgicamente (32,7%) rispetto a quello in vigile attesa (39,8%), ma la differenza non è risultata statisticamente significativa. Il beneficio sarebbe evidente solo per i pazienti di età inferiore a 65 anni. Tra gli uomini sottoposti a prostatectomia, quelli con estensione extracapsulare del tumore avevano un rischio 14 volte più alto di morire a causa del tumore, mentre nessuno dei pazienti con Gleason score 2-6 nel pezzo chirurgico era deceduto per tumore della prostata nel corso del follow-up. Non vengono forniti dati su effetti collaterali e differenze in termini di qualità della vita. Bisogna però considerare che la coorte di pazienti inserita in questo studio era un gruppo a rischio intermedio-elevato e solo il 5% aveva avuto una diagnosi sulla base di uno screening PSA. In questa coorte di pazienti, a maggiore rischio rispetto a quelli identificabili da screening, è stato necessario trattare circa 20 casi (Number Needed to Treat, NNT) per prevenire una morte da carcinoma della prostata. In un contesto di screening quale quello attuale in USA, questo NNT potrebbe essere fino a 5 volte più elevata [Klotz 2006; Bill-Axelsson 2008].

Ulteriori studi controllati e randomizzati di comparazione tra la prostatectomia radicale ed altri trattamenti sono attualmente in corso (es. PIVOT, ProTeCT).

Gli studi osservazionali esistenti sono di difficile interpretazione a causa della dubbia confrontabilità dei gruppi per trattamento, della validità degli endpoints valutati, dei tempi di risposta diversi a seguito delle diverse opzioni terapeutiche [Wilt 2008(b)]. Di seguito si sintetizzano alcuni degli studi principali.

Alcuni studi su pazienti selezionati mostrano una sopravvivenza senza progressione di malattia dopo prostatectomia radicale a 15 anni fra l'80 e l'85% [Pound 1999; Zincke 1994]. Questi ottimistici dati vengono ridimensionati in categorie di pazienti meno selezionate, segnalando una sopravvivenza libera da malattia in quote comprese fra il 59 e l'82% a 5 e 10 anni [Amling 2000].

Lo studio osservazionale condotto da Aus [2005] ha esaminato in maniera prospettica la sopravvivenza a 15 anni di 8.887 pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico tra il 1987 ed il 1999. I pazienti sottoposti a prostatectomia avevano una sopravvivenza a 15 anni del 79%, rispetto al 54% dei pazienti trattati con radioterapia. In un ulteriore sottogruppo di soggetti caratterizzato da buoni fattori prognostici (T1-T2, Gradi 1 o 2, NO MO, e massima concentrazione di PSA di 20 ng/ml, 490 soggetti) la sopravvivenza a 10 anni è risultata del 93%, e a 15 anni del 80%, senza differenze tra coloro che avevano subito una prostatectomia radicale o una vigile attesa. Come in tutti gli studi osservazionali di follow-up è necessario considerare quanto il tipo di trattamento sia stato influenzato dalle condizioni cliniche del paziente e quanto i risultati in termini di sopravvivenza si correlino alle possibilità di trattamento disponibile al momento in cui fu posta diagnosi.

In alcune revisioni sistematiche di confronto tra prostatectomia radicale e radioterapia esterna [Nilsson 2004; Fletcher 2005; Wilt 2008(b)] non sono stati identificati RCT di sufficiente interesse, in quanto le tecniche di radioterapia utilizzate risultavano essere superate. In due studi osservazionali condotti su pazienti con malattia localizzata trattati con prostatectomia radicale o radioterapia esterna [Kupelian 2002; Kupelian 2004] vi sono risultati analoghi in termini di ripresa biochimica di malattia tra i due gruppi, purché il trattamento radiante sia eseguito mediante tecniche conformazionali (radioterapia 3D-conformazionale o modulazione di intensità) e che le dosi di radiazioni non siano inferiori a 72 Gy. Questi studi presentano però alcuni bias che suggeriscono cautela nell'interpretazione dei risultati [Zelevsky 2002].

Complicanze della chirurgia

Le complicanze severe e il rischio di mortalità intra- o post-operatoria sono rare. I principali effetti collaterali legati alla prostatectomia radicale sono l'incontinenza urinaria e l'impotenza. A seconda delle casistiche analizzate, della tecnica chirurgica utilizzata e dalle definizioni usate per identificarle, i tassi di complicanze della tecnica chirurgica variano notevolmente.

Secondo il Prostate Cancer Outcomes Study [Stanford 2000] l'incontinenza è un problema per l'8,4% dei soggetti a 18 mesi dalla chirurgia radicale. Uno studio con un follow-up maggiore dimostra che i problemi di incontinenza urinaria sono più frequenti nei soggetti sottoposti a chirurgia radicale (14-16% dopo 5 anni) che in quelli sottoposti a radioterapia (4%) [Potosky 2004].

La disfunzione erettile è un altro effetto collaterale della prostatectomia radicale e si verifica con maggiore frequenza nell'età avanzata. Lo studio di Stanford [2000] riporta che il 42% degli uomini denuncia l'impotenza come un problema moderato o grave dopo due anni dall'intervento (ma si deve considerare che il 18% di quella stessa popolazione aveva problemi precedenti l'intervento); negli uomini di età superiore a 60 anni il problema è più grave. Nello studio di Potosky [2004] la disfunzione erettile risulta pari al 79,3% nei trattati con chirurgia radicale verso il 63,5% nei trattati con radioterapia.

Diversi studi osservazionali hanno analizzato la relazione tra volume di interventi di prostatectomia radicale eseguiti da una struttura o dal singolo chirurgo ed esiti. Da una revisione sistematica di questi studi [Wilt 2008(c)] è emersa una relazione inversa tra numero di interventi eseguiti per anno da una struttura e rischio di mortalità operatoria e di complicanze a breve termine. Il rischio di complicanze a lungo termine è risultato inferiore per i chirurghi con un maggior volume di interventi eseguiti per anno.

L'intervento di prostatectomia radicale è l'unica procedura con intento radicale che possa fornire tutte le informazioni istopatologiche sulla neoplasia prostatica, in quanto con l'asportazione di prostata, vescichette seminali e linfonodi è possibile conoscere con esattezza la reale estensione della neoplasia.

Refertazione anatomopatologica

Il referto dell'anatomopatologo deve contenere tutto quanto possa avere rilevanza clinica o prognostica; i contenuti dettagliati del referto sono riportati in appendice. La refertazione dovrebbe avere una formulazione simile su tutto il territorio regionale, così da aumentare la confrontabilità di pareri diversi e l'informazione al paziente e al medico che lo ha in cura.

Per le metodiche di invio al servizio di anatomia patologica e il trattamento del pezzo operatorio si veda l'appendice 6.

Per una descrizione delle principali tecniche chirurgiche e della frequenza di complicanze associate alla prostatectomia radicale si veda l'appendice 7.

RADIOTERAPIA

Vi sono fondamentalmente due metodiche di trattamento disponibili:

- la RT con fasci esterni o EBRT (con diverse dosi, frazionamenti e tecniche di irradiazione)
- l'inserimento di materiale radioattivo all'interno della ghiandola prostatica o brachiterapia interstiziale.

Al momento non ci sono studi randomizzati e controllati che valutino l'efficacia della ra-

dioterapia rispetto alla sorveglianza attiva e solo due piccoli trials, non informativi, di confronto con la chirurgia [Paulson 1982; Akakura 2006]. Una revisione sistematica di confronto tra prostatectomia radicale e radioterapia esterna [Nilsson 2004] che include 26 studi osservazionali retrospettivi (circa 17.000 pazienti) riporta che per i pazienti a basso rischio vi sono risultati analoghi in termini di ripresa biochimica di malattia tra i due gruppi (con dosi di radiazioni superiori a 72 Gy). Vi sono alcune evidenze che pazienti con malattia a rischio intermedio e alto possano beneficiare di RT a dosi elevate. Nessuna differenza di sopravvivenza è stata però al momento dimostrata.

Alcuni studi randomizzati e diversi studi osservazionali sono disponibili per un confronto tra le diverse metodiche di radioterapia.

Le principali conclusioni della revisione dell'AHRQ, relativamente all'utilizzo della radioterapia per il tumore localizzato sono le seguenti:

- non ci sono studi che dimostrino differenze di sopravvivenza globale o causa specifica tra le varie modalità di radioterapia;
- le esperienze iniziali di ipofrazionamento non hanno dimostrato, al momento, vantaggi di efficacia, anche se alcuni studi suggeriscono un rischio maggiore di tossicità acuta [NICE 2008]. Sarà pertanto necessario attendere il completamento dei diversi studi randomizzati in corso;
- dosi più elevate di quelle convenzionali erogate con tecniche 3-D, intensità modulata (IMRT) o combinazioni di EBRT con brachiterapia, hanno dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva biochimica senza aumentare gli effetti tossici.

Radioterapia con fasci esterni (EBRT)

Le principali metodiche con cui viene erogata la EBRT sono:

- la radioterapia convenzionale (dose totale: ≤ 70 Gy);
- la radioterapia ad alte dosi (dose totale: >70 Gy);
- la radioterapia conformazionale (3-D);
- l'irradiazione mediante modulazione dell'intensità (IMRT);
- radioterapia con uso di particelle pesanti (Proton radiation therapy).

La radioterapia "convenzionale" del carcinoma prostatico, tipicamente erogata con pianificazione bi-dimensionale (2-D) e dose totale ≤ 70 Gy, ha mostrato severi limiti sia di tipo clinico, sia di tipo tecnologico. In alcuni studi randomizzati che utilizzavano dosi ≥ 70 Gy mediante tecniche convenzionali è stata evidenziata una migliore sopravvivenza libera da malattia a fronte di un aumento di tossicità rettale e nessun effetto sulla sopravvivenza globale. [Pollack 2002; Zietman 2005; Dearnaley 2005; Dearnaley 2007; Peeters 2006]. In una analisi effettuata su 1.464 uomini arruolati in quattro trials della RTOG per la malattia localmente avanzata, i trattamenti superiori a 66Gy risultano associati alla riduzione del 29% del rischio relativo di morte rispetto a dosi inferiori. [Valicenti 2000].

L'utilizzo di tecniche di radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT) nel trattamento del tumore alla prostata ha reso possibile il superamento di alcuni problemi legati alla metodica convenzionale a fasci esterni 2D con pianificazione bi-dimensionale.

La 3D-CRT utilizza sofisticati sistemi previsionali computerizzati e sistemi di erogazione per il trattamento rispondente adeguato alle dosi di radiazione stabilite col profilo anatomico del tumore osservato nella sua configurazione tridimensionale. Questo modello di distribuzione di dose a livelli superiori rispetto a quelli normalmente possibili con le tradizionali tecniche di radioterapia, la migliorata precisione nell'identificazione del volume

tumorale e non ultimo la possibilità di incrementare le dosi di irradiazione, potrebbe rendere possibile una maggior percentuale di controllo del tumore ed una contemporanea riduzione della tossicità sia acuta che cronica.

Il valore clinico della 3D-CRT rispetto alla RT convenzionale è stato valutato in una revisione sistematica, che include studi sia randomizzati sia non randomizzati [Morris 2005]. I dati disponibili da trial randomizzati [Dearnaley 1999; Koper 2004; Pollack 2002] non mostrano una differenza nel controllo biochimico, né un aumento del controllo locale o della sopravvivenza, anche a causa del follow-up relativamente breve. La tossicità acuta risulta invece ridotta a parità di dose rispetto alla RT convenzionale, così come la tossicità tardiva a livello gastrointestinale. Non si sono osservati invece benefici sulla tossicità tardiva genitourinaria e sulla funzionalità sessuale.

Una evoluzione della radioterapia conformazionale è l'erogazione dell'irradiazione mediante modulazione dell'intensità del fascio (IMRT).

L'erogazione della dose può essere fatta sia in modo statico (tecniche a "step and shoot") che dinamico (tecnica a "sliding window"). Per gli aspetti tecnici della radioterapia conformazionale 3D si veda l'appendice 8.

Non esistono trial randomizzati di confronto fra 3D-CRT e IMRT. Una revisione [Hummel 2003] valuta i risultati di 6 casistiche retrospettive, ma i risultati non consentono conclusioni sull'efficacia relativa delle due tecniche.

In uno studio retrospettivo osservazionale la IMRT ha presentato buoni risultati in termini di sopravvivenza libera da malattia in pazienti con malattia localizzata (follow-up medio 7 anni) con tassi di sequele gastrointestinali tardive contenuti (ad esempio la proctite attinica cronica con sanguinamento rettale) [Zelevsky 2006].

Mancano però studi randomizzati di confronto con la brachiterapia per stabilire quale dia i migliori risultati [Lindsey 2006].

Brachiterapia

La brachiterapia è una forma di radioterapia nella quale la dose di radiazioni viene somministrata mediante il posizionamento transperineale ecoguidato di semi di materiale radioattivo. La procedura viene eseguita in anestesia spinale ed il paziente viene dimesso dopo un ricovero di 2 giorni. La ripresa delle normali attività sociali-lavorative avviene entro pochi giorni dalla dimissione.

La valutazione dell'efficacia della brachiterapia, come per la radioterapia esterna, è resa difficile dalle differenze di tecnica (sorgenti a basso dose rate (LDR) con semi a perdere o brachiterapia ad alto dose rate (HDR) con sorgenti con alta carica radioattiva), dai criteri di selezione dei pazienti, dall'uso di terapie ormonali neo- ed adiuvanti, dalla mancanza di una stadiazione definitiva post-chirurgica.

Non ci sono trials randomizzati che confrontino l'efficacia della brachiterapia ed altre forme di trattamento. Alcune revisioni sistematiche di studi retrospettivi [Hummel 2003; Doust 2004; Norderhaug 2003; Nilsson 2004] non mostrano una evidenza sufficiente per paragonare la sopravvivenza nei diversi gruppi di trattamento. Per i pazienti a basso rischio la sopravvivenza libera da ripresa biochimica è paragonabile a quella della EBRT e della prostatectomia. La frequenza degli effetti collaterali con la brachiterapia sembra sovrapponibile alle altre tecniche.

In una popolazione di 1831 pazienti sottoposti a brachiterapia con I-125, Zelevsky [2006] riferiscono una sopravvivenza senza progressione biochimica a 8 anni del 93% per quei pazienti con dose al 90% della prostata (D90) maggiore o uguale a 130Gy rispetto al 76% nei pazienti con D90 minore.

Complicanze della radioterapia

Le complicanze della radioterapia esterna variano in rapporto alla tecnica impiegata (3D-CRT vs IMRT), alla dose erogata (entro 70, tra 70 e 75, tra 75 ed 80 e sopra gli 80 Gy) e alla casistica analizzata [Zelevsky 2005].

L'irritabilità vescicale (urgenza del mitto, dolore, aumento della frequenza minzionale) è presente in circa il 5% dei pazienti e l'impotenza nel 40-50% dei pazienti [Hamilton 2001]. La prostatite da radiazioni è riferita fra il 2 e il 39% dei pazienti a seconda delle modalità di trattamento adottate e pare essere una delle probabili spiegazioni del "bouncing del PSA" [Hanlon 2001]. Per quanto riguarda i problemi intestinali, considerando solo i pazienti trattati con 3D-CRT la percentuale di tossicità rettale tardiva è del 7,4% [Rancati 2004] mentre maggiori problemi intestinali si riscontrano nel gruppo trattato con radioterapia convenzionale (27%, di cui 16% tossicità di grado 1, 10% grado 2, 1% grado 3, scala RTOG [Zelevsky 2001]. Da un recente studio osservazionale su pochi casi, semplici accorgimenti nella preparazione del trattamento radiante quali lo svuotamento del retto ed il riempimento della vescica sembrerebbero prevenire alcuni danni da radiazione [Stasi 2006].

Recenti lavori hanno analizzato l'incidenza di secondi tumori dopo radioterapia. Gli organi maggiormente interessati sono la vescica ed il retto. Non esistono dati certi sul rischio di seconde neoplasie dopo radioterapia radicale, tuttavia un ampio studio di popolazione dimostrerebbe un aumentato rischio a 5 anni. (OR=1,63; IC 95% 1,44-1,84 per la vescica e OR=1,60; IC 95% 1,29-1,99 per il retto) [Moon 2006]. Questo dato risente però dei limiti di uno studio di popolazione, in particolare dell'assenza di informazioni sui fattori di rischio individuali. Il rischio di secondi tumori alla vescica sembrerebbe aumentare nei pazienti sottoposti a radioterapia dopo prostatectomia radicale, forse a causa della stretta prossimità del collo vescicale alla loggia prostatica [Chrouser 2005]. La brachiterapia e la IMRT in considerazione dell'alta dose erogata potrebbero incidere sull'insorgenza di seconde neoplasie. E' pertanto consigliabile uno stretto follow-up nei pazienti con un'aspettativa di vita elevata [Goldstraw 2006].

Complicanze immediate della brachiterapia sono i sintomi irritativi ed ostruttivi minzionali; più tardivamente le proctiti con sanguinamenti rettali e fistole rettoprostatiche [Gelblum 2000; Theodorescu 2000] e le disfunzioni erettile. Lo studio di Sharkey [2002] riporta un 15% di impotenza erettile ed un 1% di incontinenza, in soggetti precedentemente sottoposti a TURP, con un follow-up di 3 anni.

Confronto fra effetti collaterali di radioterapia e chirurgia

Talcott [1998] riporta le seguenti differenze fra radioterapia e chirurgia in termini di effetti collaterali:

- I sintomi irritativi urinari appaiono simili a 3 e 12 mesi dagli interventi. L'incontinenza urinaria sembra meno grave nei pazienti trattati con radioterapia.
- Problemi di irritabilità intestinale risultano più frequenti con la radioterapia.
- Le disfunzioni sessuali appaiono meno frequenti con la radioterapia rispetto alla chirurgia a 3 mesi dall'intervento, mentre in seguito si inverte la tendenza, riducendosi la frequenza di problemi segnalata dai pazienti sottoposti a chirurgia ed aumentando per contro la frequenza nei pazienti sottoposti a radioterapia.

Il Prostate Cancer Study Outcomes ha indagato sul lungo periodo l'incidenza di complicanze legate alle diverse tipologie di intervento ed è risultato che

- A due anni dagli interventi, gli uomini sottoposti a chirurgia hanno un rischio doppio di incontinenza urinaria e un rischio maggiore di impotenza. Gli uomini sottoposti a radioterapia hanno più frequentemente problemi rettali e anali.
- A 5 anni dal trattamento la funzione sessuale declina in entrambi i gruppi; i soggetti trattati con chirurgia hanno più problemi urinari, quelli trattati con radioterapia più frequentemente problemi intestinali

La recente Linea Guida pubblicata dalla American Urological Association [AUA 2007] propone grafici di confronto delle frequenze delle diverse tossicità per la brachiterapia, la EBRT e la prostatectomia desunte dalla letteratura.

ORMONOTERAPIA (DEPRIVAZIONE ANDROGENICA)

L'ormonoterapia si basa sulla rimozione e/o il blocco degli effetti degli ormoni che stimolano la crescita delle cellule neoplastiche della prostata. Essa può attuarsi mediante due modalità:

- la soppressione della secrezione di androgeni testicolari, che può essere ottenuta mediante castrazione chirurgica (orchietomia bilaterale) o farmacologica (LH-RH analoghi agonisti, estrogeni)
- l'inibizione dell'azione degli androgeni circolanti a livello dei recettori delle cellule prostatiche (antiandrogeni).

Entrambe le modalità si sono dimostrate efficaci nel controllo della malattia avanzata; tuttavia, ognuno dei metodi di manipolazione ormonale presenta effetti collaterali e potenziali impatti specifici sulla qualità della vita.

Nella malattia **metastatica** a distanza (M1) la soppressione androgenica esclusiva è considerata la terapia di elezione. Ci sono evidenze che la deprivazione androgenica migliori i sintomi e segni obiettivi di malattia in molti uomini. Benché vi sia un modesto incremento della sopravvivenza, la terapia ormonale resta una terapia palliativa e non curativa. [Byar 1988; Seidenfeld 2000; Loblaw 2007].

Comparazione di efficacia

In una revisione sistematica di comparazione delle diverse tecniche che include 24 studi randomizzati con più di 6.600 uomini con malattia metastatica o localmente avanzata, il tasso di sopravvivenza è stato simile negli uomini trattati con orchietomia, LHRH agonisti e estrogeni in monoterapia [Seidenfeld 2000].

Nella stessa revisione sistematica [Seidenfeld 2000], la metanalisi di 13 studi randomizzati ha mostrato uno svantaggio, non significativo, nella sopravvivenza a due anni per il trattamento con antiandrogeni in monoterapia rispetto alla castrazione (chirurgica o farmacologica).

Allo stato attuale la somministrazione continuata di LHRH-A rappresenta lo standard di trattamento. Esistono tuttavia numerose evidenze precliniche e studi di fase II che valutano la deprivazione androgenica intermittente (IAD). Da questi studi emergerebbe che la IAD presenta caratteristiche di fattibilità e alcuni benefici in termini di qualità di vita e controllo locale. Alcuni importanti studi randomizzati e controllati sono attualmente in corso ed i primi risultati di studi presentati al convegno ASCO 2007 non mostrano differenze significative in termini di sopravvivenza tra il gruppo in ormonoterapia continuativa rispetto alla intermittente [Miller 2007; Calais Da Silva 2009].

Una revisione sistematica [Wilt 2006] ha valutato in pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica asintomatica l'efficacia e gli eventi avversi di una ormonoterapia primaria precoce rispetto alla soppressione androgenica ritardata alla comparsa dei sintomi. I risultati disponibili (2.167 pazienti) suggeriscono che la terapia precoce riduca la progressione di malattia e le sue complicanze, benché questo dato sia limitato dalla eterogeneità degli studi inclusi. Vi sarebbe anche un piccolo ma significativo miglioramento nella sopravvivenza a 10 anni, a fronte di maggiori costi ed effetti collaterali.

In una revisione sistematica [Schmitt 2000] il blocco androgenico totale ottenibile me-

dante LHRH-A + antiandrogeni rispetto alla deprivazione androgenica (chirurgica o farmacologica) in pazienti con malattia avanzata ha consentito di ottenere solo un modesto impatto favorevole sulla sopravvivenza globale e specifica a 5 anni e sulla sopravvivenza libera da progressione, ma è associato con un aumento di eventi avversi correlati al trattamento e una ridotta qualità della vita.

Effetti avversi dell'ormonoterapia

Gli effetti collaterali legati alla soppressione androgenica mediante castrazione (chirurgica o farmacologica) comprendono: perdita della libido, perdita di potenza, vampate di calore (hot flash, 50-80% dei pazienti), ginecomastia e mastodinia (10-20% dei pazienti), osteoporosi riduzione della massa muscolare, anemia, incremento ponderale per incremento della massa adiposa, depressione tono umore, declino cognitivo. Vi sono inoltre effetti collaterali propri delle singole modalità.

L'**orchietomia** bilaterale sottocapsulare (BSO) con **risparmio degli epididimi ed epididimoplastica** [Issa 2005], è stata recentemente proposta come una metodica semplice e sicura che può essere efficacemente eseguita in regime ambulatoriale con la sola anestesia locale. La procedura offre al paziente il vantaggio di una soluzione in tempo unico senza la necessità di multiple iniezioni durante il periodo di trattamento, e non comporta alterazioni dell'immagine corporea del paziente. Lo svantaggio della metodica è che si tratta di una procedura irreversibile.

La monoterapia con **LHRH-analoghi**, disponibili in formulazioni depot da somministrarsi ogni mese o a cadenza trimestrale, è in grado di bloccare la sintesi degli androgeni mediante una sorta di ipofisectomia biochimica selettiva a livello delle cellule ipofisarie deputate alla sintesi delle gonadotropine. Gli LHRH analoghi possono causare "flare phenomenon" all'inizio della terapia, per transitoria sovrastimolazione dei recettori nei primi giorni di terapia, con esacerbazione dei sintomi e casi riportati di morte improvvisa. Esso può essere evitato con pretrattamento di antiandrogeni (blocco recettori) prima o concomitante con inizio LHRH [Schellhammer 1997]. Raramente sono stati segnalati casi di insufficienza ipofisaria e renale.

Il trattamento con **estrogeni** costituisce la modalità terapeutica medica meno costosa ma presenta effetti collaterali sfavorevoli che ne limitano grandemente l'impiego. Gli estrogeni, infatti, inducono una diatesi tromboembolica e possono favorire l'insorgenza di malattie cardiovascolari o peggiorare patologie cardiovascolari già presenti (infarto miocardico acuto, insufficienza cardiaca, ictus, trombosi venosa profonda, embolia polmonare).

Diversi trial hanno dimostrato che la perdita della funzione sessuale è meno marcata per gli antiandrogeni in monoterapia rispetto alla soppressione androgenica [NICE 2008]. Gli effetti collaterali legati all'uso di farmaci antiandrogeni non steroidei includono ginecomastia (49-66%), mastodinia (40-72%), 'hot flashes' (9-13%), oltre ad effetti specifici dei singoli farmaci.

Gli **antiandrogeni** bloccano perifericamente l'azione degli androgeni dando luogo ad un aumento di testosterone circolante mediante feed-back positivo ipotalamo-ipofisario. Questa peculiarità del meccanismo di azione richiede una particolare compliance da parte del paziente in quanto vi è il rischio di stimolazioni della crescita tumorale in caso di sospensione per dimenticanza. Ciò rende tali farmaci scarsamente utilizzabili in una popolazione di pazienti anziani. La flutamida è associata a casi di diarrea, epatotossicità, nausea e ginecomastia; sono stati segnalati casi di difficoltà all'adattamento alla visione notturna e fibrosi polmonare causati dalla nilutamida. La bicalutamida può dare ginecomastia e cardiotossicità, ma è un farmaco che permette di conservare la potenza sessuale. L'impiego sequenziale può essere una possibile alternativa per i pazienti giovani che vogliono ritardare la comparsa di questo effetto [Kasimis 2000].

Recentemente, diversi studi hanno evidenziato che l'uso di lungo periodo della terapia ormonale (esclusiva o meno) è associato ad un aumentato rischio di eventi avversi quali fratture, diabete, malattie coronariche, infarto, e morte cardiaca improvvisa, oltre ad effetti avversi sulla qualità di vita [Shahinian 2005; Kapoor 2005; Makhsida 2005; Smith 2002; Keating 2006; D'Amico 2007; Isbarn 2008]. Nello studio osservazionale di Keating [2006] su una casistica di 73.196 assistiti di età superiore ai 65 anni con tumore ad estensione locoregionale, si è osservato un aumentato rischio nella popolazione trattata con terapia ormonale di diabete (hazard ratio – HR 1,44), cardiovasculopatie (HR 1,16), infarto del

miocardio (HR 1,11), morte cardiaca improvvisa (HR 1,16) rispetto ai soggetti non trattati, mentre gli uomini sottoposti ad orchietomia mostrano soltanto un aumentato rischio di sviluppare il diabete (HR 1,34) [Keating 2006]. Per i pazienti asintomatici che presentano fattori di rischio cardiovascolare o diabete, l'utilizzo di terapia ormonale dovrebbe essere valutato con molta cautela, valutando con attenzione il bilancio tra rischi e benefici.

Attualmente esistono consistenti evidenze da studi randomizzati [NICE 2008] che la somministrazione di difosfonati migliora la densità minerale ossea (+5% rispetto al placebo) nei soggetti trattati con terapia ormonale. Tuttavia non vi sono prove che ciò possa ridurre il rischio di fratture sintomatiche [NICE 2008].

Le attuali evidenze sono insufficienti per raccomandare l'uso routinario dei difosfonati per la prevenzione dell'osteoporosi indotta da terapia ormonale in pazienti con carcinoma della prostata. Anche in relazione agli effetti avversi associati all'uso dei difosfonati, in particolare di quelli somministrati per via endovenosa, è opportuna una valutazione individuale del rischio di fratture osteoporotiche mediante appropriato monitoraggio radiologico e misurazione della densità ossea ed un eventuale trattamento in accordo alle raccomandazioni di Linee Guida validate.

La terapia ormonale esclusiva di prima linea è raramente indicata nei pazienti con tumore della prostata **localizzato**. In un recente studio di coorte condotto su 19.271 uomini di età superiore ai 65 anni che non avevano ricevuto un trattamento radicale (prostatectomia o radioterapia) per il carcinoma della prostata in stadio T1-T2, il trattamento con terapia ormonale esclusiva è risultato associato ad una minore sopravvivenza tumore-specifica a 10 anni rispetto al trattamento conservativo (80,1% vs 82,6%, HR=1,17; IC 95% 1,03-1,33), mentre non vi erano differenze nella sopravvivenza globale a 10 anni (30,2% vs 30,3%). Un beneficio nella sopravvivenza tumore-specifica, ma non nella sopravvivenza globale, si è evidenziato solo nel sottogruppo di pazienti con tumore scarsamente differenziato [Lu-Yao 2008]. Questi risultati sono coerenti con quelli di altri studi che suggeriscono un potenziale beneficio della terapia ormonale esclusiva solo in sottogruppi ad alto rischio o con tumore localmente avanzato [Iversen 2004; Studer 2006; Studer 2008; Schröder 2004]. Il Prostate Cancer Outcomes Study [Potosky 2001; Potosky 2002] ha dimostrato che il carico di effetti collaterali è sensibilmente più elevato nei pazienti con tumori localizzati trattati con ablazione androgenica rispetto ai soggetti in vigile attesa; la soddisfazione del paziente è risultata maggiore nei soggetti trattati con ablazione androgenica, ma questo dato non tiene conto dei valori e delle attese dei singoli pazienti.

L'utilizzo della terapia ormonale esclusiva in pazienti con tumore della prostata **localizzato** dovrebbe dunque essere valutato nel contesto di un gruppo multidisciplinare [INT 2006] e potrebbe essere indicato solo per il trattamento sintomatico palliativo di tumori estesi o scarsamente differenziati in pazienti la cui speranza di vita è troppo breve per beneficiare di trattamenti radicali con intento curativo. Nella scelta di questo trattamento è necessario prendere in considerazione gli effetti avversi della terapia ormonale alla luce delle comorbidità del paziente (AUA 2007).

ALTRE TECNICHE

Le cosiddette metodiche alternative mini-invasive sono trattamenti che ottengono la necrosi coagulativa completa/parziale del tessuto prostatico in una singola seduta. Si tratta di interventi sperimentali la cui efficacia non è completamente dimostrata; vengono riportate nel documento per migliorare la completezza degli argomenti trattati. L'applicazione di queste metodiche deve essere pertanto considerata in casi selezionati, alla luce della volontà del paziente: la ricerca in tal senso dovrebbe essere stimolata ed i pazienti tratta-

ti in un contesto sperimentale. Concordano con questa posizione il Comité d'Evaluation e de Diffusion des Innovations Technologiques (CEDIT 2004), le LG dell'EAU del 2007 e la LG NICE del 2008.

HIFU (High Intensity Focused Ultrasound)

Lo scopo dell'HIFU è di riscaldare i tessuti a temperature superiori a 65°C distruggendoli mediante una necrosi coagulativa. Il trattamento viene effettuato in anestesia spinale dopo l'inserimento di un catetere sovrapubico o un catetere vescicale, talora preceduto dalla resezione transuretrale (TURP) di tessuto adenomatoso della prostata nei casi in cui il volume prostatico sia superiore ai 40 grammi. Nei casi con volume prostatico borderline una riduzione di volume di circa il 10-15% può essere ottenuta con una terapia ormonale neoadiuvante. Nonostante le elevate temperature la parete rettale viene raffreddata ed in tal modo preservata da danni termici grazie alla circolazione continua di un liquido refrigerante a 5°C posto in uno speciale palloncino intorno all'applicatore. La letteratura internazionale sembra suggerire prudenza: la procedura può essere adottata purché i pazienti siano edotti sulle lacune esistenti nella ricerca, soprattutto in studi di follow-up di una certa consistenza. Dopo adeguate prove di efficacia, tali trattamenti potrebbero essere utili in un subset di pazienti che già hanno eseguito radioterapia ed in cui è dimostrata una ripresa evolutiva locale che si ritiene utile trattare.

Crioterapia

L'ablazione crio-chirurgica della prostata è una modalità terapeutica che provoca la necrosi delle cellule prostatiche per applicazione diretta di basse temperature. Il trattamento avviene in anestesia generale o spinale previa applicazione di un catetere sovrapubico e di un sistema di riscaldamento uretrale. Seppure i risultati siano ancora preliminari questa nuova metodica pare essere efficace e gravata da bassa morbilità.

In parecchi studi il tasso di biopsie positive dopo crio-chirurgia è compreso fra il 5-17% [Onik 1993; Coogan 1995] e questi valori aumentano con l'aumento del periodo di osservazione fino al 24-27% a due anni [Cohen 1996; Miller 1994]. I pazienti con biopsia post-intervento positiva devono essere sottoposti a terapie alternative. In alcune serie di casi trattati per la ripresa locale di malattia dopo radioterapia [Izawa 2002; Pisters 2003; De La Taille 2000] si osserva come i pazienti con fattori prognostici peggiori sembrano non giovare del trattamento.

5.1.2 TRATTAMENTI ADIUVANTI

Radioterapia post-operatoria

Dopo prostatectomia radicale, in presenza di una diffusione extracapsulare del tumore è stato proposto l'utilizzo di una radioterapia nell'immediato post-operatorio.

La maggior parte dei dati desunti dalla letteratura si riferisce a studi retrospettivi difficilmente confrontabili per tipologia di pazienti, stadio di malattia, fattori di rischio, ecc. [es. Anscher 1995; Wiegel 1995; Syndikus 1996; Petrovich 1998; Choo 2002; Vargas 2005]. A fine 2008 risultano pubblicati solo due studi prospettici randomizzati; un terzo RCT è disponibile sotto forma di abstract.

Il Trial randomizzato di radioterapia adiuvante verso osservazione SWOG 8794 [Thompson 2006; Swanson 2007], in pazienti con stadio patologico T3 o margini positivi ha evidenziato come l'aggiunta di irradiazione esterna nell'immediato post-operatorio migliori significativamente la sopravvivenza libera da ricaduta biochimica a 10 anni (64% vs 35%), così come il rischio di recidiva locale, rispetto al trattamento differito. Lo studio non ha però dimostrato un significativo beneficio sulla sopravvivenza libera da metastasi (end-point primario) né sulla sopravvivenza globale a 10 anni. La frequenza di eventi avversi era significativamente superiore nel braccio trattato con radioterapia adiuvante rispetto al gruppo trattato con terapia standard.

Il Trial randomizzato di radioterapia dopo prostatectomia radicale EORTC 22911 [Bolla 2005] ha fornito dati sovrapponibili (miglioramento della sopravvivenza libera da ricaduta biochimica: 74% vs 52% e del controllo locale a 5 anni). Gli eventi avversi tardivi di grado

2 o 3 erano significativamente più frequenti nel braccio in trattamento adiuvante, mentre la frequenza di tossicità severa (di grado 3 o superiore) a 5 anni era del 4,2% nel braccio in adiuvante e del 2,6% nel gruppo in trattamento standard ($p=0,076$). Lo studio non ha evidenziato un beneficio della radioterapia adiuvante sulla sopravvivenza globale, ma il follow-up era di durata molto breve (5 anni).

Anche nello studio ARO 96-02, pubblicato solo in forma di abstract [Wiegel 2005 ASCO] il controllo biochimico risulterebbe essere migliore nel braccio sottoposto a radioterapia adiuvante rispetto al braccio osservazionale (81% vs 60% $p<0,0001$), mentre non vengono forniti dati sulla sopravvivenza nei 4 anni di follow-up.

Negli studi EORTC 22911 e SWOG 8794 sopracitati, la frequenza di comparsa di metastasi a distanza è risultata estremamente bassa, anche nei gruppi in trattamento standard (16% a 10 anni nello studio SWOG).

In soggetti con interessamento delle vescicole seminali (pT3b) il vantaggio della radioterapia adiuvante risulta ridotto rispetto ai soggetti con invasione periprostatica, indipendentemente dai margini chirurgici [Bolla 2005]. Per questi soggetti così come per quelli con margini positivi e GS>8 il rischio di ripresa di malattia a distanza risulta molto alto.

La recente LG del CCO sulla Adjuvant Radiotherapy Following Radical Prostatectomy for Pathologic T3 or Margin-Positive Prostate Cancer ha condotto una metanalisi basata su questi 3 RCT, stimando a favore del trattamento una netta riduzione del rischio di recidiva biochimica, con un HR di 0,47 (0,40–0,56; $p<0,00001$) e di recidive loco regionali, ma non una migliore sopravvivenza (HR=0,91; 0,67–1,22; $p=0,52$).

In conclusione, la RT postoperatoria in pazienti con T3 patologico o con margini chirurgici positivi riduce significativamente il rischio di recidiva biochimica o locoregionale rispetto all'osservazione e prolunga il tempo per l'inizio dell'ormonoterapia. I dati attualmente disponibili non dimostrano invece un beneficio della RT sulla sopravvivenza e non consentono di stabilire se sia preferibile un trattamento immediato o al momento del fallimento biochimico [Jani 2005; Swanson 2007; Van der Kwast 2007; Parker 2008].

Nella radioterapia post-operatoria adiuvante (PSA azzerato dopo prostatectomia, presenza di fattori di rischio) la dose totale minima suggerita è di 66 Gy, somministrata sul letto operatorio generalmente entro 6 mesi dalla chirurgia. Tuttavia se la malattia residua è consistente, ad esempio margini positivi multipli, è consigliato un sovradosaggio per una dose totale ≥ 70 Gy sempre mediante l'utilizzo di tecniche conformazionali. La presenza di linfonodi positivi alla linfoadenectomia, costituendo un altro fattore fortemente significativo di rischio di fallimento clinico-biochimico (essenzialmente a distanza), non può implicare, allo stato attuale di conoscenza, una indicazione sicura alla RT post-operatoria, anche se rimane possibile l'opzione di una combinazione di radioterapia pelvica e ormonoterapia adiuvante [Johnstone 2007].

Ormonoterapia in associazione a trattamenti con intento radicale

La terapia ormonale (OT) nel carcinoma prostatico è stata usata come neoadiuvante per ridurre il volume della ghiandola prima della chirurgia o radioterapia, concomitante alla radioterapia o adiuvante alle diverse terapie. Nella revisione sistematica [Kumar 2006] comprendente 21 studi randomizzati che valutava l'efficacia delle diverse associazioni della OT con i trattamenti radicali, la modalità neoadiuvante in associazione alla RT si è dimostrata efficace a 5 anni nel migliorare la sopravvivenza libera da malattia e da ripresa biochimica nei pazienti con malattia localizzata ad alto rischio e localmente avanzata. In uno studio, la sopravvivenza globale a 8 anni era migliore, ma non in maniera statisticamente significativa, nel gruppo in trattamento neoadiuvante (53% vs 44%, $p=0,10$). Viceversa, non si è evidenziato nessun significativo miglioramento nella sopravvivenza globale né in quella libera da malattia per l'ormonoterapia neoadiuvante alla chirurgia, a fronte di un significativo incremento degli effetti collaterali dovuti al trattamento.

Nella medesima revisione [Kumar 2006], l'aggiunta di terapia ormonale adiuvante alla RT ha dimostrato un miglioramento di sopravvivenza globale e libera da malattia a 5 e 10 anni, soprattutto in soggetti con neoplasie di alto grado. La maggior parte degli studi inclusi valutava l'utilizzo di goserelina per almeno 3 anni, ma uno studio ha utilizzato la bicalutamide con risultati comparabili [Tyrrell 2005].

Nella stessa revisione sistematica [Kumar 2006], l'OT adiuvante in associazione alla prostatectomia radicale migliora la sopravvivenza libera da malattia ma non risulta invece efficace nel ridurre in modo significativo la mortalità a 5 anni; in uno dei due studi inclusi nella metanalisi [Wirth 2004], la sopravvivenza a 10 anni era significativamente inferiore nel gruppo in trattamento ormonale adiuvante rispetto alla sola chirurgia. Un recente studio di piccole dimensioni (98 pazienti) ha osservato un miglioramento della sopravvivenza per il trattamento adiuvante [Messing 1999, 2006]. In questo studio la frequenza di eventi avversi era significativamente maggiore nel gruppo in trattamento adiuvante; nello studio di Wirth [2004], il numero di pazienti che sospendevano la terapia a causa di effetti avversi del trattamento era circa doppia nel gruppo sottoposto a terapia ormonale adiuvante.

Gli Studi RTOG (85-31, 86-10, 92-02 e 94-13) ed EORTC 22863 fanno concludere che una ormonoterapia neoadiuvante (>2 mesi) e concomitante alla radioterapia è considerata vantaggiosa in termini di sopravvivenza libera da ricaduta biochimica, nei pazienti a rischio intermedio, mentre va associata una ormonoterapia adiuvante "long term" (almeno 2 anni), nei pazienti ad alto rischio.

La terapia ormonale presenta però frequenti e talvolta importanti effetti collaterali sia acuti che a lungo termine (sintomi vasomotori, impotenza, rischi di osteoporosi, diabete, obesità, sindrome metabolica, anemia, astenia, turbe cognitive, si veda anche paragrafo sul razionale dell'ormonoterapia), oltre a presentare dei costi economici. Quindi la scelta di utilizzare l'ormonoterapia in pazienti liberi da malattia dopo trattamento locoregionale necessita di una attenta valutazione da parte del medico e del paziente.

Un recente trial randomizzato (SPCG-7/SFUO-3), condotto nei paesi scandinavi su 875 pazienti con carcinoma della prostata localmente avanzato (senza coinvolgimento linfonodale), ha dimostrato che un trattamento ormonale associato alla radioterapia conformazionale 3D (con dosi di almeno 70 Gy) è superiore alla sola ormono-terapia nel migliorare la sopravvivenza causa specifica (RR=0,44; IC 95% 0,30-0,66) e la sopravvivenza globale (RR=0,68; IC 95% 0,52-0,89), con una riduzione assoluta del rischio di morte per qualunque causa a 10 anni del 9,8%, e con effetti collaterali accettabili [Widmark 2009; Fransson 2009].

5.1.3 TRATTAMENTI SUCCESSIVI

Trattamenti per la malattia in progressione all'ormonoterapia

Nonostante l'efficacia a medio e lungo termine della deprivazione androgenica, virtualmente tutti i pazienti sono destinati ad andare incontro a progressione di malattia. La malattia in progressione all'ormonoterapia può essere definita malattia androgeno indipendente (AIPC, "Androgen Independent Prostate Cancer"), o come "Castrate resistance", intendendo con questi termini una malattia resistente all'androgeno deprivazione ma ancora responsiva ad altre manipolazioni ormonali, o malattia ormonorefrattaria (HRPC, "Hormone Refractory Prostate Cancer"), sottintendendo una malattia refrattaria a qualsiasi manipolazione ormonale.

Il limite di questa nomenclatura sta nel fatto che da un lato l'ormonoterapia di II linea viene solitamente prescritta a pazienti con malattia relativamente indolente, mentre pazienti con malattia metastatica estesa e sintomatica in progressione all'androgeno deprivazione vengono avviati immediatamente alla chemioterapia, dall'altro vi è la convinzione diffusa che non esistano tumori completamente ormonorefrattari, prova ne è che l'androgeno deprivazione nella pratica clinica quotidiana non viene sospesa in presenza di malattia refrattaria a tutte le manipolazioni ormonali, pur se non esistono in letteratura prove convincenti a favore di questa procedura [Hussain 1994]. Risultati promettenti da studi di fase I e II sono stati recentemente presentati al meeting dell'American Society of Clinical Oncology del 2008 in pazienti ormonorefrattari trattati con Abiraterone. Attualmente sono in corso studi randomizzati di conferma di questi risultati.

La definizione di carcinoma prostatico ormono-refrattario è oggetto di discussione. Sono criteri accettati per riconoscere la progressione di malattia incrementi dei livelli circolanti di PSA superiori al 50% rispetto ai valori minimi raggiunti durante ormonoterapia (ottenuti in 2 successive valutazioni a distanza di almeno 2 settimane l'una dall'altra) e/o la progressione della malattia misurabile, indipendentemente dalle variazioni del PSA [INT 2006].

Ormonoterapia di II linea

I meccanismi che stanno alla base della progressione del carcinoma prostatico al trattamento ormonale consistono nell'amplificazione e mutazione del recettore per gli androgeni piuttosto che la perdita del recettore stesso [Small 2006]. La persistenza del recettore per gli androgeni supporta la potenziale responsività di questa malattia a trattamenti ormonali di II linea rappresentati da: 1) l'aggiunta di antiandrogeni in caso di monoterapia con LHRH-A o la sospensione di antiandrogeni in caso di blocco androgenico totale (antiandrogen withdrawal), 2) la soppressione degli androgeni di produzione surrenalica, 3) il trattamento con estrogeni, 4) il trattamento con corticosteroidi.

Complessivamente questi trattamenti hanno un'efficacia modesta e inversamente proporzionale all'estensione e all'aggressività della malattia; il loro utilizzo dovrebbe essere valutato nel contesto di un gruppo multidisciplinare.

Candidati all'ormonoterapia di seconda linea sono pazienti con malattia limitata e/o a decorso indolente, per esempio pazienti con incremento del PSA come unico segno di ripresa evolutiva di malattia o pazienti con malattia metastatica limitata. La Linea Guida dell'AIOM [2006] indica la sola Osservazione come opzione per i pazienti con carcinoma ormono-refrattario se asintomatici in sola progressione biochimica.

Un paziente responsivo ad un trattamento ormonale di II linea è potenzialmente responsivo ad una ulteriore manipolazione ormonale di III linea.

Chemioterapia

Gli studi TAX-327 [Tannock 2004] e SWOG 99-16 [Petrylak 2004] hanno dimostrato un vantaggio nell'impiego di docetaxel ogni 3 settimane associato a prednisone o estramustina rispetto a mitoxantrone e prednisone in termini di sopravvivenza, (HR=0,80; IC 95% 0,67-0,97 con estramustina e HR=0,76; IC 95% 0,62-0,94 in associazione al prednisone) e controllo dei sintomi nel HRPC metastatico. Il vantaggio di sopravvivenza è di circa due mesi e si è mantenuto nell'analisi per sottogruppi relativi ad età, presenza di sintomi e performance status [Collins 2007].

Lo studio TAX-327 ha valutato l'efficacia di 2 modalità di somministrazione del docetaxel (settimanale e trisettimanale). A differenza della somministrazione trisettimanale, la somministrazione settimanale non ha mostrato maggiore efficacia dell'associazione mitoxantrone e prednisone. Pertanto docetaxel trisettimanale è da considerarsi lo standard di riferimento.

La chemioterapia con docetaxel alla dose raccomandata di 75 mg/m² ogni 3 settimane è tuttavia gravata da notevoli effetti collaterali, particolarmente temibili in un paziente anziano. Neutropenia di grado 3-4 è descritta nel 32% dei soggetti trattati. Recenti studi randomizzati hanno evidenziato come il docetaxel settimanale sia meno mielotossico, a fronte però di un aumento della iperlacrimazione e della tossicità cutanea e delle unghie [Engels 2005]. La somministrazione di docetaxel settimanale potrebbe quindi essere vantaggiosa in pazienti anziani con basso performance status, comorbidità e scarse riserve ematologiche.

I pazienti candidabili alla chemioterapia nella pratica clinica sono pazienti con un buon performance status e malattia androgeno indipendente o ormonorefrattaria metastatica diffusa e sintomatica. La somministrazione di chemioterapia in pazienti con malattia metastatica limitata e asintomatica in progressione a manipolazioni ormonali di II linea deve essere valutata caso per caso. Non vi sono dati di efficacia della chemioterapia in pazienti non metastatici che presentano l'incremento del PSA come unico segno di malattia ormono-refrattaria. In questi pazienti la chemioterapia non deve essere somministrata salvo situazioni particolari di rischio elevato in pazienti giovani e adeguatamente informati, che dovrebbero essere valutati nel contesto di un gruppo multidisciplinare.

L'uso della chemioterapia in fasi più precoci della malattia non è al momento raccomandabile, in assenza dei risultati dei trials in corso (CALGB 90203; SWOG 9921; RTOG 0521). Uno di questi trial (SWOG 9921) valutava l'uso adiuvante della associazione ormonoterapia+mitoxantrone vs sola ormonoterapia in pazienti con tumore ad alto rischio (es. Gleason \geq 8; stadio pT3b o pT4 o N+; PSA preoperatorio $>$ 10 e Gleason \geq 7) e precedentemente trattati con chirurgia. Il trial ha interrotto anticipatamente il reclutamento dopo il rilievo di tre casi di leucemia mieloide acuta nel braccio trattato con ormonoterapia+mitoxantrone, un'incidenza particolarmente elevata nel contesto della lunga sopravvivenza del gruppo di pazienti in studio [Flaig 2008].

In tutti i pazienti con malattia ormonorefrattaria randomizzati nei trial con docetaxel veniva mantenuta l'androgeno soppressione. Va ricordato che questa pratica si basa su evidenze molto deboli [Taylor 1993; Hussain 1994] e la valutazione della sua reale efficacia necessita di uno studio prospettico. In assenza di ulteriori dati tuttavia il mantenimento dell'androgeno deprivazione va consigliata.

Una metanalisi condotta su 605 pazienti inclusi in 5 trials [Fizazi 2007] ha osservato che l'aggiunta di estramustina alla chemioterapia in pazienti con malattia metastatica ormonorefrattaria aumenta il tempo alla progressione del PSA (HR=0,74; IC 95% 0,58-0,94) e la sopravvivenza complessiva (HR=0,77; IC 95% 0,63-0,93; 22,2% vs 25,7% a due

anni) rispetto alla chemioterapia senza estramustina. Tuttavia, gli eventi tromboembolici di grado 3 o 4 sono risultati significativamente più frequenti nei pazienti in trattamento combinato (12/271, 4%) rispetto al braccio in solo trattamento con chemioterapia (1/275, 0,4%).

Un recente RCT ha confrontato un trattamento con Docetaxel trisettimanale (D) verso l'associazione Docetaxel + Estramustina (DE) in pazienti con tumore metastatico ormonorefrattario [Machiels 2008]. Il confronto ha fornito risultati sovrapponibili tra i due regimi in termini di efficacia, ma una maggior tossicità per la combinazione DE, concludendo che l'aggiunta di Estramustina al Docetaxel non offre alcun vantaggio ed è associata ad una maggiore tossicità.

Altri trattamenti chemioterapici (ad esempio il satraplatino) sono attualmente allo studio come opzione terapeutica in pazienti non più responsivi al docetaxel, con risultati preliminari promettenti [Sternberg ASCO 2007; Petrylak ASCO 2007; Sartor 2008].

Radioterapia di salvataggio dopo prostatectomia radicale

Le problematiche relative alla definizione di ripresa biochimica di malattia sono discusse nel capitolo Follow-up.

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 a dosi adeguate (>64 Gy) può determinare un controllo di malattia a lungo termine approssimativamente nel 50% degli uomini con un aumento del PSA dopo prostatectomia e senza evidenza clinica di diffusione metastatica [Stephenson 2004(b); Ward 2004]. I migliori candidati al trattamento di salvataggio sono quelli con persistenza locale di malattia oppure margini chirurgici positivi, Gleason score < 7 e nessuna evidenza di linfonodi positivi al momento della chirurgia, con intervallo libero da ripresa di malattia dopo chirurgia di almeno 1 anno e un livello di PSA inferiore ad 1,5 ng/ml. [Hayes 2005]. La presenza di recidiva locale richiede un dosaggio superiore a 70 Gy e quindi la necessità di tecniche conformazionali.

Il trattamento di salvataggio dovrebbe essere attuato il più precocemente possibile dal riscontro del fallimento biochimico con valori di PSA inferiori a 1.5 ng/ml [Cox 1999], 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.

Nei pazienti ad alto rischio di fallimento a distanza (tempo di raddoppiamento di PSA inferiore a 3 mesi, intervallo tra chirurgia e crescita di PSA inferiore a 1 anno, GS >7, vescicole seminali positive, linfonodi pelvici positivi) il trattamento radiante locoregionale di salvataggio dovrebbe essere valutato in associazione al trattamento sistemico con ormonoterapia, anche se non è chiaro quale possa essere l'impatto di questo trattamento sulla speranza di vita del paziente.

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 verso radioterapia e Bicalutamide 150 mg/die in associazione.

La Linea Guida del NICE [2008] raccomanda di valutare le possibili terapie locali nel contesto di studi clinici.

Terapie di salvataggio loco regionali dopo radioterapia

Le problematiche relative alla definizione di ripresa biochimica di malattia sono discusse

nel capitolo Follow-up. Vi sono poche evidenze di letteratura sull'efficacia della prostatectomia di salvataggio dopo ripresa biochimica di malattia. Le stime della sopravvivenza malattia specifica [Bianco 2005; Ward 2005; Sanderson 2006] e della frequenza di complicanze [Stephenson 2004(a); Ward 2005; Sanderson 2006] derivano solo da serie di casi.

L'esecuzione di prostatectomia radicale dopo radioterapia può essere presa in considerazione in pazienti molto selezionati con ripresa di malattia locale, dopo attente indagini per escludere la disseminazione della malattia [Stephenson 2005]. Anche un ritrattamento con radioterapia, in genere eseguito con tecnica molto sofisticata (IMRT, brachiterapia), è proponibile quando l'aspettativa di vita sia superiore a 10 anni e non venga accertata una malattia metastatica [Nilsson 2004]. La Linea Guida del National Comprehensive Cancer Network [NCCN 2008] così come quella del NICE [2008] raccomandano di valutare le possibili terapie locali nel contesto di studi clinici.

5.1.4 CURE PALLIATIVE

Metastasi ossee

L'obiettivo del trattamento dei pazienti con metastasi ossee è il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche rappresentate da fratture, compressioni midollari, complicanze metaboliche come ipercalcemia e ipocalcemia raramente sintomatiche.

I presidi terapeutici oltre ai trattamenti antineoplastici sistemici consistono nell'impiego di radioterapia, radioterapia metabolica ed eventualmente di bisfosfonati.

Il trattamento radiante delle metastasi ossee è semplice, breve e ben tollerato dal paziente. Esso consente di ottenere una remissione completa e/o parziale del dolore in circa l'80% dei casi.

Secondo una recente revisione sistematica il trattamento può essere effettuato in dose singola: la riduzione del dolore è infatti analoga a quella ottenuta mediante sedute multiple. Nei pazienti trattati con singola frazione è però più frequente il ricorso successivo ad una nuova seduta per ripresa del sintomo doloroso e maggiore il rischio di fratture [Wai 2004].

La radioterapia esterna può essere integrata dal trattamento metabolico. Alcuni radioisotopi beta emittenti, ad elevato tropismo osseo, hanno dimostrato un notevole effetto nella diminuzione del dolore da metastasi ossee, e rappresentano un utile presidio terapeutico per migliorare la qualità di vita in pazienti con multiple metastasi dolorose [Bauman 2005]. I radioisotopi che possono essere impiegati nella terapia del dolore sono lo Stronzio-89 (il più utilizzato), il Renio-186 HEPD ed il Samario-153 EDTMP. Una remissione completa e/o parziale del dolore è ottenibile nel 70% dei pazienti trattati con una durata dell'effetto antalgico compresa tra 5 e 18 settimane.

La possibilità di ripetute somministrazioni, inoltre, permette di prolungare gli effetti analgesici.

Il trattamento con Stronzio-89 ha una modesta tossicità midollare correlata alla dose (non compatibile con chemioterapia concomitante) e nel 5% dei pazienti sottoposti a trattamenti ripetuti si possono osservare piastrinopenia e leucopenia significative.

A fronte di svariati vantaggi (tra cui la gestione ambulatoriale dei pazienti), occorre segnalare la cautela necessaria nell'impiego di queste metodiche per ragioni di radiopro-

tezione, l'elevato costo del trattamento (ma da valutare come alternativa a terapie farmacologiche di alcuni mesi) e la necessità di riferire i pazienti ad un centro di medicina nucleare.

I bifosfonati sono farmaci che possono essere utilizzati nella gestione dei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonorefrattario. In una recente revisione sistematica di 10 studi randomizzati che hanno reclutato 1.955 pazienti, i bifosfonati risultano efficaci rispetto al placebo nella riduzione del dolore da metastasi ossee [Yuen 2006]. Tuttavia non vi è evidenza di una riduzione del consumo di farmaci analgesici nel gruppo in trattamento. La metanalisi dimostra una modesta riduzione degli eventi scheletrici (ipercalcemia, fratture patologiche, radioterapia per ridurre il dolore o prevenire fratture e compressioni spinali, chirurgia sull'osso e progressione delle metastasi ossee) con una riduzione assoluta di rischio del 5,2% (37,8% rispetto a 43,0%). Non si possono però trarre conclusioni per quanto riguarda la valutazione specifica delle fratture patologiche: il tasso di compressione spinale, di chirurgia dell'osso e di radioterapia non differiscono in modo significativo nei due gruppi. Nella stessa revisione sistematica [Yuen 2006] si è evidenziata una maggiore efficacia dei bifosfonati rispetto al placebo nella riduzione del dolore da metastasi ossee in uomini con tumore della prostata, pur se non si sono osservate variazioni tra i due gruppi nel consumo di farmaci analgesici.

I dati disponibili non consentono di valutare l'efficacia dei bisfosfonati nella prevenzione delle complicanze scheletriche nei pazienti con metastasi ossee da carcinoma prostatico ormonosensibile. Gli studi sinora condotti non evidenziano una efficacia dei bisfosfonati nel ritardare la progressione ossea di malattia e nel migliorare la sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma della prostata [Yuen 2006; NICE 2008]. L'uso di difosfonati, in particolare per via endovenosa, è stato recentemente associato all'insorgenza di osteonecrosi mandibolare [Woo 2006].

Dolore

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha stabilito da alcuni anni le modalità di trattamento migliori per la terapia del dolore [WHO 1996]. E' previsto, sulla base della valutazione del dolore data dal paziente, un approccio a tre gradini che contempla l'utilizzo progressivo di analgesici non oppioidi seguito dall'uso degli oppioidi minori e infine da quello degli oppioidi maggiori attualmente disponibili. Nel tempo però è cambiato l'approccio nell'utilizzo della scala OMS. Pur conservando la preferenza per le terapie più semplici, eseguibili facilmente anche a domicilio e meno invasive, si è sostanzialmente abbandonato l'approccio sequenziale nella scelta del farmaco e si è sempre maggiormente considerato l'intensità del dolore come dirimente per la scelta del farmaco con cui iniziare la terapia antalgica [De Wit 1999; Jadad 1995; Zech 1995].

Nonostante l'uso corretto dei trattamenti farmacologici e del metodo proposto dall'OMS, una quota di pazienti presenta dolore di difficile controllo. Per questi pazienti sono state messe in atto diverse strategie alternative che potrebbero essere collocate a compendio del terzo gradino della scala OMS e rappresentare un ipotetico quarto gradino, come la variazione della via di somministrazione, con passaggio dalla via orale alla via sottocutanea o endovenosa, e la "rotazione degli oppioidi", vale a dire la sostituzione di un oppioide con un altro, nel tentativo di ottenere un maggiore equilibrio tra analgesia ed effetti collaterali [Cherny 1995, Enting 2002, Mercadante 2006(b)].

Infine sono descritte strategie invasive, come la somministrazione dei farmaci analgesici per via spinale e i blocchi neurolitici, da utilizzare nel trattamento del dolore refrattario con meccanismo fisiopatogenetico particolarmente complesso [Kalso 1996; Mercadante 2004].

Astenia e cachessia neoplastica

In alcuni studi controllati i corticosteroidi hanno dimostrato un buon controllo dell'anorexia a breve termine con un effetto in tempi rapidi [Bruera 1985; Popiela 1989] e sono dunque maggiormente indicati in pazienti con aspettativa di vita più breve. I corticosteroidi, inoltre, sono considerati anche adiuvanti nella terapia del dolore. Un numero di studi randomizzati e una metanalisi hanno confermato l'efficacia del megestrolo acetato per la palliazione della cachessia neoplastica [Berenstein 2005; Yavuzsen 2005]. In uno studio su 475 pazienti è stato effettuato un confronto tra megestrolo acetato, desametasone e fluoximisterone [Loprinzi 1999]. Il megestrolo acetato e il desametasone hanno una efficacia simile in termini di miglioramento dell'appetito e aumento di peso, e entrambi sono superiori al fluoximisterone. La tossicità risulta più frequente con il desametasone e include miopatie, habitus cushingoide e gastrite. Nessuna differenza è emersa tra i gruppi come sopravvivenza ed effetti collaterali.

5.2 RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO

In considerazione delle incertezze sul bilancio rischi/benefici dei trattamenti possibili, del decorso indolente di una cospicua quota dei tumori della prostata identificata attraverso screening con test PSA e della molteplicità degli specialisti ai quali il paziente potrebbe rivolgersi, alcune Linee Guida recenti [es. NICE 2008; AURO 2008; AIOM 2006; INT 2006] raccomandano o auspicano che le decisioni più importanti sul trattamento iniziale di pazienti con tumore della prostata localizzato siano valutate da un team multidisciplinare. Il rationale di questa indicazione deriva anche dalla documentata discordanza di opinione tra diversi specialisti circa il trattamento ottimale, in particolare di pazienti con tumori localizzati [Moore 1988; Fowler FJ 2000; Pearce 2008]. Peraltro, vi sono numerose incertezze anche riguardo al trattamento ottimale di pazienti con stadi più avanzati di malattia ed al trattamento ottimale di seconda linea in particolari situazioni (ad esempio, pazienti in sola recidiva biochimica dopo trattamenti con fini di radicalità o dopo ormonoterapia). Anche in questi casi, la valutazione di un team multidisciplinare, comprendente almeno un urologo, un radioterapista ed un oncologo esperti nel trattamento del carcinoma prostatico, può dare la risposta migliore al singolo paziente.

La Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta ha previsto che le decisioni cruciali nella storia clinica del paziente oncologico siano valutate e discusse da parte di un gruppo interdisciplinare di cure (GIC) specializzato. Dal momento che l'istituzione dei GIC per il carcinoma della prostata non è ancora completata su scala regionale (nel 2008 risultavano attivi 14 GIC uroncologici), il gruppo di lavoro ritiene accettabile che, nell'impossibilità di discutere i casi nell'ambito di un GIC, siano attivate procedure alternative, concordate localmente nell'ambito del GIC, che assicurino comunque che le informazioni e le opportunità fornite ai pazienti siano appropriate e complete. Tra le modalità alternative il gruppo di lavoro ha individuato le seguenti:

- la produzione da parte del GIC di documentazione informativa scritta per il paziente, coerente con le Linee Guida regionali, sulle opzioni considerate appropriate per il tipo di diagnosi, da usare come modalità informativa aggiuntiva al colloquio;
- l'invito da parte dello specialista consultato a ricevere una seconda opinione da parte di uno specialista di disciplina diversa (es. urologo o radioterapista), che faccia riferimento alle Linee Guida regionali.

B La scelta del trattamento rappresenta un momento cruciale nella storia clinica di questi pazienti, ai quali dovrebbe essere offerta l'opportunità di una valutazione multidisciplinare (attraverso il GIC, o con l'ausilio di documentazione informativa scritta concordata dal GIC o con consulenza presso specialisti di diverse discipline) e di un reale coinvolgimento nella decisione, dopo una equilibrata e completa informazione sui rischi di evoluzione della malattia e sull'efficacia ed i rischi dei trattamenti nei diversi stadi di malattia.

5.2.1 MALATTIA LOCALIZZATA

Sulla base del sistema di classificazione TNM (UICC 2002, in appendice 6e), si intende per carcinoma prostatico localizzato il tumore nelle categorie T1, T2 e T3a, cioè un tumore contenuto all'interno della capsula prostatica, qualora evidenziabile, o al massimo con estensione extraprostatica (mono- o bilaterale), senza interessamento delle vescicole seminali e senza diffusione ai linfonodi regionali e/o ad altri organi.

Una recente revisione sistematica della letteratura sugli studi di confronto tra le diverse opzioni di trattamento del carcinoma localizzato della prostata ha trovato 18 trial randomizzati e 473 studi osservazionali [Wilt 2008(b)]. Tuttavia solo 3 trial randomizzati hanno confrontato l'efficacia tra diversi trattamenti primari e nessun trial ha arruolato pazienti con diagnosi prevalentemente dovute a screening con PSA.

Sono in corso tre studi randomizzati e controllati che confrontano opzioni terapeutiche diverse su pazienti con diagnosi di carcinoma localizzato, identificati prevalentemente attraverso lo screening con PSA:

- il Prostate cancer Intervention Versus Observation Trial (PIVOT), condotto negli USA (VA/NCI/AHRQ), che ha arruolato 731 pazienti randomizzati a prostatectomia radicale o sorveglianza attiva, con risultati attesi nel 2010;
- il Prostate Testing and Cancer Treatment study, condotto in UK, che confronta la prostatectomia radicale con la radioterapia conformazionale e la sorveglianza attiva;
- un trial Canadese di confronto tra crioterapia con radioterapia esterna (risultati di prossima pubblicazione).

Inoltre è in fase pilota un altro trial (Canada, UK, US) che confronterà una strategia di attesa con una di intervento immediato.

E' auspicabile che i risultati di questi studi forniscano elementi importanti per orientare con maggior sicurezza le scelte cliniche.

La carenza di studi randomizzati e controllati recenti, l'elevato numero di studi osservazionali e l'attuale mancanza di possibili confronti fra le varie metodiche rende difficile trarre conclusioni definitive tra le molte scelte terapeutiche per il paziente con malattia localizzata. Per questa ragione alcune Linee Guida recenti sottolineano l'importanza della valutazione in un gruppo multidisciplinare delle diverse opzioni terapeutiche, della loro effettiva utilità nei casi di carcinomi poco aggressivi e degli effetti collaterali, e dell'importanza della corretta informazione offerta al paziente.

A Le aspettative del paziente devono sempre essere prese in considerazione nella scelta del trattamento: la volontà di un paziente ben informato deve costituire uno dei criteri decisionali, insieme con le caratteristiche della neoplasia, l'aspettativa di vita del soggetto e le eventuali comorbidità presenti.

Trattamento dei pazienti a rischio molto basso di ricorrenza

Si considerano a rischio molto basso di ricorrenza i soggetti con carcinoma T1a, PSA<10 e Gleason score compreso fra 2 e 6.

Per questa categoria di pazienti è giustificato l'atteggiamento di sorveglianza attiva.

B **Ai pazienti con rischio di ricorrenza molto basso e aspettativa di vita >10 anni è proponibile un atteggiamento di sorveglianza attiva.**

Quando l'aspettativa di vita è inferiore a 10 anni ed è chiara la volontà del paziente di astenersi dai trattamenti si parla di vigile attesa (vedi Razionale).

B **Ai pazienti con rischio di ricorrenza molto basso e aspettativa di vita <10 anni è proponibile un atteggiamento di vigile attesa.**

Per le modalità di follow-up di questi pazienti si veda il capitolo dedicato (vedi Follow-up).

Trattamento dei pazienti a basso rischio di ricorrenza

Sono considerati a basso rischio di ricorrenza i pazienti con carcinoma T1b-T2a, PSA <10, Gleason score compreso fra 2 e 6. Per questi pazienti è importante considerare l'aspettativa di vita, le comorbidità eventualmente presenti e l'atteggiamento psicologico della persona verso la malattia.

Nei pazienti più giovani sono proponibili trattamenti radicali, ma data l'incertezza della storia naturale del tumore, anche una strategia di sorveglianza attiva che tenga conto delle aspettative del paziente può costituire una valida opzione terapeutica.

B **Ai pazienti con aspettativa di vita >10 anni e rischio di ricorrenza basso è proponibile la chirurgia radicale, la radioterapia (conformazionale esterna con alte dosi o brachiterapia) o, in alternativa, la sorveglianza attiva.**

Nei pazienti più anziani o con importanti comorbidità è proponibile un atteggiamento di vigile attesa, se accettato dal paziente, o la radioterapia.

B **Ai pazienti con aspettativa di vita <10 anni e rischio di ricorrenza basso è proponibile la vigile attesa o, in alternativa, la radioterapia (conformazionale esterna con alte dosi o brachiterapia).**

Trattamento dei pazienti a rischio intermedio di ricorrenza

Sono considerati a rischio intermedio di ricorrenza i pazienti con carcinoma T2b-T2c o Gleason pari a 7 o PSA compreso fra 10 e 20. Anche in questi pazienti è determinante considerare l'aspettativa di vita e la volontà del paziente. Infatti, in pazienti anziani l'approccio suggerito è quello radioterapico, mentre nei pazienti più giovani ed in buone condizioni generali la chirurgia costituisce un'alternativa alla radioterapia esterna.

B **Ai pazienti con aspettativa di vita > 10 anni e rischio di ricorrenza intermedio sono proponibili la chirurgia radicale o la radioterapia conformazionale esterna con alte dosi.**

B **Ai pazienti con aspettativa di vita < 10 anni e rischio di ricorrenza intermedio sono proponibili la radioterapia conformazionale esterna con alte dosi o, in alternativa, la vigile attesa.**

Il trattamento ormonale associato alla radioterapia è indicato negli stadi intermedi (T2b PSA da 10 a 20 e/o Gleason 7). L'ormonoterapia può essere associata alla radioterapia in modalità neoadiuvante [RTOG 86-10; RTOG 92-02; Pilepich 2001; Hanks 2003], con-

comitante [EORTC 22863; RTOG 86-10; RTOG 92-02; Bolla 2002; Pilepich 2001; Hanks 2003] oppure adiuvante.

Lo studio randomizzato condotto da D'Amico [2004(a)] su 206 pazienti con stadio clinico I o II (di cui il 60% circa con Gleason=7) fa propendere per l'utilizzo di deprivazione androgenica per un totale di 6 mesi in associazione alla radioterapia.

B Nei pazienti a rischio intermedio è proponibile l'utilizzo di ormonoterapia per breve tempo (neoadiuvante con inizio due mesi prima della RT, concomitante ed adiuvante, fino a sei mesi dopo la RT) in associazione alla radioterapia.

Trattamento dei pazienti ad alto rischio di ricorrenza

Sono considerati ad alto rischio di ricorrenza i pazienti con carcinoma T3a o Gleason compreso fra 8 e 10 o PSA >20.

Ai pazienti con questo tipo di neoplasia e buona aspettativa di vita si può proporre la radioterapia esterna associata ad ormonoterapia. Nel caso il paziente, correttamente informato, propenda per un atteggiamento più aggressivo, è ancora proponibile la chirurgia radicale associata ad ormonoterapia, possibilmente incoraggiando il paziente a partecipare ad eventuali protocolli di ricerca. La durata ottimale del trattamento ormonale adiuvante non è nota; negli stadi avanzati la durata del trattamento ormonale adiuvante varia a seconda degli studi da 2 a 3 anni [RTOG 92-02 Hanks 2003; EORTC 22863; Bolla 2002] a tutta la vita [RTOG 85-31; Pilepich 2005].

B Ai pazienti con rischio di ricorrenza elevato è proponibile la radioterapia conformazionale esterna ad alte dosi associata ad ormonoterapia per un periodo di almeno 2 anni.

B Ai pazienti con rischio di ricorrenza elevato e buona aspettativa di vita che desiderino un atteggiamento terapeutico più aggressivo, dopo esclusione del coinvolgimento linfonodale e valutazione del caso all'interno di un gruppo multidisciplinare, può essere proposta la chirurgia radicale, previa corretta informazione circa gli effetti collaterali e le probabilità di successo terapeutico.

5.2.2 MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

Si considerano affetti da malattia localmente avanzata quei pazienti in stadio T3b -T4 N0 M0. Il rischio di ricorrenza della malattia viene considerato, in questi casi, molto elevato.

Sulla base dei risultati del trial SPCG-7/SFUO-3 ai pazienti con tumori della prostata localmente avanzati (senza coinvolgimento linfonodale) dovrebbe essere proposto un trattamento combinato di radioterapia associata a terapia ormonale [Widmark 2009; Fransson 2009].

I pazienti con carcinoma prostatico in stadio clinico T3b non sono generalmente candidati per l'intervento di prostatectomia radicale, che raramente risulta curativo.

Le Linee Guida consultate indicano la chirurgia come ancora appropriata in casi selezionati fra i T3 quando la LG non distingue fra T3a e T3b (lasciando supporre che i casi selezionati siano T3a), oppure, nel caso in cui si distinguano T3a da T3b, la raccomandano fino a T3a, basandosi soprattutto sul consenso raggiunto fra esperti. Una valutazione di un team multidisciplinare di esperti può probabilmente fornire le indicazioni più appropriate al singolo paziente.

A Per i pazienti affetti da malattia localmente avanzata è proponibile la radioterapia esterna con intento radicale, associata ad ormonoterapia neoadiuvante, concomitante (dai 3 ai 6 mesi di durata) ed adiuvante, per una durata totale di trattamento tra 2 e 3 anni.

Per i pazienti con una aspettativa di vita relativamente breve ed asintomatici sarebbe probabilmente corretto astenersi da trattamenti aggressivi fino alla comparsa dei sintomi della malattia, eventualmente somministrando la sola terapia ormonale [Wirth 2004; Iversen 2004].

C Per i pazienti affetti da malattia localmente avanzata con una aspettativa di vita relativamente breve ed asintomatici l'astensione da trattamenti aggressivi fino alla comparsa dei sintomi di malattia è un'opzione da considerare.

C Ai pazienti affetti da malattia localmente avanzata, soprattutto se asintomatici, la terapia ormonale di prima linea non dovrebbe essere proposta di routine, ma solo dopo valutazione del rapporto rischi-benefici nel singolo caso.

Ai pazienti sottoposti a prostatectomia radicale, per i quali l'esame istologico documentasse invasione capsulare, interessamento delle vescicole seminali o margini chirurgici positivi, è proponibile una radioterapia postoperatoria per ridurre il rischio di ripresa biochimica, di recidiva loco regionale e per ritardare l'inizio del trattamento ormonale; non è invece dimostrato un beneficio della RT in termini di miglioramento della sopravvivenza.

B La radioterapia postoperatoria, subito dopo prostatectomia, è proponibile ai pazienti con documentazione patologica di margini chirurgici positivi o di invasione capsulare o interessamento delle vescicole seminali.

5.2.3 MALATTIA AVANZATA

Si definisce malattia avanzata qualsiasi T N1 M0; qualsiasi T, qualsiasi N, M1.

La selezione del trattamento in pazienti con carcinoma prostatico avanzato dipende dall'età del paziente, dalle condizioni generali, dalla coesistenza di patologie non neoplastiche, dalla sintomatologia, dalla presenza o meno di metastasi ossee. Poiché nessuno dei trattamenti disponibili è in grado di modificare significativamente la storia naturale della malattia, l'obiettivo del trattamento del carcinoma prostatico avanzato è la palliazione dei sintomi, contenendo il più possibile gli effetti collaterali che possono peggiorare la qualità di vita.

Nei pazienti senza metastasi, con invasione linfonodale irradiabile, è proponibile la radioterapia in associazione all'ormonoterapia.

Nei pazienti metastatici il trattamento di prima scelta è l'ormonoterapia, in grado di ottenere remissioni obiettive e miglioramenti clinici nella maggioranza dei casi.

Il trattamento ormonale non conduce a guarigione ed è destinato a perdere la sua efficacia in media dopo circa 2 anni.

C Ai pazienti con malattia avanzata, senza metastasi a distanza (M0), e invasione linfonodale irradiabile è proponibile la radioterapia esterna in associazione con l'ormonoterapia adiuvante per un periodo di almeno 3 anni.

B Nei pazienti con malattia metastatica è raccomandabile l'utilizzo di ormonoterapia. L'orchietomia bilaterale può essere proposta come alternativa all'utilizzo di LHRH analoghi.

D Il blocco androgenico totale non dovrebbe essere proposto come trattamento standard di prima linea in pazienti con malattia metastatica per l'incertezza nel rapporto tra benefici e rischi e dovrebbe essere valutato caso per caso.

Nei soggetti con malattia molto responsiva alla deprivazione androgenica, che ottengono cioè normalizzazione o notevole riduzione del PSA dopo alcuni mesi di trattamento, l'ormonoterapia intermittente è una opzione proponibile, possibilmente nell'ambito di studi randomizzati per una conferma dell'efficacia a lungo termine.

C Nei soggetti con malattia avanzata molto responsiva alla deprivazione androgenica l'ormonoterapia intermittente è una opzione proponibile, possibilmente nell'ambito di studi randomizzati.

5.2.4 MALATTIA RECIDIVATA

Il concetto di terapia di salvataggio si riferisce al trattamento locale della persistenza o recidiva della malattia già trattata, con intento ancora radicale. Le problematiche relative alla definizione di ripresa biochimica di malattia sono discusse nel capitolo Follow-up. Un Panel della Associazione Americana di Urologia [American Urological Association Prostate Guideline Update Panel, Cookson 2007] ha riconosciuto gli standard proposti dall'AUA e dall'ASTRO per la definizione di ripresa biochimica di malattia. Il Panel sottolinea che questi standard devono essere intesi come valori di riferimento per favorire la confrontabilità tra i risultati degli studi, e non intendono rappresentare dei valori soglia oltre i quali è indicato un trattamento: la decisione di iniziare un trattamento deve sempre essere valutata sulla base di molteplici fattori, tra cui l'interazione medico-paziente, piuttosto che da una specifica soglia di PSA.

Dopo prostatectomia radicale, nei pazienti con malattia recidivata a livello locale in assenza di documentate metastasi, la radioterapia è proponibile se il paziente è a basso rischio di malattia metastatica. Possono costituire indicazione al trattamento radiante fattori post-operatori patologici quali la persistenza di malattia locale, l'estensione extracapsulare, PSA doubling time superiore a 10 mesi e PSA <2 ng/ml. Nei pazienti con un alto rischio di malattia disseminata (linfonodi o vescichette positivi o PSA doubling time inferiore a 3 mesi) è consigliata la terapia ormonale, associata o meno alla radioterapia, o la vigile attesa.

B Dopo prostatectomia radicale, i pazienti con recidiva locale in assenza di metastasi e a basso rischio di malattia metastatica dovrebbero essere sottoposti a radioterapia.

B Dopo prostatectomia radicale, nei pazienti con malattia recidivata e con alto rischio di malattia disseminata è proponibile la terapia ormonale, associata o meno a radioterapia.

C Dopo prostatectomia radicale, nei pazienti con malattia recidivata localmente la vigile attesa può essere un'opzione, particolarmente in quei pazienti asintomatici con una aspettativa di vita limitata in cui i trattamenti potrebbero non essere vantaggiosi in termini di rischi/benefici.

I pazienti con ripresa di malattia locale dopo radioterapia, che presentino uno stadio clinico di malattia alla diagnosi T1 o T2 e N0, con una aspettativa di vita superiore a 10 anni e PSA alla ripresa inferiore a 10 ng/ml, con esclusione di diffusione metastatica, possono essere candidabili per chirurgia o radioterapia, possibilmente all'interno di protocolli di studio.

C In pazienti selezionati, che presentino una recidiva locale dopo trattamento radioterapico, potrebbero essere proposti ulteriori trattamenti locali se si può escludere il rischio di malattia metastatica.

I pazienti con malattia locoregionale recidivata in progressione a ormonoterapia di prima linea sono abitualmente indirizzati a terapie ormonali di II linea (si veda paragrafo sulla Malattia in progressione all'ormonoterapia). Quando sia evidente una ripresa a distanza di malattia, il trattamento più opportuno sembra essere quello ormonale.

B L'ormonoterapia di prima o seconda linea è indicata in pazienti con ripresa sistemica di malattia.

5.2.5 MALATTIA IN PROGRESSIONE ALL'ORMONOTERAPIA

Non vi è una definizione universalmente accettata di carcinoma prostatico ormonorefrattario. Esso può essere definito come malattia non più "castrate resistant", cioè non più responsiva né a LHRH-A, né a terapie di II linea con antiandrogeni. In pratica si fa riferimento ad incrementi dei livelli circolanti di PSA superiori al 50% rispetto ai valori minimi raggiunti durante ormonoterapia e/o la progressione della malattia misurabile, indipendentemente dalle variazioni del PSA.

Le terapie a disposizione per quanto riguarda questa fase della storia naturale di malattia sono i trattamenti ormonali di seconda linea e la chemioterapia. I trattamenti ormonali di seconda linea sono i corticosteroidi, gli estrogeni, e il chetoconazolo (antifungino con attività soppressiva dell'attività adrenocorticale). Questi trattamenti sono da preferirsi come prima opzione in caso di malattia ad estensione limitata e decorso più indolente, la chemioterapia in caso di malattia estesa o sintomatica. Le opzioni terapeutiche proponibili dovrebbero essere valutate nel contesto di un gruppo specialistico multidisciplinare.

La dimostrazione di benefici di un trattamento con docetaxel ogni 3 settimane in associazione al prednisone giornaliero rispetto a mitoxantrone/prednisone [Tannock 2004] ha portato all'approvazione del trattamento in uomini con malattia ormonorefrattaria. Il trattamento con docetaxel settimanale potrebbe essere proposto per quei pazienti per i quali il rischio di mielotossicità risulti inaccettabile con il regime standard [Engels 2005].

Benché in una metanalisi un beneficio di sopravvivenza sia stato visto per l'estramustina in associazione ad un chemioterapico rispetto al solo chemioterapico, l'elevato rischio di complicanze tromboemboliche in pazienti in trattamento con estramustina ne consigliano un uso prudente [Fizazi 2007].

Nonostante l'utilizzo di farmaci efficaci, la sopravvivenza mediana di pazienti con malattia metastatica ormonorefrattaria rimane inferiore ai due anni, lasciando quindi ampi margini per la ricerca di nuovi farmaci maggiormente efficaci o di trattamenti meno tossici. In particolare il trattamento di pazienti che non rispondono ai taxani risulta incerto. I pazienti con HRPC dovrebbero essere quindi incoraggiati a partecipare a studi clinici per valutare nuove strategie terapeutiche.

C A pazienti selezionati con malattia avanzata ormonoresistente possono essere proposte ulteriori manipolazioni ormonali di II o III linea (ad esempio modifica della terapia con antiandrogeni, trattamento con estrogeni, con corticosteroidi o con chetoconazolo).

B Nei pazienti con malattia metastatica ormonoresistente e buon performance status è proponibile un trattamento con docetaxel.

Quando le condizioni del paziente e la speranza di vita precludono trattamenti che abbiano finalità terapeutiche è necessario affrontare i problemi che si manifestano in una persona affetta da malattia in stadio avanzato. I sintomi e le situazioni cliniche più comuni in questa tipologia di pazienti vengono descritte nel capitolo Cure Palliative.

5.2.6 CURE PALLIATIVE

Le necessità di cure palliative nel paziente affetto da cancro della prostata metastatico dovrebbero essere riconosciute precocemente, quando i sintomi della malattia possono essere controllati da appropriate misure, volte al mantenimento di un accettabile livello di qualità di vita. La molteplicità dei problemi e la loro evoluzione nel tempo richiedono una buona integrazione tra il team di cure palliative e diversi specialisti ed una loro frequente rivalutazione. Tra i problemi di frequente riscontro si sottolinea l'importanza del controllo del dolore e dell'anoressia. Nei pazienti con sintomatologia dolorosa è previsto l'utilizzo di analgesici non oppioidi, degli oppioidi minori e degli oppioidi maggiori attualmente disponibili [WHO 1996].

La terapia per il dolore dovrebbe essere stabilita dai centri per le cure palliative in stretta collaborazione con il medico di famiglia e le eventuali organizzazioni no profit coinvolte nella gestione domiciliare del paziente.

A Nei pazienti in cui sia necessaria la terapia antalgica si raccomanda, come proposto dall'OMS, di considerare il dolore come dirimente per la scelta del farmaco (analgesici non oppioidi, oppioidi minori, oppioidi maggiori).

Il trattamento radiante è una delle possibili opzioni di trattamento delle metastasi ossee.

B I pazienti con metastasi ossee sintomatiche e non diffuse e performance status sufficientemente alto dovrebbero essere sottoposti a radioterapia.

Numerose revisioni sistematiche di studi randomizzati hanno dimostrato l'efficacia della terapia con Stronzio-89 nel migliorare il controllo del dolore da metastasi ossee.

B In pazienti con malattia ormonorefrattaria, la terapia con radioisotopi (Sr-89) per il controllo del dolore da metastasi ossee dovrebbe essere proposta in centri selezionati.

C I bifosfonati possono essere utilizzati per prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee a rischio di sviluppare complicanze, dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente.

B I bifosfonati possono essere utilizzati nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee per il trattamento del dolore osseo, in associazione ad altri trattamenti (analgesici o radioterapia palliativa).

Nei pazienti con malattia neoplastica il trattamento dell'anoressia è uno degli obiettivi delle terapie palliative. Progestinici e corticosteroidi hanno dimostrato una certa utilità nel migliorare la cenestesi e l'appetito nei pazienti con malattia terminale. In studi randomizzati questi farmaci non hanno migliorato la sopravvivenza né la qualità di vita dei soggetti trattati. [Loprinzi 1999]. Tuttavia un miglioramento dell'appetito e una ripresa del peso possono comunque dare un beneficio, poiché l'anoressia è un disturbo con un impatto importante sui pazienti.

B Nei pazienti in fase terminale l'anoressia, l'astenia e la cachessia neoplastica dovrebbero essere trattate con progestinici o corticosteroidi.

6. RIABILITAZIONE

La maggior parte dei trattamenti disponibili per il carcinoma della prostata sono gravati da complicanze ed effetti indesiderati seri che possono comparire in tempi diversi. I principali effetti collaterali che possono beneficiare di interventi riabilitativi sono l'incontinenza urinaria, l'impotenza ed i disturbi rettali.

Riabilitazione in pazienti con complicanze urinarie a seguito di prostatectomia radicale

L'incontinenza urinaria è un problema non raro dopo trattamenti radicali, specialmente dopo la prostatectomia. La frequenza riportata in letteratura varia a seconda del tipo di chirurgia e della tecnica chirurgica, della definizione e quantificazione dell'incontinenza, della tempistica della valutazione dopo la chirurgia e infine dalla valutazione soggettiva o oggettiva della presenza di incontinenza. La prevalenza di incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale per carcinoma prostatico varia dal 5% fino al 60% [Hunnskaar 2002]. È noto che il problema dell'incontinenza postoperatoria tende al miglioramento spontaneo con il tempo: esso, infatti, diminuisce e raggiunge un plateau in uno o due anni dopo l'intervento [Hunnskaar 2002].

I trattamenti solitamente raccomandati per la riabilitazione sono di tipo conservativo. I più utilizzati, da soli o in combinazione tra di loro, sono:

- l'allenamento dei muscoli del pavimento pelvico
- il biofeedback
- la stimolazione elettrica
- i meccanismi di compressione (penile clamps)
- i cambiamenti degli stili di vita
- l'innervazione magnetica extracorporea

Due revisioni [Hunter 2004; Dorey 2005] e alcuni RCT recenti [Yokoyama 2004; Filocamo 2005; Burgio 2006] valutano gli effetti di questi trattamenti sull'incontinenza urinaria.

Da 5 studi randomizzati e controllati emerge un vantaggio a breve termine nei soggetti che utilizzano l'allenamento dei muscoli del pavimento pelvico insieme al biofeedback rispetto alla sola osservazione o a trattamento placebo. I dati nei primi 3 mesi favoriscono l'intervento con RR per l'incontinenza di 0,74; (IC 95% 0,60-0,93), mentre non si evidenziano differenze significative a 6 e 12 mesi. Tutti gli studi inclusi sono di piccole dimensioni e mostrano una scarsa qualità metodologica e difetti nel disegno.

L'analisi degli altri interventi conservativi valutati nella revisione non ha portato a conclusioni sull'effetto di questi trattamenti sull'incontinenza postintervento a causa della scarsità di dati presenti.

A I pazienti che dovranno essere sottoposti a trattamenti radicali per il tumore della prostata devono essere informati sulle possibili alterazioni della funzionalità minzionale.

B Ai pazienti che manifestano incontinenza urinaria a seguito di un trattamento per il carcinoma prostatico può essere proposto l'utilizzo di trattamenti riabilitativi conservativi.

L'incontinenza persistente può richiedere interventi invasivi, come l'inserzione di uno sfintere urinario artificiale, da parte di centri specializzati. Questi approcci hanno ancora bisogno di essere testati in studi randomizzati e controllati.

Riabilitazione in pazienti che manifestano impotenza a seguito di prostatectomia radicale o radioterapia

Nonostante gli sforzi attuati per ridurre le complicanze della sfera sessuale dopo prostatectomia radicale o radioterapia con intento curativo, la maggior parte degli uomini sviluppa ancora disfunzione erettile che si mantiene nel follow-up a lungo termine. Un ampio studio osservazionale di popolazione (Prostate Cancer Outcome Study, PCOS) riporta su una popolazione di 1.291 uomini una proporzione di impotenza dopo 18 mesi dall'intervento chirurgico del 59,9%; il 41,9% dei pazienti avverte la mancata ripresa dell'attività sessuale come un problema da moderato a serio.

Dallo stesso studio, 1977 uomini con tumore alla prostata localizzato sottoposti a prostatectomia o radioterapia sono stati seguiti per 5 anni per valutare l'utilizzo di trattamenti per la disfunzione erettile, la loro tipologia e la loro utilità percepita, la frequenza dell'attività sessuale, la capacità e il mantenimento dell'erezione. I risultati di questo studio dimostrano che circa il 50% dei pazienti fa uso di trattamenti (vacuum erection device, iniezioni locali, sildenafil o altri farmaci, counselling psicologico, protesi peniene) con risultati modesti sulla funzione sessuale rispetto a chi non ne fa uso.

B I pazienti che dovranno essere sottoposti a prostatectomia radicale o radioterapia devono essere informati sulle possibili alterazioni della loro sfera sessuale, perdita della eiaculazione e della fertilità e dopo l'intervento dovrebbero essere indirizzati al più presto verso uno specialista per il trattamento della disfunzione erettile.

Alcuni tentativi per ridurre l'incidenza postoperatoria di impotenza sono stati fatti attraverso l'utilizzo di steroidi (locali o sistemici), ma non si è vista nessuna associazione con una più rapida ripresa dell'attività sessuale nei soggetti trattati [Deliveliotis 2005; Parsons 2004].

Alcuni RCT di confronto con placebo hanno valutato l'efficacia di trattamenti farmacologici con inibitori della 5-fosfodiesterasi - PDE5 [Incrocci 2001; Incrocci 2003; Incrocci 2006; dopo radioterapia, Carson 2002; Brock 2003; Montorsi 2004 dopo chirurgia nerve sparing] o con prostaglandina E1 [Urciuoli 2004], dimostrando risultati generalmente favorevoli sul miglioramento della funzione erettile.

Tre RCT hanno valutato l'efficacia del counseling psicologico senza dimostrare benefici sulla funzione sessuale [Lepore 2003; Canada 2005; Giesler 2005].

B Ai soggetti che manifestano perdita della funzione erettile dovrebbe essere offerto un trattamento farmacologico (con un inibitore della 5-fosfodiesterasi o con prostaglandina E1) o in alternativa, laddove inefficace o controindicato, con vacuum devices, iniezioni locali o protesi peniene.

Riabilitazione in pazienti con complicanze rettili a seguito di radioterapia

Attualmente nessuno studio randomizzato e controllato ha valutato l'efficacia di interventi riabilitativi per l'incontinenza fecale postattinica. Nei pochi studi che valutano l'efficacia degli esercizi per la riabilitazione del pavimento pelvico e il biofeedback [Norton 2003; Pager 2002] la proporzione di uomini arruolati risulta molto esigua e quindi l'utilità dei risultati di questi studi è molto limitata. Ulteriori studi sono quindi necessari per valutare la reale opportunità di questi trattamenti in pazienti che manifestano complicanze rettili dopo un trattamento radioterapico.

Particolare attenzione dovrebbe essere posta nel riconoscimento tempestivo di eventuali tumori intestinali che mostrano un aumento di incidenza in pazienti sottoposti a trattamenti radianti della pelvi.

7. FOLLOW-UP

Gli obiettivi del programma di follow-up di pazienti con carcinoma della prostata, analogamente a molte altre neoplasie, sono la valutazione nel tempo della risposta alla terapia e degli effetti collaterali ad essa correlati, ed il riconoscimento precoce di eventuali recidive o progressioni suscettibili di ulteriori trattamenti efficaci.

B I soggetti sottoposti a trattamenti per il carcinoma prostatico dovrebbero essere attentamente valutati per identificare i possibili effetti collaterali e le complicanze delle terapie.

L'indicatore di ripresa di malattia maggiormente utilizzato è un innalzamento del valore del PSA (ripresa biochimica di malattia); l'esito dell'esplorazione rettale o la comparsa di una sintomatologia metastatica rappresentano attualmente modalità molto meno frequenti di diagnosi di recidiva. Gli esami strumentali ad oggi disponibili (ecografia, RMN con bobina transrettale, TC o RMN addominale e pelvica) possono essere utilizzati ma non consentono una elevata accuratezza e sono responsabili di un elevato numero di falsi negativi (vedi Capitolo Stadiazione).

Come per molte altre malattie neoplastiche, anche nel carcinoma prostatico non esistono dimostrazioni sperimentali di superiorità di una determinata strategia di follow-up in termini di outcome clinici e non esiste neppure un consenso unanime tra le principali LG sulla periodicità delle visite e degli esami da eseguire e sulle decisioni da assumere nel caso si riscontrino segni o sintomi di ripresa di malattia.

La maggior parte delle LG raccomanda comunque schemi di follow-up differenziati in base al trattamento iniziale e all'aspettativa di vita. Le proposte che seguono rappresentano uno schema di follow-up mediato tra le principali LG disponibili.

FOLLOW-UP DI PAZIENTI IN VIGILE ATTESA E SORVEGLIANZA ATTIVA

I pazienti seguiti con protocolli osservazionali devono essere periodicamente valutati per confermare la stabilità della malattia o identificare la progressione (locale o sistemica) e l'evoluzione di eventuali patologie concomitanti per decidere l'inizio di eventuali trattamenti.

Follow-up dei pazienti in vigile attesa

Il follow-up di un soggetto con aspettativa di vita inferiore a 10 anni, che non desideri essere sottoposto a trattamento dopo chiara e completa informazione, dovrebbe avere la finalità di riconoscere la progressione sintomatica della malattia per iniziare solo in questa eventualità i trattamenti (prevalentemente ormonali).

Esso si basa principalmente su:

Esame:	Frequenza:
Visita con DRE	ogni 6 mesi
PSA	ogni 6 mesi
Ecografia trans rettale	ogni anno

Follow-up dei pazienti in sorveglianza attiva

Per coloro che abbiano una malattia a rischio di progressione molto basso, con un’aspettativa di vita superiore a 10 anni e che concordino con un’iniziale astensione dal trattamento attivo è indicato il ricorso frequente alla determinazione del PSA e dell’esame obiettivo con la ripetizione della biopsia prostatica ecoguidata. L’obiettivo è di iniziare un trattamento (con intento radicale) in presenza di segni di evoluzione della malattia.

Un possibile algoritmo di follow-up [INT 2006; Martin 2006] è il seguente:

Esame:	Primi 2 anni:	Successivamente:
Visita con DRE	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
PSA	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
Biopsia prostatica	a un anno (o prima per rilievo di DRE o TRUS suggestive di evoluzione)	ogni 3 anni
Ecografia trans rettale	ogni 6 mesi	ogni anno

Il rilievo di un PSADT breve (inferiore a 2 anni, rilevato mediante almeno tre differenti misurazioni effettuate in un arco di tempo minimo di 6 mesi) o di PSA velocity maggiore di 1ng/ml/anno (mediante cinque differenti misurazioni nell’ultimo anno), di un upgrading istologico (Gleason score ≥ 7 o Gleason pattern primario ≥ 4) o di una estensione di malattia, o di un PSA totale ≥ 10 (confermato da altre due misurazioni nell’arco di 3 mesi), o la richiesta del paziente possono costituire criteri per ricorrere ad un trattamento attivo.

FOLLOW-UP DI PAZIENTI TRATTATI CON INTENTO RADICALE

Definizione di ripresa biochimica dopo trattamenti radicali

La ripresa biochimica di malattia (RB) consiste in un livello di PSA sierico che mostra un trend in aumento o che è dosabile persistentemente dopo terapia definitiva del carcinoma in assenza di soppressione androgenica. A causa della elevata variabilità delle tecniche di misura, le valutazioni seriali del PSA dovrebbero essere eseguite sempre presso uno stesso laboratorio.

B **L’esecuzione di valutazioni seriate del PSA in corso di follow-up dovrebbero essere eseguite con la stessa metodica di analisi, preferibilmente presso uno stesso laboratorio.**

Non esistono trial clinici randomizzati che abbiano valutato i benefici in termini di effetti sul lungo periodo degli interventi effettuati in pazienti con RB della malattia. Peraltro, la storia naturale della RB dopo trattamento radicale appare molto variabile da soggetto a soggetto e il significato predittivo di un rialzo dei valori di PSA in relazione allo sviluppo di metastasi o alla mortalità cancro-specifica rimane non chiaro [Vicini 2005; Lin 2006]. Non esistono studi prospettici su questo, solo serie di casi retrospettive [Pound 1999; Eisenberger 2003; Partin 2004; D’Amico 2004(b); Jhaveri 1999].

La prima serie di casi [Pound 1999; Eisenberger 2003; Partin 2004] ha valutato il tempo alla metastasi e il tempo alla morte dall’inizio della RB dopo prostatectomia radicale. I pazienti non avevano ricevuto deprivazione androgenica fino allo sviluppo di metastasi a distanza, e questo ha consentito di valutare la storia naturale della RB. Ad un follow-up medio di 10 anni, il 16% dei 1.997 pazienti ha sviluppato RB dopo prostatectomia ed il 44% di questi ha sviluppato metastasi a distanza. Il tempo mediano dalla RB alla metastasi era di 7,5 anni, e il tempo dalle metastasi alla morte era di 6,5 anni.

La seconda serie [Jhaveri 1999] valutava la sopravvivenza in uomini con e senza RB dopo prostatectomia radicale. Dei 1.132 uomini, il 19% ha avuto RB. Non c'erano differenze nella sopravvivenza a 10 anni fra i gruppi, sebbene l'eterogeneità del gruppo in studio renda i dati di difficile interpretazione.

La terza serie [D'Amico 2004(b)], ha valutato la mortalità tumore-specifica in pazienti con RB dopo prostatectomia o dopo radioterapia. Su 8.669 pazienti che avevano avuto uno dei due trattamenti, il 16,7% aveva avuto RB. Di questi, solo il 7,6% era morto per cause legate al tumore prostatico.

In sintesi, c'è molta eterogeneità negli esiti clinici di pazienti con RB. Per la maggior parte dei pazienti il tempo perchè si manifestino eventi rilevanti (metastasi o morte) appare essere lungo. Inoltre, poichè la maggior parte degli uomini con tumore della prostata è compreso nella fascia di età 60-70 anni, c'è una crescente probabilità di decesso per altre cause [Lin 2006].

D La sola ripresa biochimica di malattia non deve necessariamente portare ad una modifica immediata della strategia terapeutica.

La definizione di RB dipende dal tipo di intervento con intento radicale effettuato:

Dopo **prostatectomia radicale** il valore del PSA deve risultare indosabile con i sistemi di rilevamento tradizionali. Non esistono attualmente criteri standardizzati e valori di PSA condivisi per identificare la progressione di malattia dopo chirurgia. Le LG consultate concordano sul fatto che non dovrebbe comunque essere utilizzato un cut off inferiore a 0,2 ng/ml, poichè al di sotto di questo valore la probabilità di progressione di malattia risulta piuttosto bassa [Schild 1996; Cookson 2007]; molte LG, tra cui quelle prodotte dall'Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori [2006], dall'Associazione Italiana Oncologia Medica [AIOM 2006], dal NICE [2008], e dall'EAU [2007] suggeriscono di attendere un valore di PSA che raggiunga 0,4 ng/ml come criterio per candidare il paziente ad un potenziale trattamento di salvataggio.

Dopo **radioterapia esclusiva** la cinetica del PSA è estremamente complessa. Le variazioni del PSA sono legate ai meccanismi di produzione e di secrezione del PSA del tessuto irradiato e il tempo di dimezzamento è estremamente variabile [Ritter 1992; Meek 1990]. Numerosi lavori stabiliscono l'elevata significatività statistica dell'associazione tra il nadir e la probabilità di progressione biochimica [Pisansky 1993; Zagars 1995; Cavanaugh 2004]. Un valore di PSA al nadir inferiore ad 1 ng/ml è associato ad una miglior prognosi, così come un tempo prolungato al raggiungimento del nadir. Recentemente sono state pubblicate le nuove LG per definire la recidiva biochimica (RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference; Roach 2006) in cui il panel raccomanda, come valore di recidiva biochimica, un aumento di 2 ng/ml o più sopra il livello del nadir del PSA dopo radioterapia, in pazienti in corso o meno di deprivazione androgenica; questa definizione ha una sensibilità del 74% ed una specificità del 71% nell'identificazione di una recidiva clinica.

Un recente Panel della Associazione Americana di Urologia [American Urological Association Prostate Guideline Update Panel; Cookson 2007] ha riconosciuto gli standard proposti dall'AUA e dall'ASTRO per la definizione di ripresa biochimica di malattia. Il Panel sottolinea che questi standard devono essere intesi come valori di riferimento per favorire la confrontabilità tra i risultati degli studi, e non intendono rappresentare dei valori soglia oltre i quali è indicato un trattamento: la decisione di iniziare un trattamento deve essere valutata sulla base di molteplici fattori, tra cui l'interazione medico-paziente, piuttosto che su una specifica soglia di PSA.

Ci sono numerosi studi retrospettivi condotti su pazienti con ripresa biochimica che hanno valutato la capacità del PSA Doubling Time (PSADT), cioè della velocità di duplicazione del valore di PSA, di predire il rischio di malattia metastatica e la sopravvivenza cancro-specifica. Nel complesso, i dati suggeriscono che il PSADT può aiutare ad identificare i pazienti con RB per i quali il carcinoma prostatico potrà diventare clinicamente rilevante e per i quali un intervento precoce potrebbe essere opportuno [Pound 1999; Eisenberger 2003; Partin 2004; D'Amico 2004(b); Hanks 1993; Lee 2005; Roberts 2001].

B Il PSA Doubling Time, basato su almeno 3 misure in un periodo minimo di 6 mesi, dovrebbe essere preso in considerazione nelle valutazioni sulla ripresa di malattia.

Follow-up dei pazienti che hanno effettuato una prostatectomia radicale

Durante le visite di follow-up è necessario valutare la ripresa di malattia e le funzioni genito-urinarie mediante colloquio con il paziente e attraverso compilazione di questionari pertinenti.

Un calendario di follow-up per pazienti sottoposti a chirurgia radicale potrebbe essere:

Esame:	Primo anno:	2°- 5° anno	Successivamente:
Visita con DRE	ogni 4 mesi	ogni 6 mesi	ogni anno
PSA	ogni 4 mesi	ogni 6 mesi	ogni anno

Pazienti che hanno effettuato radioterapia

Anche per questi pazienti durante le visite di follow-up è necessario valutare lo stato della malattia e le funzioni genito-urinarie e intestinali mediante colloquio e compilazione di questionari pertinenti. Soggetti che presentano sintomi compatibili con enteropatie da radiazione dovrebbero essere attentamente valutati per definire la natura e l'estensione del danno e l'eventuale comparsa di neoplasie, utilizzando anche la sigmoidoscopia.

Un calendario di follow-up per pazienti sottoposti a radioterapia potrebbe essere:

Esame:	Primo anno:	Successivamente:
Visita con DRE	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi
PSA	ogni 3 mesi	ogni 6 mesi

FOLLOW-UP DI PAZIENTI CHE HANNO EFFETTUATO ORMONOTERAPIA DI I LINEA

Nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alla terapia e monitorare gli effetti collaterali del trattamento.

Un calendario di follow-up per pazienti sottoposti ad ormonoterapia potrebbe essere:

Esame:	Periodicità:
Visita con DRE	ogni 3/6 mesi
PSA	ogni 3/6 mesi

La frequenza della visita e del PSA dovrebbe essere considerata in base alle caratteristiche del paziente e della storia della sua patologia, oltre alle comorbidità presenti.

In caso di malattia metastatica ossea una scintigrafia ossea ogni anno potrebbe essere consigliata. Tale esame dovrebbe inoltre essere richiesto in caso di sospetto clinico e/o progressione sierologia.

FOLLOW-UP DI PAZIENTI IN PROGRESSIONE ALLA TERAPIA ORMONALE

Il paziente in progressione dopo ormonoterapia di I linea è spesso un paziente con malattia metastatica dell'osso in trattamento androgeno soppressivo da molti mesi (a volte anni). In questa fase della storia naturale di malattia il paziente è a rischio elevato di complicanze scheletriche, di disturbi minzionali e di insufficienza renale da compressione ureterale. Il follow-up in questa fase della storia naturale della malattia deve essere intensificato per identificare segni precoci delle complicanze su descritte.

Un calendario di follow-up per questi pazienti potrebbe essere:

Esame:	Periodicità:
Visita con DRE	ogni 3 mesi
PSA	ogni 3 mesi

Dovrebbero inoltre essere previste valutazioni sierologiche (creatinina e calcio) ed esami strumentali come ecografia reno-vescicale e radiografie dei segmenti scheletrici.

Nel follow-up di questi pazienti è importante la cooperazione di oncologo medico, urologo, palliativista, radioterapista e ortopedico.

APPENDICI

1. RICOVERI PER PROSTATECTOMIA RADICALE IN PIEMONTE, ANNI 2000-2008

Ospedale di ricovero	Anno di ricovero												TOTALE									
	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		N	% C	N	% C
	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C				
Ospedale Maria Vittoria	21	3,9	18	2,2	25	2,6	31	2,6	28	2,1	22	1,7	20	1,6	23	1,6	19	1,3	207	2,0		
Ospedale San Lorenzo	3	0,6	1	0,1	2	0,2	2	0,2	8	0,6	9	0,7	10	0,8	4	0,3	13	0,9	52	0,5		
Ospedale San Biagio	4	0,7	8	1,0	16	1,7	38	3,2	70	5,3	66	5,0	60	4,7	58	4,2	84	5,9	404	3,9		
Istituto S.S. Trinità	21	3,9	49	6,0	60	6,3	66	5,6	74	5,6	57	4,3	53	4,1	79	5,7	64	4,5	523	5,1		
Ospedale Martini	.	.	11	1,3	12	1,3	13	1,1	9	0,7	23	1,7	25	2,0	34	2,4	23	1,6	150	1,5		
Ospedale Civile di Asti	9	1,7	9	1,1	15	1,6	20	1,7	19	1,4	8	0,6	7	0,5	21	1,5	50	3,5	158	1,5		
Ospedale Sant'Andrea	9	1,7	6	0,7	4	0,4	10	0,8	11	0,8	10	0,8	21	1,6	21	1,5	16	1,1	108	1,1		
Ospedale Ss. Pietro e Paolo	2	0,4	6	0,7	10	1,1	14	1,2	16	1,2	24	1,8	29	2,3	22	1,6	12	0,8	135	1,3		
Ospedale S. Giovanni Battista	1	0,2	1	0,0		
Ospedale S. Giovanni Bosco	45	8,3	78	9,6	91	9,6	116	9,8	110	8,3	137	10,4	102	8,0	111	8,0	117	8,2	907	8,8		
Ospedale S. Spirito	4	0,7	2	0,2	12	1,3	15	1,3	22	1,7	12	0,9	17	1,3	31	2,2	23	1,6	138	1,3		
Ospedale Civico	7	0,5	4	0,3	5	0,4	14	1,0	30	0,3		
Stabilimento Ospedaliero Ciriè	1	0,2	11	1,3	18	1,9	37	3,1	47	3,5	48	3,6	44	3,4	26	1,9	41	2,9	273	2,7		
Stabilimento Osp. Lanzo	1	0,1	1	0,0		
Ospedale Ivrea	31	5,7	47	5,8	65	6,9	66	5,6	60	4,5	42	3,2	42	3,3	39	2,8	47	3,3	439	4,3		
Ospedale Civile "E. Agnelli"	2	0,4	5	0,6	4	0,4	9	0,8	14	1,1	13	1,0	10	0,8	15	1,1	19	1,3	91	0,9		
Ospedale degli Infermi	4	0,7	19	2,3	25	2,6	23	1,9	29	2,2	32	2,4	44	3,4	35	2,5	22	1,5	233	2,3		
Ospedale Civile di Giaveno	2	0,4	2	0,0		
Osp. degli Infermi di Biella	23	4,2	46	5,6	70	7,4	63	5,3	56	4,2	39	3,0	23	1,8	24	1,7	32	2,2	376	3,7		
Ospedale Civico di San Lazzaro	27	5,0	41	5,0	53	5,6	63	5,3	69	5,2	56	4,2	57	4,5	48	3,4	49	3,4	463	4,5		
Nuovo Ospedale Ceva	2	0,2	2	0,0		
Osp. Maggiore Ss. Annunziata	8	1,5	12	1,5	26	2,7	27	2,3	30	2,3	20	1,5	26	2,0	19	1,4	30	2,1	198	1,9		
Ospedale San Giacomo	2	0,4	5	0,6	4,0	0,4	12	1,0	27	2,0	19	1,4	22	1,7	33	2,4	31	2,2	155	1,5		
Ospedale Civile Acqui Terme	6	1,1	16	2,0	12	1,3	11	0,9	12	0,9	16	1,2	18	1,4	17	1,2	9	0,6	117	1,1		
Ospedale Ss Antonio e Margherita	9	1,7	17	2,1	12	1,3	7	0,6	14	1,1	8	0,6	6	0,5	3	0,2	5	0,3	81	0,8		
Clinica Pinna Pintor	.	.	3	0,4	5	0,4	8	0,1		
Casa Di Cura Cellini	.	.	6	0,7	1	0,1	7	0,1		

continua

continua

Ospedale di ricovero	Anno di ricovero												TOTALE										
	2000		2001		2002		2003		2004		2005		2006		2007		2008		N	% C			
	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C	N	% C					
Casa di Cura Suore Domenicane	Torino	5	0,9	1	0,1	1	0,1	2	0,1	9	0,1
Casa di Cura "Sedes Sapientiae"	Torino	.	.	1	0,1	10	1,1	8	0,7	10	0,8	.	.	10	0,8	4	0,3	4	0,3	4	0,3	47	0,5
Casa di Cura Cottolengo	Torino	29	5,3	20	2,5	9	0,9	25	2,1	16	1,2	12	0,9	38	3,0	149	1,5
Casa di Cura Fornaca Dissessant	Torino	.	.	29	3,6	5	0,5	4	0,3	24	1,9	32	2,3	94	0,9
Casa di Cura Villa Maria Pia	Torino	1	0,1	2	0,2	15	1,1	23	1,6	41	0,4	41	0,4
Casa di Cura Koelliker Ospedalino	Torino	1	0,2	4	0,5	3	0,3	7	0,6	5	0,4	5	0,4	4	0,3	14	1,0	11	0,8	54	0,5		
Casa di Cura e Riposo S. Luca Spa	Pecetto T.Se	.	.	3	0,4	2	0,2	1	0,1	6	0,1
La Vialarda Spa	Biella	1	0,2	3	0,4	5	0,5	2	0,2	1	0,1	53	4,0	39	3,0	45	3,2	53	3,7	202	2,0		
Santa Rita - Progress - Spa	Vercelli	1	0,1	24	2,0	25	1,9	27	2,0	13	1,0	12	0,9	8	0,6	110	1,1		
Casa di Cura Città di Bra	Bra	18	1,4	12	0,9	13	0,9	43	0,4		
Casa di Cura S. Giuseppe Spa	Asti	1	0,1	.	.	.	1	0,0	
Casa di Cura Salus Srl	Alessandria	.	.	2	0,2	2	0,2	4	0,0
Nuova Casa di Cura Città di Alessandria	Alessandria	6	1,1	28	3,4	19	2,0	12	1,0	10	0,8	13	1,0	13	1,0	18	1,3	22	1,5	141	1,4		
Casa di Cura I Cedri	Fara Novarese	1	0,1	1	0,1	2	0,0
Ospedale Mauriziano "Umberto I"	Torino	23	4,2	29	3,6	25	2,6	25	2,1	22	1,7	22	1,7	15	1,2	14	1,0	14	1,0	189	1,8		
Ospedale Mauriziano - Lanzo Torinese	Lanzo Torinese	2	0,4	5	0,6	21	2,2	9	0,8	37	0,4
Presidio Sanitario Gradenigo	Torino	28	5,1	29	3,6	33	3,5	42	3,5	35	2,6	42	3,2	27	2,1	44	3,2	42	2,9	322	3,1		
Presidio Cottolengo	Torino	41	2,9	30	2,1	71	0,7		
Osp. S. Giov. Battista Molinette	Torino	91	16,7	104	12,7	101	10,7	149	12,6	187	14,1	205	15,5	219	17,1	225	16,1	236	16,4	1517	14,8		
Ospedale San Giovanni A. S.	Torino	1	0,1	1	0,1	.	.	.	2	0,0	
Centro Traumatologico Ortopedico	Torino	1	0,1	3	0,2	2	0,2	6	0,1
Az. San. Ospedaliera "S. Luigi"	Orbassano	26	4,8	22	2,7	49	5,2	50	4,2	82	6,2	58	4,4	57	4,5	67	4,8	86	6,0	497	4,8		
Osp. Maggiore della Carità	Novara	73	13,4	81	9,9	59	6,2	86	7,3	90	6,8	79	6,0	47	3,7	60	4,3	71	4,9	646	6,3		
Az. Ospedal. S. Croce e Carle	Cuneo	11	2,0	20	2,5	37	3,9	61	5,2	76	5,7	81	6,1	77	6,0	82	5,9	61	4,3	506	4,9		
Osp. Civile Ss. Antonio e Biagio	Alessandria	14	2,6	19	2,3	32	3,4	36	3,0	37	2,8	46	3,5	34	2,7	39	2,8	38	2,6	295	2,9		
Totale		544	100,0	816	100,0	948	100,0	1184	100,0	1327	100,0	1321	100,0	1280	100,0	1395	100,0	1435	100,0	10250	100,0		

2. ELENCO DELLE RACCOMANDAZIONI, CON LIVELLI DI EVIDENZA, GRADING E CONFRONTO CON LE PRINCIPALI LINEE GUIDA

Linee Guida considerate		
Sigla	Ente/Agenzia	Titolo, anno
ACS	American Cancer Society	American Cancer Society Guidelines for the Early Detection of Cancer, 2009 (http://www.cancer.org/)
AIOM	Associazione Italiana Oncologia Medica	Carcinoma della prostata, 2006
ANAES	Agence nationale d'accreditation et d'évaluation en santé (Francia)	Opportunité d'un dépistage systématique de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate, 1999
ASSR	Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali	Linee Guida nazionali sul carcinoma della prostata, 2006
*AUA	American Urological Association	Prostate specific antigen (PSA): best practice policy. 2001
AUA	American Urological Association	Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer: 2007 Update.
AURO	Associazione Urologi Italiani	Linee Guida su Carcinoma Prostatico: Diagnosi, Stadiazione e Terapia, 2008
CAN	Canadian Task Force on the Periodic Health Examination	Canadian Guide to Clinical Preventive Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994
EAU	European Association of Urology	EAU Guidelines on prostate cancer. Update March 2007
*EAU	European Association of Urology	EAU issues position statement on screening for prostate cancer. 19 April 2009 (www.urosource.com/)
CC ITA	20 Società Scientifiche Italiane	Italian national consensus conference on prostate cancer screening. Florence, May 17, 2003 [Boccardo 2003]
HTA-Be	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (Belgio)	Health Technology Assessment: l'antigène prostatique spécifique (PSA) dans le dépistage du cancer de la prostate, 2006
INT	Fondazione IRCCS- Istituto nazionale dei tumori	Linee Guida per la diagnosi e il trattamento del carcinoma della prostata, 2006
NCCNe	National Comprehensive Cancer Network	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection. V.2.2007
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer. V.2.2009
NICE	National Institute for Clinical Excellence	Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline. February 2008
NZ	Group NZG. Wellington: National Advisory Committee on Health and Disability (Nuova Zelanda)	Prostate cancer screening in New Zealand, 2004
USPSTF	U.S. Preventive Services Task Force	Screening for Prostate Cancer, 2008

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
1. COMUNICAZIONE CON IL PAZIENTE						
1	E' necessario che il paziente riceva da parte del personale sanitario adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e sulle loro conseguenze e, qualora richiesto, un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita.	VI	A	NICE		
2	Quando è richiesto un consenso informato al paziente, il medico richiedente deve informare in modo chiaro ed esauriente il paziente e deve fornire adeguate risposte alle domande.	VI	A			
3	Il paziente deve essere sempre coinvolto attivamente nelle scelte e messo nelle condizioni migliori per esprimere le sue preferenze.	VI	A	NICE AURO		
4	Appare opportuno porre attenzione agli aspetti psicologici, prevedendo, nelle fasi più delicate o comunque in caso di necessità, un supporto psicologico per il paziente e adeguata formazione per gli operatori.	VI	B	NICE INT AURO		
2. ORGANIZZAZIONE DEI SERVIZI						
5	Deve essere garantita al paziente oncologico la continuità assistenziale, attraverso la condivisione delle informazioni, tra Gruppo Interdisciplinare di Cure, Unità Operative di Cure Palliative e servizi di Medicina Generale.	VI	B	NICE		
6	E' auspicabile che il percorso diagnostico e terapeutico del paziente affetto da tumore della prostata sia organizzato da un Gruppo Interdisciplinare di Cure specializzato, che operi in coerenza con le LG regionali.	III	B	NICE	AURO	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
7	Nella fase terminale i trattamenti palliativi dovrebbero essere garantiti al paziente attraverso le Unità Operative di Cure Palliative, in collaborazione con i servizi territoriali e il medico di famiglia.	VI	B	NICE		
8	E' importante prospettare le diverse alternative al paziente e, previo suo consenso, alla famiglia, per dare l'opportunità dell'esercizio informato della scelta.	VI	A	NICE		
9	Al paziente devono essere fornite informazioni sui servizi sanitari ed assistenziali disponibili e sulle associazioni di volontariato cui rivolgersi per assistenza e/o supporto psicologico.	VI	B	NICE		
3. PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA						
10	Allo stato attuale delle conoscenze non sono raccomandati trattamenti di chemoprevenzione o altri interventi di prevenzione primaria del carcinoma prostatico.	I	D	AIOM AURO ASSR		
11	Allo stato attuale delle conoscenze non si raccomanda l'attivazione di programmi di screening di popolazione per il carcinoma prostatico.	II	E	AIOM AURO ANAES CC ITA *EAU HTA-Be NZ ASSR	USPSTF	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
12	Non è opportuna l'esecuzione di test diagnostici quali il PSA, in ambito ospedaliero o ambulatoriale, sulla base unicamente del maggiore rischio legato all'età, in assenza di sospetto clinico, o di espressa richiesta del paziente, opportunamente informato sul rapporto tra benefici e rischi.	II	D	AIOM AURO CC ITA HTA-Be NZ USPSTF	CAN	ACS *AUA EAU NCCNe
13	Non è raccomandata l'esecuzione del test di screening con PSA negli uomini di 75 anni o più o con una speranza di vita inferiore ai 10 anni.	II	E	ACS *AUA USPSTF	AIOM AURO CC ITA HTA-Be NZ	EAU NCCNe
14	La richiesta del PSA come test di screening in assenza di un sospetto clinico, anche se su espressa richiesta del paziente, deve essere accompagnata da parte del medico richiedente da adeguata informazione, sia delle limitate evidenze di efficacia di uno screening, sia dei rischi connessi all'iter diagnostico e terapeutico.	VI	A	ANAES *AUA AURO *EAU HTA-Be NZ USPSTF	ACS NCCNe	
15	In presenza di espressa richiesta del paziente del test di screening con PSA è necessario informarlo sia dei rischi connessi al successivo iter diagnostico e terapeutico, sia delle limitate evidenze circa i benefici di uno screening.	VI	A	ANAES *AUA AURO *EAU HTA-Be NZ USPSTF	ACS NCCNe	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
4. DIAGNOSI E STADIAZIONE						
16	La presenza di infezioni urinarie dovrebbe essere esclusa prima di effettuare il dosaggio del PSA, soprattutto in soggetti con sintomi compatibili con un'infezione delle basse vie urinarie. Il dosaggio dovrebbe essere rinviato di almeno un mese dopo il trattamento di una infezione urinaria.	III	B	EAU	AURO	
17	Un dosaggio del PSA dovrebbe essere proposto a soggetti per i quali esiste un sospetto clinico di carcinoma prostatico.	I	B	EAU AURO NICE AIOM		
18	Nei soggetti per i quali esiste un sospetto di carcinoma prostatico è raccomandata l'esecuzione di esplorazione digito-rettale da parte di medici esperti.	I	A	EAU AURO NICE AIOM		
19	La decisione di effettuare una biopsia prostatica non dovrebbe basarsi esclusivamente sui livelli di PSA totale rilevati.	I	D	NICE	AURO AIOM EAU ASSR	INT
20	Ai pazienti deve essere fornita un'informazione completa sui rischi e sui potenziali benefici della biopsia prostatica, ed un tempo adeguato e la necessaria assistenza per decidere se sottoporsi o meno alla procedura.	VI	B	NICE		
21	La biopsia prostatica con ecografia transrettale deve essere eseguita in ambiente specialistico nei pazienti con sospetto di neoplasia prostatica a conclusione dell'iter diagnostico, dopo adeguata informazione del paziente.	I	A	NICE		
22	La refertazione anatomopatologica dovrebbe essere uniforme sul territorio regionale e completa delle informazioni utili a fini prognostici e di decisione clinica.	VI	B		AURO NICE	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
23	La ricerca di metastasi a distanza con scintigrafia ossea ed eventuale TC o RMN dovrebbe essere eseguita solo in pazienti ad alto rischio (PSA >=20 o Gleason score >=8 o stadio T3-T4) o con sintomi sospetti.	III	B	NICE EAU	INT AIOM ASSR	
24	In pazienti con aspettativa di vita > 5 anni, con rischio intermedio o alto di malattia localmente avanzata (es. PSA 10-20, Gleason 7, rischio > 20% di invasione linfonodale stimato con nomogrammi o modelli statistici, > 3 biopsie positive al mapping) ulteriori accertamenti per la stadiazione, con RMN (o TC, se controindicata), dovrebbero essere considerati per ottenere elementi fondamentali per le decisioni terapeutiche.	III	B	NICE EAU AIOM INT		AURO
25	Per i pazienti con un basso rischio di malattia extracapsulare non sono indicate ulteriori indagini di stadiazione.	III	D	NICE EAU AIOM INT		
5. TRATTAMENTO						
26	La scelta del trattamento rappresenta un momento cruciale nella storia clinica di questi pazienti, ai quali dovrebbe essere offerta l'opportunità di una valutazione multidisciplinare (attraverso il GIC, o con l'ausilio di documentazione informativa scritta concordata dal GIC o con consulenza presso specialisti di diverse discipline) e di un reale coinvolgimento nella decisione, dopo una equilibrata e completa informazione sui rischi di evoluzione della malattia e sull'efficacia ed i rischi dei trattamenti nei diversi stadi di malattia.	III	B	AURO NICE AUA INT		
27	Le aspettative del paziente devono sempre essere prese in considerazione nella scelta del trattamento: la volontà di un paziente ben informato deve costituire uno dei criteri decisionali, insieme con le caratteristiche della neoplasia, l'aspettativa di vita del soggetto e le eventuali comorbidità presenti.	VI	A	AURO NICE INT AIOM AUA	ASSR	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
28	Ai pazienti con rischio di ricorrenza molto basso e aspettativa di vita >10 anni è proponibile un atteggiamento di sorveglianza attiva.	III	B		NICE NCCN INT EAU AURO AUA ASSR	AIOM
29	Ai pazienti con rischio di ricorrenza molto basso e aspettativa di vita <10 anni è proponibile un atteggiamento di vigile attesa.	III	B		AURO NICE EAU NCCN AIOM INT AUA ASSR	
30	Ai pazienti con aspettativa di vita >10 anni e rischio di ricorrenza basso è proponibile la chirurgia radicale, la radioterapia (conformazionale esterna con alte dosi o brachiterapia) o, in alternativa, la sorveglianza attiva.	III	B	AURO NCCN	NICE AUA EAU AIOM INT ASSR	
31	Ai pazienti con aspettativa di vita <10 anni e rischio di ricorrenza basso è proponibile la vigile attesa o, in alternativa, la radioterapia (conformazionale esterna con alte dosi o brachiterapia).	III	B	AURO EAU NCCN AIOM	NICE AUA INT ASSR	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
32	Ai pazienti con aspettativa di vita > 10 anni e rischio di ricorrenza intermedio sono proponibili la chirurgia radicale o la radioterapia conformazionale esterna con alte dosi.	III	B	AURO NICE EAU NCCN AIOM INT ASSR	AUA	
33	Ai pazienti con aspettativa di vita < 10 anni e rischio di ricorrenza intermedio sono proponibili la radioterapia conformazionale esterna con alte dosi o, in alternativa, la vigile attesa.	III	B	AURO EAU	NICE AUA NCCN AIOM INT ASSR	
34	Nei pazienti a rischio intermedio è proponibile l'utilizzo di ormonoterapia per breve tempo (neoadiuvante con inizio due mesi prima della RT, concomitante ed adiuvante, fino a sei mesi dopo la RT) in associazione alla radioterapia.	I	B	NCCN INT	AURO AUA	NICE EAU AIOM ASSR
35	Ai pazienti con rischio di ricorrenza elevato è proponibile la radioterapia conformazionale esterna ad alte dosi associata ad ormonoterapia per un periodo di almeno 2 anni.	I	B	AURO NICE AIOM	AUA NCCN INT EAU ASSR	
36	Ai pazienti con rischio di ricorrenza elevato e buona aspettativa di vita che desiderino un atteggiamento terapeutico più aggressivo, dopo esclusione del coinvolgimento linfonodale e valutazione del caso all'interno di un gruppo multidisciplinare, può essere proposta la chirurgia radicale, previa corretta informazione circa gli effetti collaterali e le probabilità di successo terapeutico.	I	B	AURO EAU	NICE AUA AIOM INT NCCN ASSR	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
37	Per i pazienti affetti da malattia localmente avanzata è proponibile la radioterapia esterna con intento radicale, associata ad ormonoterapia neoadiuvante, concomitante (dai 3 ai 6 mesi di durata) ed adiuvante, per una durata totale di trattamento tra 2 e 3 anni.	I	A	NICE EAU AIOM	AURO AUA INT NCCN ASSR	
38	Per i pazienti affetti da malattia localmente avanzata con una aspettativa di vita relativamente breve ed asintomatici l'astensione da trattamenti aggressivi fino alla comparsa dei sintomi di malattia è un'opzione da considerare.	III	C	EAU	NICE	AIOM INT NCCN
39	Ai pazienti affetti da malattia localmente avanzata, soprattutto se asintomatici, la terapia ormonale di prima linea non dovrebbe essere proposta di routine, ma solo dopo valutazione del rapporto rischi-benefici nel singolo caso.	III	C	INT ASSR	AIOM EAU NCCN NICE	
40	La radioterapia postoperatoria, subito dopo prostatectomia, è proponibile ai pazienti con documentazione patologica di margini chirurgici positivi o di invasione capsulare o interessamento delle vescicole seminali.	I	B	EAU AIOM INT ASSR	AURO NCCN	NICE
41	Ai pazienti con malattia avanzata, senza metastasi a distanza (M0), e invasione linfonodale irradiabile è proponibile la radioterapia esterna in associazione con l'ormonoterapia adiuvante per un periodo di almeno 3 anni.	I	C		INT AIOM EAU NICE NCCN ASSR	
42	Nei pazienti con malattia metastatica è raccomandabile l'utilizzo di ormonoterapia. L'orchietomia bilaterale può essere proposta come alternativa all'utilizzo di LHRH analoghi.	I	B	AURO NICE EAU NCCN ASSR	AIOM INT	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
43	Il blocco androgenico totale non dovrebbe essere proposto come trattamento standard di prima linea in pazienti con malattia metastatica per l'incertezza nel rapporto tra benefici e rischi e dovrebbe essere valutato caso per caso.	I	D	AURO NICE	EAU NCCN	INT
44	Nei soggetti con malattia avanzata molto responsiva alla deprivazione androgenica l'ormonoterapia intermittente è una opzione proponibile, possibilmente nell'ambito di studi randomizzati.	III	C	EAU AURO NICE NCCN INT	AIOM	ASSR
45	Dopo prostatectomia radicale, i pazienti con recidiva locale in assenza di metastasi e a basso rischio di malattia metastatica dovrebbero essere sottoposti a radioterapia.	II	B	NICE EAU AIOM INT	NCCN ASSR	
46	Dopo prostatectomia radicale, nei pazienti con malattia recidivata e con alto rischio di malattia disseminata, è proponibile la terapia ormonale, associata o meno a radioterapia.	II	B		EAU NCCN NICE INT	
47	Dopo prostatectomia radicale, nei pazienti con malattia recidivata localmente la vigile attesa può essere un'opzione, particolarmente in quei pazienti asintomatici con una aspettativa di vita limitata in cui i trattamenti potrebbero non essere vantaggiosi in termini di rischi/benefici.	III	C	EAU NCCN		INT NICE
48	In pazienti selezionati, che presentino una recidiva locale dopo trattamento radioterapico, potrebbero essere proposti ulteriori trattamenti locali se si può escludere il rischio di malattia metastatica.	V	C	AURO EAU NCCN AIOM	NICE INT ASSR	

continua

N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
49	L'ormonoterapia di prima o seconda linea è indicata in pazienti con ripresa sistemica di malattia.	I	B	EAU NCCN AIOM INT	AURO	
50	A pazienti selezionati con malattia avanzata ormonoresistente possono essere proposte ulteriori manipolazioni ormonali di II o III linea (ad esempio modifica della terapia con antiandrogeni, trattamento con estrogeni, con corticosteroidi o con chetoconazolo).	II-V	C	AURO NICE EAU NCCN AIOM INT ASSR		
51	Nei pazienti con malattia metastatica ormonoresistente e buon performance status è proponibile un trattamento con docetaxel.	I	B	NICE AIOM ASSR	AURO EAU INT	
52	Nei pazienti in cui sia necessaria la terapia antalgica si raccomanda, come proposto dall'OMS, di considerare il dolore come determinante per la scelta del farmaco (analgesici non oppioidi, oppioidi minori, oppioidi maggiori).	I	A	AURO INT		
53	I pazienti con metastasi ossee sintomatiche e non diffuse e performance status sufficientemente alto dovrebbero essere sottoposti a radioterapia.	I	B	NCCN	AURO EAU AIOM INT ASSR	
54	In pazienti con malattia ormonorefrattaria, la terapia con radioisotopi (Sr-89) per il controllo del dolore da metastasi ossee dovrebbe essere proposta in centri selezionati.	I	B	AURO NICE EAU NCCN AIOM INT ASSR		

continua

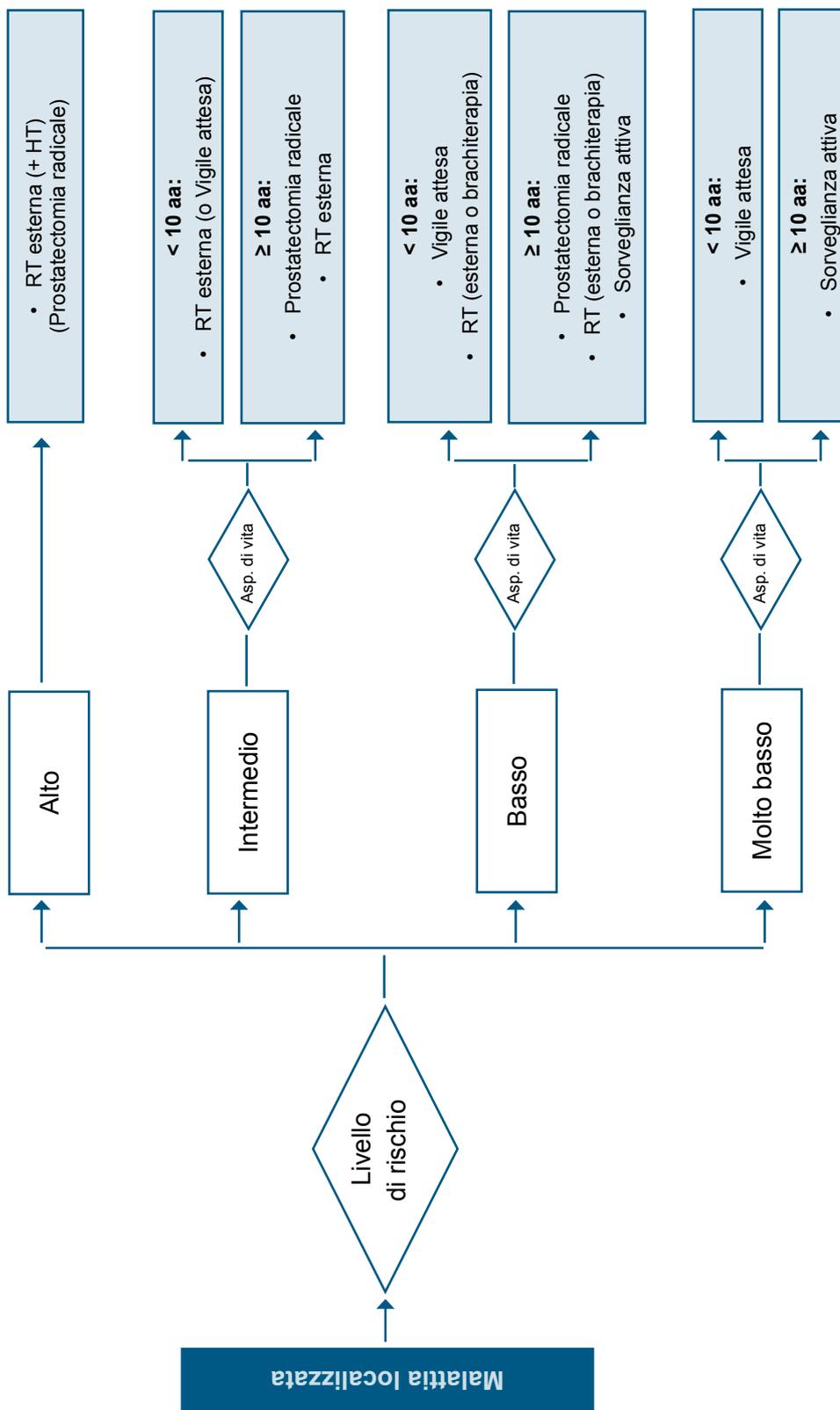
N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
55	I bifosfonati possono essere utilizzati per prevenire l'insorgenza di complicanze scheletriche nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee a rischio di sviluppare complicanze, dopo valutazione del rapporto rischio-beneficio nel singolo paziente.	I	C	EAU NCCN AIOM INT	AURO ASSR	NICE
56	I bifosfonati possono essere utilizzati nei pazienti con tumore della prostata ormonorefrattario e con metastasi ossee per il trattamento del dolore osseo, in associazione ad altri trattamenti (analgesici o radioterapia palliativa).	I	B	AURO	NICE ASSR	INT
57	Nei pazienti in fase terminale l'anoressia, l'astenia e la cachessia neoplastica dovrebbero essere trattate con progestinici o corticosteroidi.	V	B		EAU NICE	
6. RIABILITAZIONE						
58	I pazienti che dovranno essere sottoposti a trattamenti radicali per il tumore della prostata devono essere informati sulle possibili alterazioni della funzionalità minzionale.	VI	A	NICE		
59	Ai pazienti che manifestano incontinenza urinaria a seguito di un trattamento per il carcinoma prostatico può essere proposto l'utilizzo di trattamenti riabilitativi conservativi.	III	B	NICE		
60	I pazienti che dovranno essere sottoposti a prostatectomia radicale o radioterapia devono essere informati sulle possibili alterazioni della loro sfera sessuale, perdita della eiaculazione e della fertilità e dopo l'intervento dovrebbero essere indirizzati al più presto verso uno specialista per il trattamento della disfunzione erettile.	VI	B	NICE		

continua

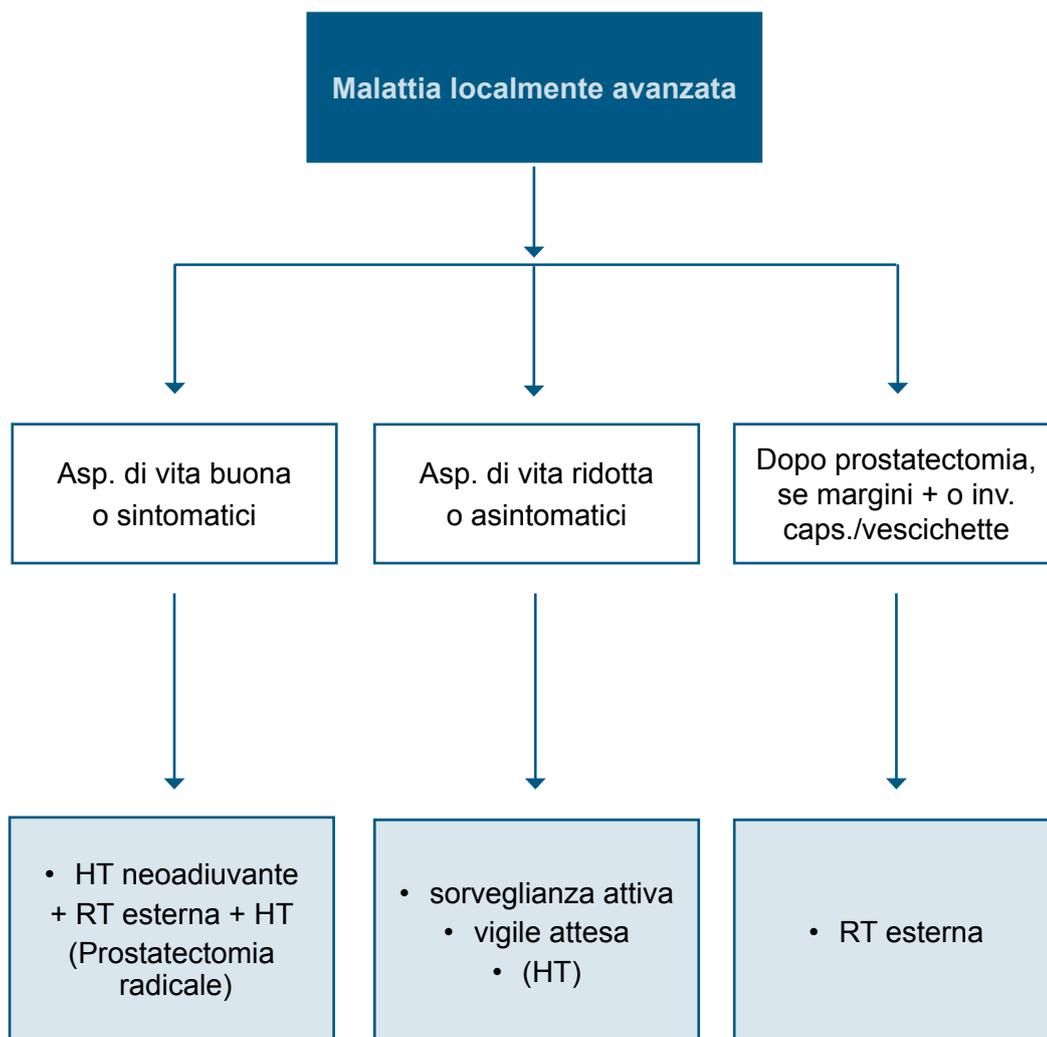
N°	CAPITOLO E RACCOMANDAZIONI	LdE	GRADO	Cfr con altre LG:		
				Concorda	Concorda parzialmente	Non concorda
61	Ai soggetti che manifestano perdita della funzione erettile dovrebbe essere offerto un trattamento farmacologico (con un inibitore della 5-fosfodiesterasi o con prostaglandina E1) o in alternativa, laddove inefficace o controindicato, con vacuum devices, iniezioni locali o protesi peniene.	I-III	B	AURO ASSR	NICE EAU	
7. FOLLOW-UP						
62	I soggetti sottoposti a trattamenti per il carcinoma prostatico dovrebbero essere attentamente valutati per identificare i possibili effetti collaterali e le complicanze delle terapie.	III	B	NICE	AIOM	
63	L'esecuzione di valutazioni seriate del PSA in corso di follow-up dovrebbero essere eseguite con la stessa metodica di analisi, preferibilmente presso uno stesso laboratorio.	III	B		NICE	
64	La sola ripresa biochimica di malattia non deve necessariamente portare ad una modifica immediata della strategia terapeutica.	VI	D	NICE	AURO EAU AIOM	
65	Il PSA Doubling Time, basato su almeno 3 misure in un periodo minimo di 6 mesi, dovrebbe essere preso in considerazione nelle valutazioni sulla ripresa di malattia.	III	B	NICE		

Racc.	LG	Testo o nota sulla raccomandazione discordante
12	ACS	"Health care professionals should discuss the potential benefits and limitations of prostate cancer early detection testing and offer the prostate-specific antigen (PSA) blood test and digital rectal exam (DRE). If, after this discussion, a man asks his health care professional to make the decision for him, he should be tested (unless there is a specific reason not to test). Over 50 (average risk): Should be offered yearly (along with information on potential risks & benefits) to men with at least a 10-year life expectancy. Over 45 (high risk**): Discussion and offer of testing should be done yearly*** "
	*AUA	"Early detection of prostate cancer should be offered to asymptomatic men 50 years of age or older with an estimated life expectancy of more than 10 years. It is reasonable to offer testing at an earlier age to men with defined risk factors, including men with a first-degree relative who has prostate cancer and African-American men. The decision to use PSA for the early detection of prostate cancer should be individualized. Patients should be informed of the known risks and the potential benefits."
	EAU	".. Less controversial, and recommended in most guidelines, is the use of PSA in combination with digital rectal examination (DRE) as an aid to early diagnosis (11) (see chapter 5) (level of evidence: 3)."
	NCCN	Non fornisce raccomandazioni esplicite, ma suggerisce l'offerta del dosaggio del PSA, con discussione col paziente, dall'età di 40 anni.
13	EAU	".. Less controversial, and recommended in most guidelines, is the use of PSA in combination with digital rectal examination (DRE) as an aid to early diagnosis (11) (see chapter 5) (level of evidence: 3)."
	NCCN	"Screening in men over 80 y should be considered individually"
19	INT	"Agobiopisa prostatica. Vi sono candidati i pazienti con almeno una delle seguenti condizioni: valore patologico del PSA, esplorazione rettale sospetta in senso neoplastico, ecografia prostatica transrettale sospetta in senso neoplastico". Non viene indicato il valore patologico del PSA.
24	AURO	"Allo stato attuale in cui le metodiche di imaging presentano importanti limitazioni nella stadiazione, i nomogrammi costituiscono un utile ausilio consentendo di identificare i pazienti con malattia ad elevata probabilità di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di invasione linfonodale."
28	AIOM	Scelta opzione di una politica di attenta sorveglianza (watchful waiting) nei pazienti che hanno una minore probabilità di morire "per" il loro tumore prostatico (pazienti con tumore sicuramente intracapsulare: T1a-b-c T2a, con neoplasia ben differenziata [Gleason ≤ 6] e bassi livelli di PSA [≤ 10 ng/ml] che abbiano una aspettativa di vita inferiore ai 10 anni)
34	AIOM	Il trattamento ormonale neoadiuvante prima della radioterapia definitiva può pertanto essere proposto, specie nei pazienti cT2-T3 grosso volume.
	EAU	"T1b-T2b: Hormonal (3 years) + radiotherapy: better than radiotherapy in poorly differentiated tumors"
	NICE	Adjuvant hormonal therapy is recommended for a minimum of 2 years in men receiving radical radiotherapy for localised prostate cancer who have a Gleason score of ≥ 8.
	ASSR	Anche una deprivazione androgenica breve (< 6 mesi) somministrata prima e durante la radioterapia sembra determinare un miglioramento significativo del controllo locale una riduzione della progressione di malattia e la sopravvivenza globale in pazienti con Gleason 2-6 ma non nei pazienti con Gleason 7-10, dimostrando che nelle forme avanzate una terapia ormonale breve non è sufficiente, mentre nelle forme differenziate avanzate aiuta la radioterapia somministrata con dosi convenzionali
38	AIOM	Tab 7 a pag. 85
	INT	Allegato I (pag. 68)
	NCCN	Locally advanced: RT+OT, o ADT long-term (2-3y), RP.
40	NICE	"Immediate post-operative radiotherapy after radical prostatectomy is not routinely recommended, even in men with margin-positive disease, other than in the context of a clinical trial".
43	INT	"Tra i vari schemi di somministrazione della OT, il blocco androgenico massimale... rappresenta oggi il gold standard nell'approccio terapeutico alla malattia disseminata, per quanto gli studi clinici randomizzati non abbiano dimostrato un consolidato vantaggio terapeutico dell'associazione tra analogo LHRH ed antiandrogeno non steroideo rispetto alla sola castrazione."
44	ASSR	Al momento attuale non sono ancora disponibili risultati di studi randomizzati di durata sufficiente e su un numero adeguato di pazienti che supportino una eventuale superiorità della soppressione androgenica intermittente rispetto a quella continua in termini di sopravvivenza e di qualità di vita. La deprivazione androgenica intermittente deve quindi per ora essere considerata una terapia sperimentale.
47	NICE	Opzione non considerata.
	INT	Allegato O: Algoritmo della recidiva biochimica dopo prostatectomia radicale
55	NICE	"The use of bisphosphonates to prevent or reduce the complications of bone metastases in men with hormone-refractory prostate cancer is not recommended."
56	INT	"Studi futuri devono valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'utilizzo dei bisfosfonati rispetto alla terapia radio-metabolica in pazienti con metastasi ossee dolorose."

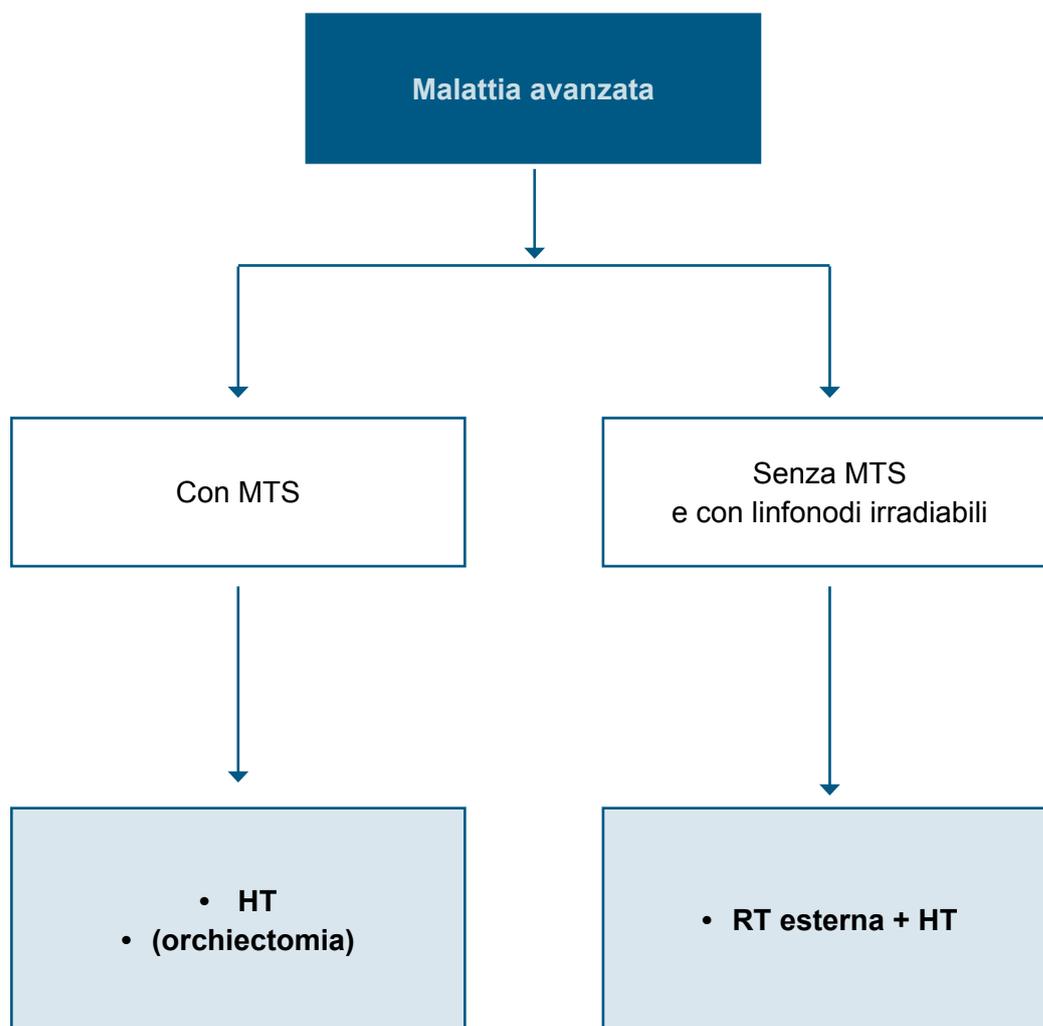
3. ALGORITMI DECISIONALI PER IL TRATTAMENTO



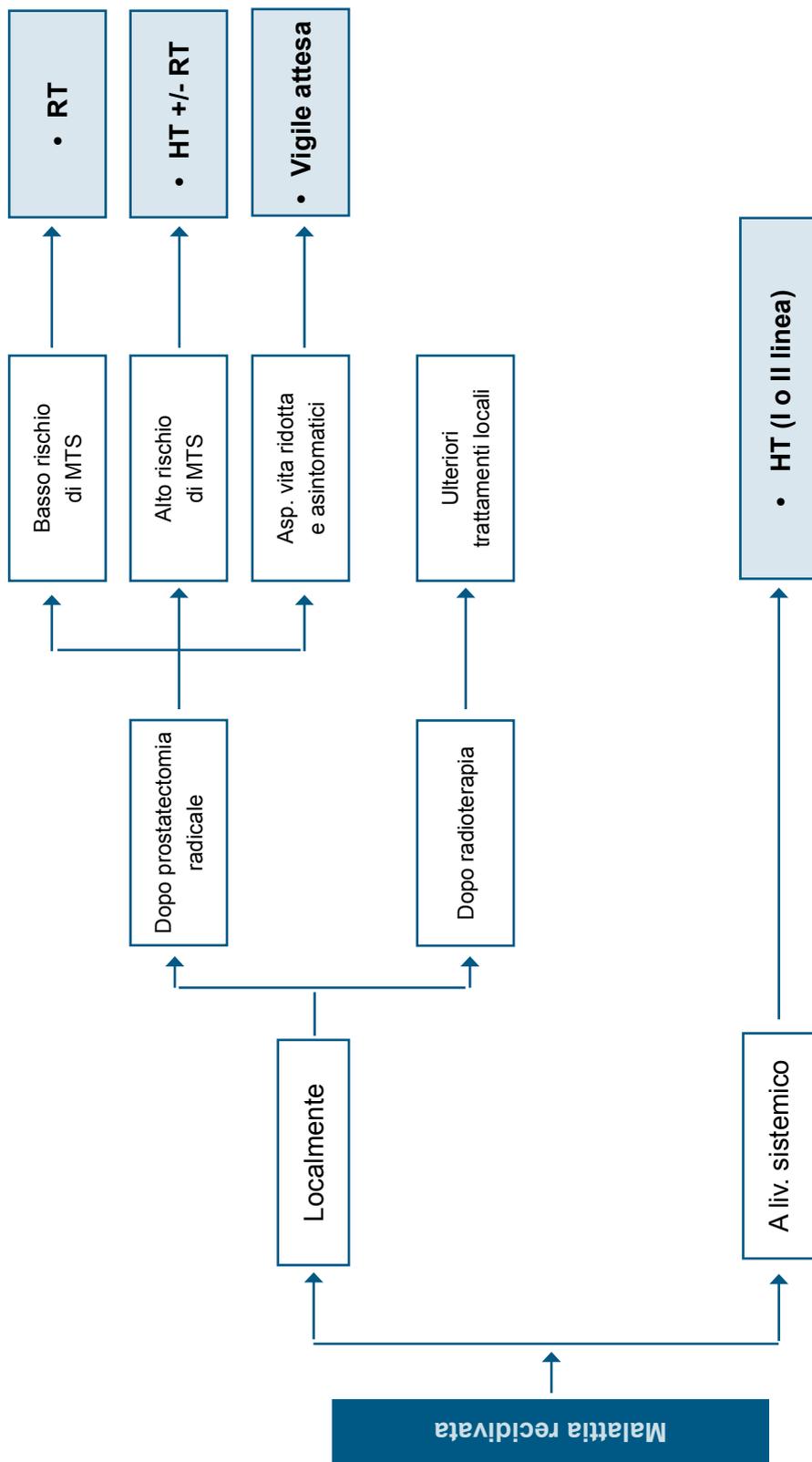
3. ALGORITMI DECISIONALI PER IL TRATTAMENTO



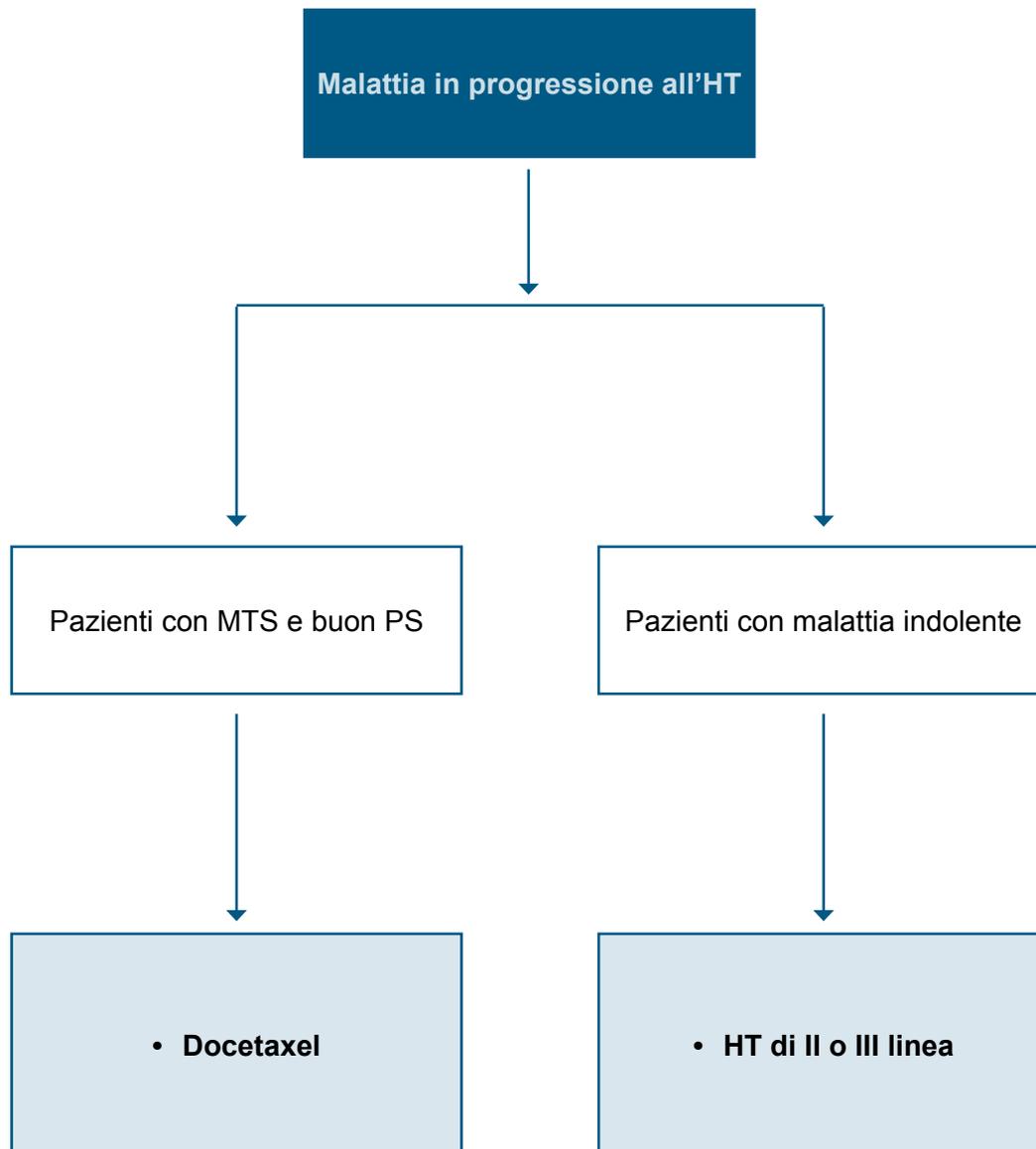
3. ALGORITMI DECISIONALI PER IL TRATTAMENTO



3. ALGORITMI DECISIONALI PER IL TRATTAMENTO



3. ALGORITMI DECISIONALI PER IL TRATTAMENTO



4. SENSIBILITÀ E SPECIFICITÀ DEL TEST PSA NELLA INDIVIDUAZIONE DI UN CARCINOMA DELLA PROSTATA PER DIVERSI VALORI SOGLIA

La tabella riporta i valori di sensibilità e specificità nell'individuazione di un tumore della prostata di qualunque grado e di grado elevato (Gleason ≥ 7), per diversi valori soglia del test PSA [Thompson, 2005].

PSA, ng/ml	Tumore della prostata (qualunque grado)		Tumore della prostata con Gleason ≥ 7	
	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità
1,1	83,4	38,9	92,8	37,0
1,6	67,0	58,7	84,4	54,8
2,1	52,6	72,5	75,6	67,3
2,6	40,5	81,1	67,2	76,5
3,1	32,2	86,7	57,6	82,3
4,1	20,5	93,8	40,4	90,0
6,1	4,6	98,5	13,2	97,8
8,1	1,7	99,4	4,8	99,0
10,1	0,9	99,7	2,4	99,5

Modificata da Thompson IM et al, JAMA 2005.

5. NOMOGRAMMI

I nomogrammi sono strumenti derivati da modelli statistici che possono essere utilizzati per descrivere il probabile decorso di una malattia sulla base di una serie di informazioni note a priori e considerate in maniera simultanea (ad esempio: età, valore di PSA alla diagnosi, Gleason score, ecc) [Chun 2006 e 2007(a,b)].

Diversi studi hanno evidenziato come i nomogrammi abbiano una capacità prognostica più accurata rispetto al solo giudizio dei clinici [Specht 2005; Ross 2002], pur se studi di questo tipo relativamente al tumore della prostata sono scarsi [Ross 2002].

Questi strumenti non rappresentano una sostituzione del giudizio clinico, ma possono essere utilizzati da medici e pazienti come aiuto nel processo decisionale, tenendo sempre in considerazione le aspettative e le preferenze del paziente [NICE 2008].

Per il tumore della prostata sono disponibili nomogrammi per la predizione di diversi outcome, ad esempio i risultati della biopsia, il rischio di coinvolgimento linfonodale o di diffusione metastatica, il rischio di ripresa biochimica dopo trattamento [Chun 2007(a,b)].

Per uno stesso outcome possono peraltro essere disponibili molteplici nomogrammi. Nella scelta del nomogramma da utilizzare è dunque importante prendere in considerazione diversi aspetti relativi alle caratteristiche dello strumento e in particolare alla sua generalizzabilità, in considerazione del fatto che la maggior parte dei nomogrammi di uso corrente è stata sviluppata in realtà diverse da quella italiana.

Nel caso si utilizzi un nomogramma, è importante che il medico espliciti chiaramente al paziente la validità così come i limiti dello strumento in uso.

Questi strumenti predittivi sono in evoluzione continua, ed è verosimile attendersi che nei prossimi anni verranno sviluppati nuovi e più accurati strumenti, che possano includere nuovi e più specifici biomarkers e prendere in considerazione outcome clinicamente rilevanti.

Alcune caratteristiche e limitazioni dei nomogrammi

La validità di un modello, anche definita come accuratezza predittiva, rappresenta la capacità complessiva del modello di predire l'outcome di interesse.

La validità include due componenti fondamentali, la capacità di discriminazione e la calibrazione.

La capacità di discriminazione è una misura di quanto correttamente un modello discrimina tra coloro che hanno (casi) o non hanno (non-casi) l'outcome in studio. La discriminazione si misura più spesso attraverso l'area sottesa alla curva ROC (Receiver Operating Characteristics) anche definita c-statistics. La capacità di discriminazione varia dal 50 al 100%, dove il 50% è equivalente al lancio di una moneta (ovvero, all'assenza di alcuna capacità di predizione) e il 100% rappresenta la predizione perfetta. Nessun modello raggiunge la predizione perfetta, e si considerano accettabili valori superiori al 70% -80%.

La mancanza di una predizione perfetta può essere dovuta alla non inclusione nei modelli di fattori di rischio non noti, oppure alla non ottimale inclusione nei modelli dei fattori di rischio noti.

La calibrazione è una misura di quanto correttamente le probabilità predette sono in accordo con i rischi realmente osservati. Può essere rappresentata graficamente da un plot di calibrazione, dove vengono messe a confronto le probabilità predette verso quelle osservate nei sottogruppi a diversi livelli di rischio. La calibrazione informa dunque l'utilizzatore

sulla performance del modello in diversi sottogruppi di popolazione; ad esempio, alcuni modelli possono avere una buona predittività in pazienti a basso rischio ma non in quelli ad alto rischio.

L'accuratezza predittiva di un modello dovrebbe essere idealmente confermata in una coorte esterna (validazione esterna); esistono tuttavia anche metodi statistici (es. bootstrapping) attraverso i quali effettuare validazioni interne alla coorte.

La performance del nomogramma è strettamente dipendente dalla coorte di pazienti da cui è stato derivato; questo può avere implicazione nella generalizzabilità dei risultati. Prima di utilizzare un modello per un dato paziente è importante che il clinico verifichi che il nomogramma sia stato validato in pazienti con caratteristiche simili. La prevalenza e le caratteristiche dei tumori della prostata in una determinata popolazione possono ad esempio essere influenzati dall'etnia [Chun 2007(b)].

Le modalità di selezione del modello (ovvero delle caratteristiche dei pazienti inclusi) sono un fattore da considerare. Ad esempio, nella costruzione della maggior parte dei modelli i pazienti in terapia neoadiuvante non erano stati inclusi; di conseguenza, tali modelli non sono applicabili a pazienti in terapia neoadiuvante.

La maggior parte dei nomogrammi sono stati sviluppati a partire da casistiche molto numerose di pazienti; tuttavia la casistica è basata più spesso sui dati di un singolo centro di eccellenza, e/o su casistiche di chirurghi/urologi di centri ad elevata specializzazione, e di conseguenza è possibile che si verifichi un bias nell'outcome di interesse.

Nel corso degli anni, principalmente a causa della diffusione di screening opportunistici con PSA, sono avvenuti rilevanti cambiamenti nello stadio clinico alla presentazione dei tumori della prostata (migrazione dello staging). Nelle casistiche di Partin e collaboratori (pazienti trattati con prostatectomia radicale), la percentuale di tumori in stadio T1c alla presentazione è passata dal 33% del periodo 1982-1996, al 63% del periodo 1994-2000, al 77% nel periodo 2000-2005 [Partin 1997; Partin 2001; Makarov 2007].

Tra i cambiamenti avvenuti vi sono stati anche un abbassamento delle soglie per l'esecuzione della biopsia e modifiche nelle modalità di esecuzione della biopsia (dallo schema a sestanti a schemi più estesi). La capacità predittiva del PSA nel setting bioptico appare attualmente ridotta, a causa della sua attuale minore variabilità [Chun 2007(b)].

Queste considerazioni indicano la necessità di aggiornamenti periodici dei nomogrammi, per tener conto delle caratteristiche attuali dei pazienti.

Infine, sono pochi i nomogrammi per la predizione di outcome clinicamente rilevanti, quali la comparsa di metastasi o la sopravvivenza. La ripresa biochimica di malattia dopo trattamento rappresenta chiaramente un endpoint surrogato. La valutazione conclusiva degli effetti dei fattori di rischio è legata alla possibilità di eseguire un follow-up di lungo periodo dei pazienti con tumore della prostata, per valutare il rischio effettivo di diffusione locale, di diffusione a distanza, la sopravvivenza tumore specifica e la sopravvivenza globale.

6. ANATOMIA PATOLOGICA

6.a ESAME MACROSCOPICO E CAMPIONAMENTO

Invio dei campioni e processazione

Sia per i campioni biotici che per quelli chirurgici l'accuratezza della valutazione istologica è in rapporto con l'inquadramento clinico del caso: le richieste di esame istologico, devono pertanto contenere tutti i dati clinici e strumentali pertinenti (PSA, terapia, precedenti interventi, precedenti diagnosi istologiche etc). In particolare, la somministrazione di anti-androgeni, LH-RH-analoghi e finasteride dovrebbe essere specificata, poiché questi farmaci sono responsabili di specifiche modificazioni morfologiche della prostata sia benigna sia maligna. L'anamnesi positiva per altre neoplasie (non solo urologiche) dovrebbe essere specificata.

I campioni devono essere inviati al Laboratorio di Anatomia Patologica fissati in idonei volumi di formalina neutra tamponata al 10%. Frustoli agobiottici di lunghezza adeguata (≥ 10 mm) vengono inviati in contenitori separati per ogni singola sede di prelievo così da originare refertazione istopatologia sede-specifica [van der Kwast 2003]. La distorsione per coartazione dei frustoli liberamente flottanti nel fissativo può essere minimizzata ponendo il campione appena estratto tra due spugnette acriliche accolte in una cassetta da inclusione (metodo "sandwich"): con tale procedura si riduce il numero delle sezioni istologiche (tre livelli di microtomia) necessarie ad ottenere preparati adeguatamente rappresentativi della superficie del frustolo biotico [Rogatsch 2000; Boccon-Gibot 2004].

Per i campioni chirurgici sono utili i reperi relativi a margini, vasi etc.

Esame Macroscopico

- Esame di campioni da biopsia (mapping) prostatico e dei tessuti peri-anastomotici dopo prostatectomia radicale. Numerazione e misurazione dimensionale dei frustoli agobiottici. Nelle biopsie perianastomotiche deve essere segnalata anche l'eventuale presenza di tessuto prostatico benigno residuo.
- Esame di campioni da resezione trans-uretrale (TURP)
 - Pesatura con bilancia di precisione
 - Descrizione di dimensione, forma e colore dei frammenti
 - Campionamento: inclusione in toto dei primi 10 grammi di tessuto (4-5 cassette) ed una inclusione aggiuntiva per ogni 10 grammi di frammenti residui. Se nell'esame di una TURP non completamente inclusa si identificano microscopicamente focolai di PIN o di carcinoma o sospetti di esserlo tutto il materiale residuo dovrà essere processato ed esaminato indipendentemente dalla quantità. Analogamente per il materiale da TURP in pazienti con PSA elevato o comunque con sospetto clinico di neoplasia.
- Esame di campioni da enucleoresezione per via trans-vescicale o per altra via: l'intervento viene eseguito per iperplasia benigna ed il reperto derivante mantiene la configurazione anatomica del tessuto asportato implementando, rispetto alla TURP, il potenziale informativo dell'osservazione macroscopica.
 - Inchiostratura del campione (se giunto integro) per indicare il rapporto con il margine di un eventuale focolaio neoplastico.

- Sezioni seriate di 3 mm di spessore sia del pezzo fresco che dopo fissazione.
 - Peso, dimensioni, forma, colore e consistenza dei frammenti vengono valutati e annotati. Vengono anche segnalati noduli ed aree con aspetto insolito rispetto a quanto atteso per BPH (aree gialle o focolai di consistenza differente rispetto al tessuto circostante) così come la presenza di cisti, calcoli, aree ascessualizzate, ecc.
 - Campionamento minimo: tutte le aree microscopicamente sospette oltre ad almeno tre sezioni per ciascuno dei lobi laterali ed una sezione per il lobo medio. Non esiste rationale accertato per un ulteriore campionamento dipendente dalle dimensioni del reperto essendo i valori dimensionali dipendenti dall'espansione dell'iperplasia benigna e solo eccezionalmente dalla crescita locale del carcinoma.
- Esame di campione da prostatectomia radicale
- Orientare il pezzo e marcare i margini chirurgici con inchiostro di china
 - Fissare l'intero pezzo per alcune ore oppure over-night. Riduzione del tempo fissazione può essere ottenuto con micro-onde
 - Sezionare i vasi deferenti ed il margine prossimale (collo vescicale)
 - Campionare il margine distale (apicale) ottenendo una sezione sottile e sezionare il cm distale dell'apice. Il cono ottenuto va sezionato perpendicolarmente al margine di taglio
 - Sezioni del parenchima prostatico di 2-3 mm di spessore dall'apice alla base
 - Esame macroscopico delle sezioni sequenziali ottenute usando l'uretra (forma U con concavità rivolta al bordo posteriore) come repere
 - Fotografie o fotocopie delle sezioni con identificativo
 - Descrizione: Peso e dimensione del campione; Organi presenti (Prostata intera? Uretra-lunghezza; Vescicole Seminali; Vasi; Linfonodi); Caratteristiche macroscopiche della neoplasia (Localizzazione nei lobi; Dimensioni; Colore; Bordi; Estensione capsulare e periprostatica); Prostata non neoplastica (Iperplasia nodulare?); Uretra (Pervia? Infiltrata da neoplasia?) Vescicole seminali (Intersamento neoplastico).

Campionamenti: Margini vasi deferenti; Margine Prossimale (Collo vescicole); Margine Distale (Apicale) diviso in destro e sinistro; Vescicole Seminali (porzione prossimale, media e distale di entrambi i lati), Prostata.

L'esame in toto della prostata rimane procedura consigliata in quanto il carcinoma è macroscopicamente evidente solo in una parte dei casi (26-40%) e non consente il campionamento selettivo, mirato e completo del tumore. L'utilizzo di macrosezioni agevola l'esame ma non comporta maggiore accuratezza nella stadiazione rispetto alle metodiche routinarie di processazione [Montironi 2003]. La procedura può essere in alcune istituzioni considerata troppo onerosa o essere tecnicamente non eseguibile: il protocollo di esame in toto può comunque essere facilmente modificato per utilizzare cassette di dimensioni tradizionali. Anche quando sia identificabile la lesione maggiore non tutti i foci neoplastici sono identificabili: senza esame totale le determinazioni del Gleason ma soprattutto dello stadio patologico e dei margini di resezione potrebbero risultare non rappresentative della reale estensione della malattia. In alcuni studi [Desai 2002; Sehdev 2001] sono state rilevate significative differenze nell'incidenza di estensione extra fasciale del tumore ed interessamento delle vescicole seminali tra campionamento parziale e totale del reperto di prostatectomia. Per contro, i due metodi di campionamento non han-

no dato risultati differenti in termini di gradazione di Gleason, stato dei margini di resezione e stadio patologico in casistiche di complessive 1.634 prostatectomie [Hollenbeck 2000; Grossfeld 2000]. E' comunque raccomandabile, quando si utilizzi il campionamento parziale dell'organo anche in assenza di lesione macroscopicamente identificabile l'utilizzo sistematico di un protocollo di campionamento che consenta la conservazione e l'orientamento del tessuto residuo per gli opportuni prelievi aggiuntivi si rendessero necessari [Montironi 2003].

6.b PRECURSORI DEL CARCINOMA PROSTATICO E LESIONI CHE SIMULANO IL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Iperplasia adenomatosa atipica (AAH)

Sinonimo: adenosi.

L'iperplasia adenomatosa atipica è caratterizzata da acini proliferanti di piccolo o medio calibro usualmente in forma di un nodulo ben circoscritto. Occasionalmente si possono estendere nello stroma prostatico adiacente. In qualche caso simula fortemente il carcinoma a piccoli acini ma non ha tutti i criteri architetturali e citologici del carcinoma.

Il fatto che in questa condizione le alterazioni genetiche e molecolari siano di scarso rilievo o assenti, indicherebbe che AAH sia non tanto un precursore del carcinoma quanto una lesione che simula microscopicamente il carcinoma. [Young 2000; Eble 2004].

Proliferazione Atipica a Piccoli Acini (ASAP)

È ragionevole formulare una diagnosi di sospetto di malignità in una biopsia che contiene focolai nei quali la combinazione delle anomalie citologiche e architetturali resta sotto la soglia diagnostica del carcinoma. Per questa categoria diagnostica che implica incertezza, inconclusività ma comunque sospetto è stato utilizzato il termine di "proliferazione atipica a piccoli acini" o, più compiutamente, "proliferazione microacinare atipica sospetta ma non diagnostica di malignità". È un quadro che rappresenta un problema diagnostico comune (2,5%-6%) [Herawi 2005]. È fortemente raccomandabile l'utilizzo della ricerca immunohistochimica delle citocheratine e di p63 per ridurre il numero delle diagnosi non conclusive [Shah 2004].

In considerazione del rischio elevato di carcinoma prostatico susseguente, si ritiene mandatorio programmare per i casi ASAP una seconda serie di biopsie in quanto il re-mapping ha mostrato adenocarcinoma nel 30-60% dei casi; la massima frequenza di biopsie positive dopo ASAP è osservata alla prima re-biopsia e decresce progressivamente nei mapping successivi [Moore 2005; Fadare 2004; Scattoni 2005; Girasole 2006].

Neoplasia Prostatica Intraepiteliale (PIN)

Trasformazione neoplastica dell'epitelio di rivestimento di preesistenti dotti ed acini prostatici (Displasia Intraduttale, Displasia Duttale-acinare). Morfologicamente è costituita da alterazioni citologiche (affastellamento e stratificazione cellulare, pleomorfismo, nucleoli, alterazioni della tessitura cromatinica dei nuclei) di varia severità (Grado I (PIN di basso grado; Grado II, e Grado III, PIN di alto grado). La presenza di nucleoli distingue HG da LG PIN. La WHO codifica quattro architetture di sviluppo per HG PIN (piatto/ atrofico, micropapillare, cribriforme, "a ciuffi") e cinque varianti istologiche (cellule ad anello con castone, mucinosa, schiumosa, invertita, neuroendocrina, a piccole cellule). LG PIN è scarsamente riproducibile e difficile da distinguere dall'epitelio iperplastico e, allo stato

attuale delle conoscenze, non è considerato precursore di carcinoma: è pertanto sconsigliabile la menzione di LG PIN nel referto istopatologico. Raccomandazione: usare quanto possibile la classificazione internazionale WHO [Eble 2004].

Clinicamente HG PIN non si associa ad innalzamento del PSA, non è identificabile con la esplorazione rettale, nè con imaging. Nella pratica clinica HG PIN si riscontra, seppure con ampia variabilità tra diverse Istituzioni) nel 4-6% delle biopsie prostatiche, 2,3-2,8% delle TURP, 46-83% delle cistoprostatectomie per patologia non neoplastica prostatica, nell'85-100% delle prostatectomie radicali. Dati morfogenetici, molecolari e genetici avvalorano la relazione esistente tra HG PIN e carcinoma prostatico e dimostrano che HG PIN è il precursore dell'adenocarcinoma moderatamente e scarsamente differenziato che origina dalla zona periferica della prostata. HG PIN nella biopsia prostatica rappresenta un efficace biomarcatore di rischio di carcinoma sincrono o metacrono, essendo l'incidenza media di carcinoma in pazienti re-biopsiati dopo diagnosi di HG PIN in precedenti agobiopsie intorno al 30% (53% quando HG PIN è associato a proliferazione atipica a piccoli acini, PINATYP) [Alsikafi 2001]. Recentemente è stata osservata una riduzione della significatività di PIN di alto grado nella predizione di carcinoma nelle biopsie successive, verosimilmente correlato con l'anticipazione della biopsia ma anche con la maggiore sensibilità del patologo nel diagnosticare questa alterazione e con l'aumentato numero di prelievi alla prima biopsia. Attualmente vengono individuati anche focolai PIN di dimensioni molto piccoli, dotati di basso potenziale di progressione. In effetti, se si escludono le PIN micro-focali e ci si limita a valutare PIN estese e/o multifocali la capacità predittiva di carcinoma per la HG-PIN è rimasta pressoché invariata [Kronz 2001; Bishara 2004]: per questo motivo il carattere esteso e/o multifocale della lesione dovrebbe essere segnalato nel referto. HG PIN è predittivo del rischio di carcinoma in tutto il territorio prostatico: ne consegue che la procedura di re-biopsia cui deve essere sottoposto entro 6 mesi il paziente con HG PIN preveda il campionamento sistematico dall'intera ghiandola [Borboroglu 2001; Gokden 2005].

Adenocarcinoma Minimo

L'esiguità del reperto non limita di per sé la certezza della diagnosi né esiste un cut-off dimensionale concordemente accettato in letteratura. Tuttavia la lesione, attualmente di frequente occorrenza nella diagnostica istopatologica delle biopsie prostatiche, deve essere rigorosamente confinata dai criteri diagnostici così detti "maggiori" [Iczkowski 2000].

Indagini immunoistochimiche

In aggiunta ai criteri morfologici tradizionali, le indagini immunoistochimiche che possono essere d'aiuto nella definizione dell'immunofenotipo del carcinoma prostatico e quindi della sua diagnosi, soprattutto in volumi tissutali minimi, sono:

- citocheratine ad alto peso molecolare (34betaE12), presenti nelle cellule dello strato basale: il carcinoma prostatico, privo di cellule basali, non mostra immunoreattività per 34betaE12. La metodica ha consentito la diagnosi di certezza nel 68% di casi dubbi [Novis 1999];
- la p63, proteina nucleare espressa dalle cellule basali [Iczkowski 2006];
- l'alfa-metil-CoA-racemasi (o P504S) è iperespressa (71-94% dei casi) nell'adenocarcinoma e in HG PIN ma anche, seppure con minore frequenza (7-15,9%) ed intensità, nelle ghiandole normali [Beach 2002]. Da qui l'indicazione all'utilizzo diagnostico in associazione con altri marcatori immunoistochimici [Hameed 2005].

6.c REPORTING PATOLOGICO SU AGOBIOPSIA PROSTATICA

Il referto patologico dell'esame eseguito su biopsia prostatica dovrebbe riportare:

- numero delle biopsie esaminate
- lunghezza delle biopsie (ciascuna + totale)
- presenza di flogosi
- presenza di altre alterazioni benigne potenzialmente significative (es: atrofia/iperplasia post-atrofica, iperplasia benigna). Poiché l'iperplasia prostatica benigna ha per definizione una struttura nodulare non osservabile in biopsia il giudizio di "iperplasia fibroleiomiadenomatosa" è sconsigliato nell'esame di ago-biopsie; la presenza di ghiandole benigne sarà riferita come presenza di parenchima prostatico
- presenza di alterazioni morfologiche da terapia
- campione inadeguato. Si considera inadeguato il campione che non contenga nemmeno un acino di ghiandola prostatica (Essiccamento, schiacciamento, eccessiva frammentazione, inadeguata fissazione ed ulteriori cause di inadeguatezza del campione).

In caso di carcinoma [Epstein 2004; Amin 2005; Srigley 2006]:

- tipo istologico (se omesso si intenderà acinare o classico). Gli istotipi a piccole cellule, sarcomatoide ed adenosquamoso possono essere diagnosticati come tali anche nei campioni agobiopistici, mentre gli istotipi duttale, mucinoso ed a cellule con anello di castone devono essere solo segnalati come componente, in quanto per la categorizzazione è richiesta una soglia di estensione non inferiore al 25% della neoplasia
- grado istologico (Grading sec. Gleason Combinato: obbligatorio; grado nucleare WHO: facoltativo). La valutazione del grado di Gleason è sempre eseguibile ed utile indipendentemente dalle dimensioni del focolaio neoplastico, anche se l'affidabilità della valutazione diminuisce in funzione inversa al valore dimensionale [Rubin 2000] Lo score biopistico deriva dalla somma del pattern prevalente più il pattern peggiore; se è presente un solo pattern lo score corrisponde al raddoppio. Qualsiasi focolaio neoplastico di alto grado, anche se di minimo valore dimensionale, deve essere considerato nella gradazione. Coerentemente, anche un pattern terziario di grado più elevato rispetto al primario e al secondario deve essere incorporato nello score finale, indipendentemente dalle dimensioni, in quanto correlato al potenziale di progressione neoplastica [Hattab 2006]. Se in biopsie diverse sono presenti differenti gradi di Gleason la biopsia con il peggiore score dovrebbe essere segnalata poiché molte valutazioni cliniche si baseranno sul risultato peggiore e non sul risultato medio utile [Poulos 2005]
- numero delle biopsie interessate dalla lesione
- quantità della neoplasia. Esistono solide evidenze a favore della correlazione tra quantità di neoplasia presente nei frustoli agobiopistici, alcune variabili prognostiche valutabili nel reperto di prostatectomia [Grossklaus 2002] e risposta alla radioterapia [Kestin 2002]. La valutazione quantitativa della lesione nelle biopsie può essere effettuata misurando l'estensione in mm. della lesione e/o la percentuale di carcinoma sul totale del tessuto esaminato: intervalli del 5% sono considerati sufficientemente precisi. Grado di Gleason ed estensione di lesione dovrebbero essere indicati per ogni biopsia positiva e oltre che nella valutazione finale riassuntiva

- presenza nella neoplasia di alterazioni morfologiche da terapia ormonale (in questo caso il grading non è effettuabile né sec. Gleason né sec. WHO): una ipotesi di risposta terapeutica buona, mediocre, scarsa o nulla, diffusa vs. focale può talora essere formulata e dovrebbe essere riferita nel report
- invasione perineurale. Il valore prognostico è controverso. Tuttavia, la facilità di identificazione istologica ne suggerisce la segnalazione nel referto
- rapporto dei focolai neoplastici osservati con la capsula, quando evidente; presenza di tessuti peri-capsulari indenni o eventuale interessamento del tessuto periprostatico.

6.d REPORTING PROSTATECTOMIA RADICALE

Il referto patologico dell'esame eseguito sul reperto di prostatectomia radicale deve fornire le seguenti informazioni:

- definire accuratamente il grado di Gleason
- definire lo stadio patologico della neoplasia (localizzazione intraprostatica vs estensione extraprostatica; infiltrazione delle vescicole seminali; metastasi linfonodali)
- definire lo stato dei piani di resezione chirurgici rispetto alla neoplasia.

Grado di Gleason [Epstein 2005(a)]

Nella prostatectomia radicale il grading può essere molto accurato, avendo a disposizione ampie e rappresentative superfici istologiche del tessuto neoplastico. Contrariamente alla valutazione in frustoli agobiopici, l'eventuale pattern terziario può essere esplicitato nel referto ma non necessita di essere incorporato nello score finale. In caso di neoplasia a nodi multipli distinti lo score viene assegnato al nodulo dominante.

Estensione extraprostatica [Epstein 2005(b); Montironi 2003]

Rappresenta l'estensione della neoplasia oltre i confini della prostata (stadio patologico pT3a). Oltre all'infiltrazione neoplastica del tessuto adiposo periprostatico vengono considerate tali anche l'invasione perineurale di tronchi nervosi a localizzazione extraprostatica e le distorsioni focali del contorno prostatico in corrispondenza della parete anteriore, settore in cui il tessuto adiposo è di per sé scarso e può essere obliterato dalla reazione desmoplastica indotta dall'invasione tumorale.

Infiltrazione delle vescicole seminali [Montironi 2003]

Viene considerata la presenza di tessuto neoplastico nella tonaca muscolare delle vescicole seminali solo nella loro porzione extraprostatica, essendo la porzione intraprostatica corrispondente ai dotti eiaculatori.

Volume tumorale [Srigley 2006]

Non vi sono evidenze conclusive sul volume tumorale come fattore prognostico indipendente. La sua attendibile misurazione richiede metodologie di non facile applicabilità nella diagnostica routinaria. E' suggeribile una grossolana valutazione della estensione del tumore nel reperto di prostatectomia espressa come percentuale della superficie tissutale interessata dalla neoplasia.

Invasione vascolare [Srigley 2006]

E' raccomandabile segnalare la presenza di invasione vascolare, sia linfatica che venosa, nel referto delle prostatectomie.

Piani chirurgici [Montironi 2003]

Viene considerato interessato il margine di resezione nel quale si identifichino cellule tumorali in contatto con la linea di inchiostatura. Qualsiasi eventuale, minima distanza tra il tumore ed il reperi implica la negatività del margine e non ha implicazioni prognostiche [Han 2004]. Lo stato dei margini di resezione può essere riportato nel referto utilizzando l'opportuno codice R del sistema pTNM [Srigley 2006].

6.e CLASSIFICAZIONE TNM DEL CARCINOMA PROSTATICO [UICC 2002 e agg. 2009]**Tumore primitivo (T)**

Clinica

TX Il tumore primitivo non può essere definito

T0 Non segni del tumore primitivo

T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini

T1a Tumore scoperto casualmente nel 5% o meno del tessuto asportato

T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato

T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (ad esempio, a causa del PSA elevato)

T2 Tumore limitato alla prostata*

T2a Tumore che interessa la metà o meno di un lobo

T2b Tumore che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi

T2c Tumore che interessa entrambi i lobi

T3 Tumore che si estende attraverso la capsula prostatica**

T3a Estensione extraprostatica (mono- o bilaterale)

T3b Tumore che invade la/e vescichetta/e seminale/i

T4 Tumore fisso che invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica, sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica.

* un tumore scoperto in uno o entrambi i lobi mediante agobiopsia, ma non palpabile o visibile mediante la diagnostica per immagini, è classificato come T1c.

** l'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica (ma non oltre) non è classificata come T3 ma come T2.

Linfonodi regionali (N)

NX I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0 Non metastasi nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Metastasi a distanza (M)*

MX La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata

M0 Non metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

M1a Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)

M1b Metastasi ossee

M1c Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee

* In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata, pM1c è quella più avanzata.

Principali aggiornamenti della 7^a classificazione TNM del 2009:

A parte l'abolizione della categoria Mx (per tutti i tumori), le definizioni dei parametri T, N, M sono rimaste sostanzialmente invariate.

La classificazione in **stadi prognostici** è stata modificata, includendo anche i valori di PSA, nel modo seguente:

I	T1a-c	N0	M0	PSA<10	Gleason<=6
	T2a	N0	M0	PSA<10	Gleason<=6
IIA	T1a-c	N0	M0	PSA<20	Gleason=7
	T1a-c	N0	M0	10<=PSA<20	Gleason<6
	T2a-b	N0	M0	PSA<20	Gleason<=7
IIB	T2c	N0	M0	Qualunque PSA	Qualunque Gleason
	T1-2	N0	M0	PSA>=20	Qualunque Gleason
	T1-2	N0	M0	Qualunque PSA	Gleason>=8
III	T3a-b	N0	M0	Qualunque PSA	Qualunque Gleason
IV	T4	N0	M0	Qualunque PSA	Qualunque Gleason
	Qualunque T	N1	M0	Qualunque PSA	Qualunque Gleason
	Qualunque T	Qualunque N	M1	Qualunque PSA	Qualunque Gleason

7. TECNICHE CHIRURGICHE E COMPLICANZE DELLA PROSTATECTOMIA RADICALE

L'intervento chirurgico si può eseguire con accesso retropubico oppure, in casi selezionati, con accesso perineale.

In caso di accesso retropubico si esegue una incisione sotto-obelico-pubica e dopo apertura della fascia ombelico-prevescicale si procede, previa eventuale linfadenectomia iliaco-otturatoria, all'apertura della fascia pelvica con successiva legatura e sezione del plesso venoso del Santorini (un momento delicato dell'intervento per il possibile rischio di emorragia); si procede quindi ad isolamento e sezione dell'uretra, asportazione di prostata e vescichette seminali (previa legatura e sezione dei peduncoli vascolari), anastomosi uretero-vescicale su catetere di Foley. La durata media dell'intervento è di circa 2 ore, la degenza ospedaliera di 4-5 giorni e la rimozione del catetere avviene dopo 7-10 giorni.

Nei pazienti in stadio clinico T1 e T2a, motivati riguardo l'attività sessuale e con fattori prognostici favorevoli (PSA < 10 ng/ml e Gleason score < 7), è possibile eseguire una tecnica con tentativo di risparmio delle strutture nervose deputate all'erezione ("nerve sparing").

Nello stadio clinico T1 la preservazione delle strutture nervose può essere bilaterale, nel T2a monolaterale (controlateralmente alla sede dei prelievi biotipici positivi per eteroplasia).

In questo gruppo di pazienti è anche possibile non eseguire la linfadenectomia loco-regionale, a causa del basso rischio di metastasi linfonodali (< 3%).

Per quanto riguarda la linfadenectomia, allo stato attuale, nell'ottica di ridurre l'invasività della manovra, tenendo in considerazione la rarità del salto della stazione linfonodale primaria, si è particolarmente diffusa la linfadenectomia pelvica di minima (limitata alle stazioni iliaco-otturatorie) limitando l'eventuale linfadenectomia standard o ancor più quella estesa (fino ai linfonodi presacrali) a rari casi in pazienti selezionati.

Per quanto riguarda l'approccio laparoscopico, nelle serie preliminari pubblicate sono stati segnalati alcuni possibili vantaggi rispetto alla chirurgia "open": minori perdite ematiche intraoperatorie, riduzione del dolore postoperatorio e della degenza ospedaliera, più precoce ritorno del paziente alla vita sociale attiva, riduzione del tempo di cateterizzazione, miglioramento della continenza e della preservazione della potenza sessuale (per la magnificazione visiva nella dissezione apicale e nella fase ricostruttiva).

Tuttavia, studi più recenti affermano che i risultati sulla continenza sono sovrapponibili.

Per contro vanno segnalati i seguenti sicuri svantaggi: notevole allungamento dei tempi chirurgici, prolungata "learning curve" (occorrono circa 50 procedure per acquisire una certa padronanza), aumento della percentuale di margini positivi (specialmente nelle prime serie), tasso di conversione chirurgica (fino al 10-15% all'inizio).

Si può concludere affermando che, a tutt'oggi, a parte una riduzione nella percentuale di trasfusioni ed un più rapido ritorno alla vita sociale attiva, nessun altro vantaggio è stato dimostrato rispetto alla chirurgia "open" e che i risultati in termini di radicalità oncologica oncologici sovrapponibili e la riduzione di morbilità devono ancora essere comprovati da un follow-up maggiore e da casistiche più ampie.

Durante l'intervento chirurgico può essere eseguita la linfadenectomia mediante successiva analisi dei livelli linfonodali al microtomo congelatore. Questa metodica dovrebbe

essere effettuata solo su pazienti ad alto rischio per i quali vi sia la possibilità di effettuare un intervento radicale. Il contributo della diagnosi intraoperatoria è scarso e non aggiunge nessuna nuova informazione nei pazienti a rischio basso o intermedio di metastasi [Algaba 2005].

Frequenza di complicanze della prostatectomia radicale riportate dalla LG EAU 2007	
Morte perioperatoria	0,0-2,1%
Sanguinamenti maggiori	1,0-11,5%
Danni rettali	0,0-5,4 %
Trombosi venosa profonda	0,0-8,3 %
Embolia polmonare	0,8-7,7 %
Linfocele	1,0-3,0 %
Perdita di urina, fistola (Urine leak, fistula)	0,3-15,4 %
Incontinenza da stress di grado lieve (Slight stress incontinence)	4,0-50,0 %
Incontinenza da stress severa (Severe stress incontinence)	0,0-15,4 %
Impotenza	29,0-100,0 %
Ostruzione del collo vescicale (Bladder neck obstruction)	0,5-14,6 %
Ostruzione ureterale	0,0-0,7 %
Stenosi uretrale (Urethral stricture)	2,0-9,0 %

8. TECNICA DI RADIOTERAPIA CONFORMAZIONALE

La Radioterapia deve essere eseguita con fotoni di alta energia (almeno 6MV) emessi da un acceleratore lineare.

Lo standard di radioterapia curativa prevede l'adozione di una tecnica di radioterapia conformazionale con tutti i relativi step, che devono poter essere documentati:

1. Formalizzazione della preparazione del paziente mediante l'applicazione di un protocollo che riguardi la preparazione del retto e la vescica. E' auspicabile che tutti i centri abbiano un protocollo interno al riguardo
2. Esecuzione di TC di simulazione mediante protocollo predeterminato con acquisizione di un adeguato numero di scansioni e con un passo di almeno 5 mm (ideale 3 mm) a livello dell'area interessata
3. Scelta degli organi a rischio (OaR) e dei vincoli di dose per questi
4. Esecuzione del piano di trattamento e dei piani rivali con documentazione del DVH e della distribuzione di dose al piano centrale
5. Scelta del piano di trattamento ottimale mediante la discussione del caso con gli esperti in fisica medica tenendo conto non solo dei parametri fisico-tecnici e clinici, ma anche delle patologie associate, condizioni generali del paziente ed se il trattamento è associato o adiuvante
6. Verifica del piano di trattamento mediante apparecchio di simulazione tradizionale oppure mediante la generazione delle immagini digitali ricostruite (DRR)
7. Trattamento del paziente con tecnica 3D conformazionale mediante blocchi conformati o collimatore multilamellare (MLC). Per il trattamento con "escalation di dose" è suggerito l'impiego di tecniche sofisticate quale (radioterapia con intensità modulata (IMRT) o radioterapia guidata dall'immagine (IGRT)
8. Per quanto attiene le verifiche del campo esse dovrebbero prevedere almeno una verifica portale all'inizio della terapia nonché verifiche ogniqualvolta si modifichi il piano di trattamento; sarebbe inoltre opportuno avere come minimo una verifica dei campi a 0°-90°/270° con cadenza settimanale rispetto alle DRR meglio oppure immagini provenienti dal simulatore
9. E' auspicabile uno stretto seguimiento clinico durante il trattamento radiante. Sono consigliabili visite cliniche con cadenza settimanale ed ogniqualvolta il paziente lo richieda per problemi insorti
10. Alla conclusione della radioterapia dovrebbe essere consegnato al paziente un certificato o cartellino che definisca con chiarezza il tipo di trattamento eseguito, energia impiegata, tecnica, dose, tempi e tolleranza clinica durante il trattamento riportando il momento di insorgenza e la cura impiegata. Essenziale è inoltre la definizione della data per l'inizio del follow-up e gli esami necessari da riportare alla prima visita.

9. TERAPIA DEL DOLORE NEL CANCRO DELLA PROSTATA

Principi generali

Il dolore può essere presente sia nelle fasi iniziali sia nelle fasi avanzate del carcinoma della prostata. Può essere causato direttamente dal cancro (77%), correlato ai trattamenti effettuati (19%) oppure non avere relazioni né con una causa né con l'altra (3%) [EAU Guidelines of pain management 2007].

L'incidenza globale di dolore cronico nei pazienti con cancro della prostata è di circa il 30-50%, ma nei pazienti che entrano nella fase terminale della loro malattia raggiunge il 90%. Il dolore può essere direttamente attribuibile alla crescita del tumore in tre sedi principali che includono l'infiltrazione tumorale dell'osso, dei nervi o dei visceri cavi.

E' universalmente riconosciuto come l'introduzione della scala analgesica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) (1986-1990) abbia portato profonde modifiche nella gestione del dolore oncologico sia dal punto di vista educativo sia a livello di pratica clinica (figura 1 e tabella 1).

Un aspetto più volte riportato all'attenzione dei clinici in questi anni, è la validità terapeutica del secondo gradino, spesso fortemente messo in discussione. In sintesi, la maggior parte degli studi sembra mostrare che il passaggio diretto a farmaci del terzo gradino è possibile e sembra vantaggioso in termini di efficacia analgesica. Il possibile incremento in termini di effetti collaterali, soprattutto a carico del tratto gastroenterico, rende però necessaria accurata valutazione e trattamento tempestivo di tali disturbi [Grond 1999(a); Marinangeli 2004; Maltoni 2005; Mercadante 2006(a)].

Una quota di pazienti presenta dolore di difficile controllo, sia per la presenza di patologie complesse dal punto di vista fisiopatologico, sia in termini di responsività individuale ai farmaci, particolarmente nelle terapie di lunga durata in cui possono verificarsi fenomeni di tolleranza, soprattutto verso gli oppioidi.

Per questi pazienti sono state messe in atto diverse strategie alternative come la variazione della via di somministrazione e la "rotazione degli oppioidi" [Cherny 1995; Enting 2002; Mercadante 2006(b)].

Infine sono descritte strategie invasive, come la somministrazione dei farmaci analgesici per via spinale e i blocchi neurolitici, da utilizzare nel trattamento del dolore refrattario con meccanismo fisiopatogenetico particolarmente complesso [Kalso 1996; Mercadante 2004].

Vi sono molti altri farmaci (antidepressivi, anticonvulsivanti, corticosteroidi, anestetici locali in somministrazione orale o topica) che, pur non essendo abitualmente impiegati come analgesici, in determinate situazioni cliniche possono contribuire in modo rilevante ad alleviare il dolore e a migliorare la qualità di vita del paziente. Essi sono genericamente definiti come "adiuvanti" o "co-analgesici".

I corticosteroidi risultano particolarmente efficaci nel trattamento del dolore osseo e nel ridurre il dolore e l'edema in caso di compressione midollare e di dolore da metastasi epatiche [Bruera 1985; Lussier 2004].

Gli antidepressivi e gli anticonvulsivanti sono indicati per il trattamento del dolore con componente neuropatica. [Grond 1999(b); Lussier 2004; Finnerup 2005].

Il beneficio legato all'impiego dei farmaci adjuvanti è direttamente proporzionale all'impegno con cui si realizza dapprima un preciso inquadramento diagnostico del dolore e successivamente ad un'effettiva personalizzazione del trattamento.

Figura 1. Piramide del dolore secondo OMS.

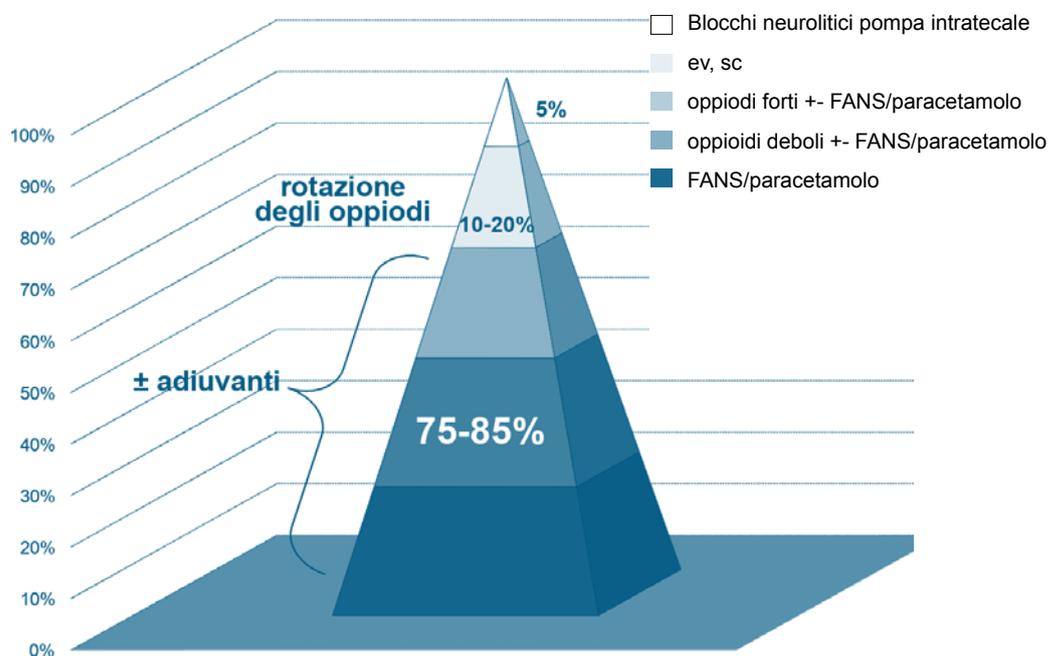


Tabella 1. Descrizione dei farmaci oppiacei.

Oppiaceo	Forma farmaceutica	Via di somministrazione
Codeina	Gocce, cialde	Orale
Codeina + Paracetamolo	Compresse, granulare, supposte	Orale, rettale
Tramadolo	Compresse SR, capsule, gocce, fiale, supposte	Orale, rettale, ev, im, sc
Ossicodone	Compresse SR	Orale
Ossicodone + Paracetamolo	Capsule, compresse	Orale
Buprenorfina	Compresse, fiale, cerotto	Orale, td, ev, im, sc
Morfina	Compresse SR, capsule SR, soluzione, fiale	Orale, e.v, i.m, s.c, spinale
Metadone	Soluzione, fiale	Orale, ev, im
Idromorfone	Compresse	Orale
Fentanyl	Cerotto, pastiglie, flaconi	Orale, td, tm, ev, im, spinale

Legenda: ev=endovena; im=intramuscolo; sc=sottocute; td=transdermica; tm=transmucosa

Dolore dovuto all'invasione dei tessuti loco-regionali

Ostruzione delle basse vie urinarie e della vescica:

si presenta come stranguria, ritenzione urinaria acuta. Possibili opzioni di trattamento sono il catetere sovrapubico, l'ormonoterapia in caso di malattia avanzata o la TURP.

Ostruzione degli ureteri:

dovuta a compressione o infiltrazione all'interno della piccola pelvi e asimmetrica. Meno comunemente più prossimale, associata a metastasi retroperitoneali.

Un'ostruzione ureterale persistente non trattata esita in idronefrosi bilaterale e conseguente insufficienza renale. Nei pazienti con cancro in fase terminale è buona pratica drenare un'idronefrosi sintomatica immediatamente e drenare solo un rene (quello con la migliore funzionalità) in pazienti asintomatici.

Linfedema:

i pazienti con una massa prostatica enorme e/o con metastasi ai linfonodi pelvici molto spesso presentano linfedema degli arti inferiori. Il trattamento del linfedema consta in tecniche fisiatriche che includono l'impiego di bende elastiche, l'uso di calze compressive o dispositivi di pressoterapia.

Questi trattamenti possono migliorare la funzionalità, ridurre il dolore e il senso di pesantezza.

Occlusione intestinale:

Da ostruzione loco-regionale del retto (comune nelle fasi avanzate del cancro della prostata, provoca dolore addominale).

Da coinvolgimento secondario del peritoneo: più raro, può essere causa di occlusione.

In caso di ostruzione meccanica è indicata la chirurgia.

In caso di ileo paralitico dovuto ad infiltrazione tumorale dei plessi nervosi o secondario agli analgesici è indicato l'uso di lassativi per migliorare la motilità intestinale e ridurre il dolore.

Dolore dovuto alle metastasi

Metastasi ossee:

- sono la causa più comune di dolore cronico nella popolazione con cancro della prostata;
- metastasi diffuse dell'osso sono causa frequente di dolore multifocale;
- più del 25% di pazienti con metastasi dell'osso sono liberi da dolore;
- pazienti con metastasi multiple tipicamente riferiscono dolore solo in poche sedi;
- il fattore che rende dolorosa una lesione precedentemente non dolorosa è ignoto;
- provocano dolore a causa dell'attivazione di nocicettori dell'endostio e del periostio (da distorsione meccanica o rilascio di mediatori chimici);
- il tumore prolifera nei tessuti molli adiacenti;
- il tumore prolifera nei tessuti nervosi adiacenti.

L'obiettivo del trattamento dei pazienti con metastasi ossee è il controllo del dolore e la prevenzione delle complicanze scheletriche rappresentate da fratture, compressioni midollari, complicanze metaboliche come ipercalcemia e ipocalcemia raramente sintomatiche. L'approccio multidisciplinare prevede l'impiego di trattamenti analgesici farmacologici o strategie più invasive in relazione all'equilibrio tra efficacia analgesica ed effetti collaterali, radioterapia, chemioterapia, radioterapia metabolica, vertebroplastica, chirurgia ortopedica.

Compressione midollare:

- incidenza globale inferiore al 10%;
- dovuta a collasso di un corpo vertebrale o a compressione del canale midollare provocato da una massa extradurale;
- tratto toracico interessato nel 70% dei casi;
- dolore prodromico nel 96% dei pazienti;
- talvolta il dolore locale a livello vertebrale scompare malgrado l'incremento dei deficit motori (per evoluzione della componente sensitiva della paraplegia);
- corticosteroidi per ridurre l'edema;
- decompressione/stabilizzazione chirurgica;
- radioterapia.

Metastasi epatiche:

- causa comune di dolore severo in ipocondrio irradiato alla colonna e alla spalla (da stiramento della capsula glissoniana, da irritazione diaframmatica o emorragia in un'area necrotica della metastasi);
- Corticosteroidi;
- Analgesici.

Dolore dovuto ai trattamentiDolore acuto associato ad ormonoterapia

- Tumor flare da LHRH analoghi (esacerbazione di dolore osseo, ritenzione urinaria, compressione midollare);
- Somministrazione di antiandrogeni prima o concomitante con LHRH analogo

Dolore cronico associato ad ormonoterapia

- Ginecomastia;
- Complicanza comune della terapia antiandrogenica; incidenza variabile in relazione ai farmaci, rara nei pazienti in trattamento con LHRH analoghi.

BIBLIOGRAFIA

- Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004; 171: 2122-7.
- AIOM. Il carcinoma della prostata. 2006. http://www.aiom.it/it/OncologiaMedica/LineeguidaScheda.asp?id_session=2F8C8B3A73AA4DCDAA63FC910B97B81F&id_BoxContent=346&SelectionMenu=-2&Submenu1=-30&Submenu2=-44
- AIRT Working Group. Italian cancer figures--report 2006: 1. Incidence, mortality and estimates. *Epidemiol Prev* 2006; 30: 70-1.
- Akakura K, Suzuki H, Ichikawa T, et al. Japanese Study Group for Locally Advanced Prostate Cancer. A randomized trial comparing radical prostatectomy plus endocrine therapy versus external beam radiotherapy plus endocrine therapy for locally advanced prostate cancer: results at median follow-up of 102 months. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 789-93.
- Akin O, Sala E, Moskowitz CS, et al. Transition zone prostate cancers: features, detection, localization, and staging at endorectal MR imaging. *Radiology* 2006; 239: 784-92.
- Al-Azab R, Toi A, Lockwood G, Kulkarni GS & Fleshner N. Prostate volume is strongest predictor of cancer diagnosis at transrectal ultrasound-guided prostate biopsy with prostate-specific antigen values between 2.0 and 9.0 ng/mL. *Urology* 2007; 69: 103-107.
- Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-Year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095-101.
- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280: 975-80.
- Algaba F, Arce Y, López-Beltrán A, Montironi R, Mikuz G, Bono AV; European Society of Urology; Urology Working Group. Intraoperative frozen section diagnosis in urological oncology. *Eur Urol* 2005; 47: 129-36.
- Allsbrook WC Jr. (a), Mangold KA, Johnson MH, Lane RB, Lane CG, Epstein JI. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: general pathologist. *Hum Pathol* 2001; 32: 81-8.
- Allsbrook WC Jr. (b), Mangold KA, Johnson MH, et al. Interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma: urologic pathologists. *Hum Pathol* 2001; 32: 74-80.
- Alsikafi NF, Brendler CB, Gerber GS, Yang XJ. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia with adjacent atypia is associated with a higher incidence of cancer on subsequent needle biopsy than high-grade prostatic intraepithelial neoplasia alone. *Urology* 2001; 57: 296-300.
- Amin M, Boccon-Gibod L, Egevad L, et al. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; (216): 20-33.
- Amling CL, Blute ML, Bergstralh EJ, Seay TM, Slezak J, Zincke H. Long-term hazard of progression after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: continued risk of biochemical failure after 5 years. *J Urol* 2000; 164: 101-5.
- ANAES- Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (France). Opportunité d'un dépistage systématique de la prostate par le dosage de l'antigène spécifique de la prostate, 1999. http://www.has-sante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_267362
- ANAES: Éléments d'information des hommes envisageant la réalisation d'un dépistage individuel du cancer de la prostate. Document à l'usage des professionnels de santé. Septembre 2004.
- Anderson RM, Funnell MM, Butler PM, et al. Patient empowerment. Results of a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 943-9.
- Andren O, Fall K, Franzen L, Andersson SO, Johansson JE, Rubin MA. How well does the Gleason score predict prostate cancer death? A 20-year followup of a population based cohort in Sweden. *J Urol* 2006; 175: 1337-40.
- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. for the PLCO Project Team. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009; 360: 1310-9.

- Andriole GL, Guess HA, Epstein JI, et al. Treatment with finasteride preserves usefulness of prostate-specific antigen in the detection of prostate cancer: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. PLESS Study Group. Proscar Long-term Efficacy and Safety Study. *Urology* 1998; 52: 195-201.
- Anscher MS, Robertson CN, Prosnitz R. Adjuvant radiotherapy for pathologic stage T3/4 adenocarcinoma of the prostate: ten-year update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33: 37-43.
- AUA - American Urological Association. Guideline for the Management of Clinically Localized Prostate Cancer 2007 Update.
- Aus G, Becker C, Franzen S, Lilja H, Lodding P, Hugosson J. Cumulative prostate cancer risk assessment with the aid of the free-to-total prostate specific antigen ratio. *Eur Urol* 2004; 45: 160-5.
- Aus G, Robinson D, Rosell J, Sandblom G, Varenhorst E; South-East Region Prostate Cancer Group. Survival in prostate carcinoma--outcomes from a prospective, population-based cohort of 8887 men with up to 15 years of follow-up: results from three countries in the population-based National Prostate Cancer Registry of Sweden. *Cancer* 2005; 103: 943-51.
- Azzouzi AR, Valeri A, Cormier L, Fournier G, Mangin P, Cussenot O. Familial prostate cancer cases before and after radical prostatectomy do not show any aggressiveness compared with sporadic cases. *Urology* 2003; 61: 1193-7.
- Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med* 2001; 344: 1373-7.
- Barry MJ. Screening for Prostate Cancer — The Controversy That Refuses to Die. *N Engl J Med* 2009; 360: 1351-4.
- Bauman G, Charette M, Reid R & Sathya J. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases - A systematic review. *Radiotherapy & Oncology* 2005; 75: 258.
- Beach R, Gown AM, De Peralta-Venturina MN, P504S immunohistochemical detection in 405 prostatic specimens including 376 18-gauge needle biopsies. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1588-96.
- Berenstein EG, Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD004310.
- Bianco FJ Jr, Scardino PT, Stephenson AJ, Diblasio CJ, Fearn PA, Eastham JA. Long-term oncologic results of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 448-53.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Filén F, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 4. Radical prostatectomy versus watchful waiting in localized prostate cancer: the Scandinavian prostate cancer group-4 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 1144-54.
- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 1977-84.
- Bishara T, Ramnani DM, Epstein JI. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: risk of cancer on repeat biopsy related to number of involved cores and morphologic pattern. *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 629-33.
- Boccardo F, Ciatto S, Martorana G, et al. Italian national consensus conference on prostate cancer screening (Florence, May 17, 2003) final consensus document. *Int J Biol Markers* 2003; 18: 238-40.
- Boccon-Gibod L, van der Kwast TH, Montironi R, Boccon-Gibod L, Bono A; European Society of Uro pathology; European Society of Pathology Uro pathology Working Group. Handling and pathology reporting of prostate biopsies. *Eur Urol* 2004; 46: 177-81.
- 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 randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 103-6.
- Bolla M, van Poppel H, Collette L, et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366: 572-8.
- Borboroglu PG, Sur RL, Roberts JL, Amling CL. Repeat biopsy strategy in patients with atypical small acinar proliferation or high grade prostatic intraepithelial neoplasia on initial prostate needle biopsy. *J Urol* 2001; 166: 866-70.
- Borden LS Jr, Wright JL, Kim J, Latchamsetty K, Porter CR. An abnormal digital rectal examination is an independent predictor of Gleason ≥ 7 prostate cancer in men undergoing initial prostate biopsy: a prospective study of 790 men. *BJU Int* 2007; 99: 559-63.

- Bostwick DG, Burke HB, Djakiew D, et al. Human Prostate Cancer Risk Factors. *Cancer* 2004; 101: 2371–490.
- Boyd BG, McCallum SW, Lewis RW, Terris MK. Assessment of patient concern and adequacy of informed consent regarding infertility resulting from prostate cancer treatment. *Urology* 2006; 68: 840-4.
- Brawer MK, Beatie J, Wener MH, et al. Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen: results of the second year. *J Urol* 1993; 150: 106-9.
- Briganti A, Chun FK, Salonia A, et al. A nomogram for staging of exclusive nonobturator lymph node metastases in men with localized prostate cancer. *Eur Urol* 2007; 51: 112-9.
- Brock G, Nehra A, Lipshultz LI, et al. Safety and efficacy of vardenafil for the treatment of men with erectile dysfunction after radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 2003; 170: 1278–83.
- Bruera E, Roca E, Cedaro L, Carraro S, Chacon R. Action of oral methylprednisolone in terminal cancer patients: a prospective randomized double-blind study. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 751-4.
- Burgio KL, Goode PS, Urban DA, et al. Preoperative biofeedback assisted behavioral training to decrease post-prostatectomy incontinence: a randomized, controlled trial. *J Urol* 2006; 175: 196–201.
- Burnet NG, Jefferies SJ, Benson RJ, Hunt DP, Treasure FP. Years of life lost 4. (YLL) from cancer is an important measure of population burden--and should be considered when allocating research funds. *Br J Cancer* 2005; 92: 241-5.
- Byar DP, Corle DK. Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI Monogr* 1988; (7): 165-70.
- Cable S, Lumsdaine J, Semple M. Informed consent. *Nurs Stand* 2003; 18: 47-53.
- Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent Androgen Deprivation for Locally Advanced and Metastatic Prostate Cancer: Results from a Randomised Phase 3 Study of the South European Urological Group. *Eur Urol* 2009 [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19249153.
- Canada AL, Neese LE, Sui D, Schover LR. Pilot intervention to enhance sexual rehabilitation for couples after treatment for localized prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2689–700.
- Carson CC, Burnett AL, Levine LA, Nehra A. The efficacy of sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: an update. *Urology* 2002; 60: 12–27.
- Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 2215-20.
- Carter HB, Pearson JD, Waclawiw Z, et al. Prostate-specific antigen variability in men without prostate cancer: effect of sampling interval on prostate-specific antigen velocity. *Urology* 1995; 45: 591-6.
- Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol* 1994; 151: 1308-9.
- Cavanaugh SX, Kupelian PA, Fuller CD, et al. Early prostate-specific antigen (PSA) kinetics following prostate carcinoma radiotherapy: prognostic value of a time-and-PSA threshold model. *Cancer* 2004; 101: 96-105.
- CEDIT recommendations. Treatment of localised prostate cancer with high-intensity focalised ultrasound (ablatherm® medical device) treatment of localised prostate cancer with high-intensity focalised ultrasound (ablatherm® medical device). ref. 04.09/Re1/04. 2004
- Cher ML, Carroll PR. Screening for prostate cancer. *West J Med* 1995; 162: 235-42.
- Cherny N, Chang V, Frager G, et al. Opioid Pharmacotherapy in the management of cancer pain: a survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer* 1995; 76: 1283-93.
- Choo R, Hubri G, Hong J, et al. Positive resection margins and/or pathologic T3 adenocarcinoma of prostate with undetectable postoperative prostate specific antigen after radical prostatectomy: to irradiate or not? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 674-80.
- Chrouser K, Leibovich B, Bergstralh E, Zincke H, Blute M. Bladder cancer risk following primary and adjuvant external beam radiation for prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 107-10.
- Chun FK (a), Karakiewicz PI, Briganti A, et al. A critical appraisal of logistic regression-based nomograms, artificial neural networks, classification and regression-tree models, look-up tables and risk-group stratification models for prostate cancer. *BJU Int* 2007; 99: 794-800.

- Chun FK (b), Karakiewicz PI, Huland H, Graefen M. Role of nomograms for prostate cancer in 2007. *World J Urol* 2007; 25: 131-42.
- Chun FK (c), Briganti A, Graefen M, et al. Development and external validation of an extended repeat biopsy nomogram. *J Urol* 2007; 177: 510-5.
- Chun FK, Karakiewicz PI, Briganti A, Gallina A, Kattan MW, Montorsi F, Huland H, Graefen M. Prostate cancer nomograms: an update. *Eur Urol* 2006; 50: 914-26.
- Cintra ML, Billis A. Histologic grading of prostatic adenocarcinoma. Intra-observer reproducibility of the Mostofi, Gleason, and Böcking grading systems. *Int Urol Nephrol* 1991; 23: 449-54.
- Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA. Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology* 1996; 47: 395-401.
- Collins R, Fenwick E, Trowman R, et al. A systematic review and economic model of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of docetaxel in combination with prednisone or prednisolone for the treatment of hormone-refractory metastatic prostate cancer. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii-iv, xv-xviii, 1-179.
- Comitato Nazionale per la Bioetica. Informazione e consenso all'atto medico. Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento per l'Informazione e l'Editoria, 1992.
- Coogan CL, McKiel CF. Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary results after 95 procedures. *J Urol* 1995; 154: 1813-7.
- Cookson MS, Aus G, Burnett AL, et al. Variation in the definition of biochemical recurrence in patients treated for localized prostate cancer: the American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel report and recommendations for a standard in the reporting of surgical outcomes. *J Urol* 2007; 177: 540-5.
- Costouros NG, Coakley FV, Westphalen AC, et al. Diagnosis of prostate cancer in patients with an elevated prostate-specific antigen level: role of endorectal MRI and MR spectroscopic imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 812-6.
- Cox JD, Gallagher MJ, Hammond EH, Kaplan RS, Schellhammer PF. Consensus statements on radiation therapy of prostate cancer: guidelines for prostate re-biopsy after radiation and for radiation therapy with rising prostate-specific antigen levels after radical prostatectomy. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1155.
- Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, et al. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008; 112: 2664-70.
- D'Amico AV (a), Manola J, Loffredo M, Renshaw AA, Della Croce A, Kantoff PW. 6-month androgen suppression plus radiation therapy vs radiation therapy alone for patients with clinically localized prostate cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 821-7.
- D'Amico AV (b), Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. *J Urol* 2004; 172: S42-7.
- D'Amico AV, Denham JW, Crook J, et al. Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2420-5.
- De la Taille A, Hayek O, Benson MC, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiation therapy: the Columbia experience. *Urology* 2000; 55: 79-84.
- De Wit R, Van Dam F, Abu-saad HH, et al. Empirical comparison of commonly used measures to evaluate pain treatment in cancer patients with chronic pain. *J Clin Oncol* 1999; 4: 1280-87.
- Dearnaley DP, Hall E, Lawrence D, et al. Phase III pilot study of dose escalation using conformal radiotherapy in prostate cancer: PSA control and side effects. *Br J Cancer* 2005; 92: 488-98.
- Dearnaley DP, Khoo VS, Norman A, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 267-72.
- Dearnaley DP, Sydes MR, Graham JD, et al. Escalated-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: first results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2007; 8: 459-60.
- Deliveliotis C, Delis A, Papatsoris A, et al. Local steroid application during nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *BJU Int* 2005; 96: 533-5.

- Desai A, Wu H, Sun L, et al. Complete embedding and close step-sectioning of radical prostatectomy specimens both increase detection of extra-prostatic extension, and correlate with increased disease-free survival by stage of prostate cancer patients. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002; 5: 212-8.
- Di Paola RS, Zhang H, Lambert GH, et al. Clinical and biologic activity of an estrogenic herbal combination (PC-SPES) in prostate cancer. *N Engl J Med* 1998; 339: 785-91.
- Djavan B, Milani S, Remzi M. Prostate biopsy: who, how and when. An update. *Can J Urol* 2005 Feb; 12 Suppl 1:44-8.
- Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: who, how and when? a review. *Eur Urol* 2002; 42: 93-103.
- Djavan B, Zlotta A, Schulman C, et al. Chemotherapeutic prevention studies of prostate cancer. *J Urol* 2004; 171: S10-3.
- Djavan B, Zlotta A, Remzi M, et al. Optimal predictors of prostate cancer on repeat prostate biopsy: a prospective study of 1,051 men. *J Urol* 2000; 163: 1144-8.
- Dorey G. Men's health. Restoring pelvic floor function in men: review of RCTs. *Br J Nurs* 2005; 14: 1014 -8.
- Doust J, Miller E, Duchesne G, Kitchener M, Weller D. A systematic review of brachytherapy. Is it an effective and safe treatment for localised prostate cancer? *Aust Fam Physician* 2004; 33: 525-9.
- Draisma G, Boer R, Otto SJ, et al. Lead times and overdiagnosis due to prostate-specific antigen screening: estimates from the European Randomized study of screening for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 868-78.
- Eastham JA, Riedel E, Scardino PT, et al. Polyp Prevention Trial Study Group. Variation of serum prostate-specific antigen levels: an evaluation of year-to-year fluctuations. *JAMA* 2003; 289: 2695-700.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. "Tumours of the urinary system and male genital organs", WHO 2004.
- Eggener SE, Roehl KA & Catalona WJ. Predictors of subsequent prostate cancer in men with a prostate specific antigen of 2.6 to 4.0 ng/ml and an initially negative biopsy. *J Urol* 2005; 174: 500-4.
- Eichler K, Wilby J, Hempel S, Myers L, Kleijnen J. Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer: a systematic review. *J Urol* 2006; 175: 1605-12.
- Eisenberger MA, Partin AW, Ond C, Roostelaar CV, Epstein J, Walsh PC. Natural history of progression of patients with biochemical (PSA) relapse following radical prostatectomy. *Update Proc ASCO* 2003; 22: 380.
- Engelbrecht MR, Jager GJ, Laheij RJ, Verbeek AL, van Lier HJ, Barentsz JO. Local staging of prostate cancer using magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2002; 12: 2294-302.
- Engels FK, Verweij J. Docetaxel administration schedule: from fever to tears? A review of randomised studies. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1117-26.
- Enting RH, Oldenmenger WH, Van Der Rijt CC, et al. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049-56.
- Epstein JI, Allsbrook WC Jr, Amin MB, Egevad LL; ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 1228-4.
- Epstein JI, Amin M, Boccon-Gibod L, et al. Prognostic factors and reporting of prostate carcinoma in radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; (216): 34-63.
- Epstein JI. Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004; 17: 307-15.
- European Association of Urology. EAU Guidelines on pain management. March 2007.
- European Association of Urology. EAU Guidelines on prostate cancer. Update March 2007.
- Fadare O, Wang S, Mariappan MR. Practice patterns of clinicians following isolated diagnoses of atypical small acinar proliferation on prostate biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128: 557-60.
- Faden R. e Beauchamp T. A History and a Theory of Informed Consent, Oxford University Press, New-York-Oxford, 1986.

- Filocamo MT, Li Marzi V, Del Popolo G, et al. Effectiveness of early pelvic floor rehabilitation treatment for post-prostatectomy incontinence. *Eur Urol* 2005; 48: 734-8.
- Finne P, Finne R, Bangma C, et al. Algorithms based on prostate-specific antigen (PSA), free PSA, digital rectal examination and prostate volume reduce false-positive PSA results in prostate cancer screening. *Int J Cancer* 2004; 111: 310-315.
- Finnerup NB, Otto M, Mcquay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005; 118: 289-305.
- Fizazi K, Le Maitre A, Hudes G, et al. Meta-analysis of Estramustine in Prostate Cancer (MECaP) Trialists' Collaborative Group. Addition of estramustine to chemotherapy and survival of patients with castration-refractory prostate cancer: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2007; 8: 994-1000.
- Flaig TW, Tangen CM, Hussain MH, et al. Southwest Oncology Group. Randomization reveals unexpected acute leukemias in Southwest Oncology Group prostate cancer trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1532-6.
- Fleissig A, Jenkins V, Catt S, Fallowfield L. Multidisciplinary teams in cancer care: are they effective in the UK? *Lancet Oncol* 2006; 7: 935-43.
- Fletcher SG, Theodorescu D. Surgery or radiation: what is the optimal management for locally advanced prostate cancer? *Can J Urol* 2005;12: 58-61.
- Fowler FJ Jr, Barry MJ, Walker-Corkery B, et al. The impact of a suspicious prostate biopsy on patients' psychological, socio-behavioral, and medical care outcomes. *J Gen Intern Med* 2006; 21: 715-21.
- Fowler FJ Jr (a), McNaughton Collins M, Albertsen PC, Zietman A, Elliott DB, Barry MJ. Comparison of recommendations by urologists and radiation oncologists for treatment of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2000; 283: 3217-22.
- Fowler JE Jr (b), Bigler SA, Miles D, Yalkut DA. Predictors of first repeat biopsy cancer detection with suspected local stage prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 813-8.
- Fransson P, Lund JA, Damber JE, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Quality of life in patients with locally advanced prostate cancer given endocrine treatment with or without radiotherapy: 4-year follow-up of SPCG-7/SFUO-3, an open-label, randomised, phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 370-80.
- Gao X, LaValley MP, Tucker KL. Prospective studies of dairy product and calcium intakes and prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1768-77.
- Garzotto M, Collins L, Priest R, et al. Nomogram for the prediction of high-grade prostate cancer on ultrasound-guided needle biopsy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 408S.
- Gelblum DY, Potters L. Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48: 119-24.
- Gelormino E, Pagano E, Appiano S, et al. Adapting clinical practice guidelines to a regional oncology network: the Piedmont experience. *Epidemiol Prev* 2007; 31: 25-33.
- Giesler RB, Given B, Given CW, et al. Improving the quality of life of patients with prostate carcinoma: a randomized trial testing the efficacy of a nurse-driven intervention. *Cancer* 2005; 104: 752-62.
- Girasole CR, Cookson MS, Putzi MJ, Chang SS, Smith JA Jr, Wells N, Oppenheimer JR, Shappell SB. Significance of atypical and suspicious small acinar proliferations, and high grade prostatic intraepithelial neoplasia on prostate biopsy: implications for cancer detection and biopsy strategy. *J Urol* 2006; 175: 929-33.
- Gleason DF. Histologic grading and clinical staging of prostatic carcinoma. In Tannenbaum M ed. *Urologic Pathology: the Prostate*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1977.
- Gokden N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as risk factor for detection of adenocarcinoma: current level of risk in screening population. *Urology* 2005; 65: 538-42.
- Goldstraw MA, Payne H, Kirby RS. What are the risks of second cancer formation after radiotherapy to the prostate? *BJU Int* 2006; 98: 489-91.
- Grace PJ, McLaughlin M. When Consent Isn't Informed Enough: What's the nurse's role when a patient has given consent but doesn't fully understand the risks? *AJN, American Journal of Nursing* 2005 c. Volume 105(4), April 2005, pp 79-84.
- Green GA, Hanlon AL, Al-Saleem T, Hanks GE. A Gleason score of 7 predicts a worse outcome for prostate carcinoma patients treated with radiotherapy. *Cancer* 1998; 83: 971-6.

- Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003; 361: 859–64.
- Grond S (a), Radbruch L, Meuser T, et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20.
- Grond S (b), Radbruch L, Meuser T, et al. High-dose tramadol in comparison to low dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 174-9.
- Grossfeld GD, Chang JJ, Broering JM, et al. Does the completeness of prostate sampling predict outcome for patients undergoing radical prostatectomy? data from the CAPSURE database. *Urology* 2000; 56: 430-5.
- Grossklaus DJ, Coffey CS, Shappell SB, Jack GS, Chang SS, Cookson MS. Percent of cancer in the biopsy set predicts pathological findings after prostatectomy. *J Urol* 2002; 167: 2032-5.
- Hameed O, Sublett J, Humphrey PA. Immunohistochemical stains for p63 and alpha-methylacyl-CoA racemase, versus a cocktail comprising both, in the diagnosis of prostatic carcinoma: a comparison of the immunohistochemical staining of 430 foci in radical prostatectomy and needle biopsy tissues. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29: 579-87.
- Hamilton AS, Stanford JL, Gilliland FD, et al. Health outcomes after external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2517-26.
- Han M, Partin AW, Chan DY, Walsh PC. An evaluation of the decreasing incidence of positive surgical margins in a large retropubic prostatectomy series. *J Urol* 2004; 171: 23-6.
- Hanks GE, D'Amico A, Epstein BE, Schultheiss TE. Prostatic-specific antigen doubling times in patients with prostate cancer: a potentially useful reflection of tumor doubling time. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993; 27: 125-7.
- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, et al. Phase III trial of long-term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate: the Radiation Therapy Oncology Group Protocol 92-02. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3972.
- Hanlon AL, Pinover WH, Horwitz EM, Hanks GE. Patterns and fate of PSA bouncing following 3D-CRT. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 845-9.
- Hardie C, Parker C, Norman A, et al. Early outcomes of active surveillance for localized prostate cancer *BJU Int* 2005; 95: 956-60.
- Hattab EM, Koch MO, Eble JN, Lin H, Cheng L. Tertiary Gleason pattern 5 is a powerful predictor of biochemical relapse in patients with Gleason score 7 prostatic adenocarcinoma. *J Urol* 2006; 175: 1695-9.
- Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8204-11.
- Herawi M, Parwani AV, Irie J, Epstein JI. Small glandular proliferations on needle biopsies: most common benign mimickers of prostatic adenocarcinoma sent in for expert second opinion. *Am J Surg Pathol* 2005; 29: 874-80.
- Hollenbeck BK, Bassily N, Wei JT, et al. Whole mounted radical prostatectomy specimens do not increase detection of adverse pathological features. *J Urol* 2000; 164: 1583-6.
- Hoogendam, A, Buntinx, F, de Vet, HC. The diagnostic value of digital rectal examination in primary care screening for prostate cancer: a meta-analysis. *Fam Pract* 1999; 16: 621.
- Horninger W, Reissigl A, Klocker H, et al. Improvement of specificity in PSA-based screening by using PSA-transition zone density and percent free PSA in addition to total PSA levels. *Prostate* 1998; 37: 133-7; discussion 138-9.]
- Hummel S Paisley S, Morgan A, Currie E, & Brewer N. Clinical and cost-effectiveness of new and emerging technologies for early localised prostate cancer: a systematic review. [Review] [175 refs]. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, (2003) 7: iii-157.
- Hunskaar S, Burgio K, Diokno AC, Herzog AR, Hjalmas K, and Lapitan MC. Epidemiology and natural history of urinary incontinence. In: P. Abrams, L. Cardoza, S. Khoury and A. Wein, Editors, *Incontinence: 2nd International Consultation on Incontinence (2nd ed)*, Health Publications Ltd, Plymouth, UK 2002, pp. 165–201.
- Hunter KF, Moore KN, Cody DJ, Glazener CMA. Conservative management for postprostatectomy urinary incontinence, *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 2.

- Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1868-75.
- Iczkowski KA, Bostwick DG. Criteria for biopsy diagnosis of minimal volume prostatic adenocarcinoma: analytic comparison with nondiagnostic but suspicious atypical small acinar proliferation. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 98-107.
- Iczkowski KA. Current prostate biopsy interpretation: criteria for cancer, atypical small acinar proliferation, high-grade prostatic intraepithelial neoplasia, and use of immunostains. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 835-43.
- Ilic D, O'Connor D, Green S, Wilt T. Screening for prostate cancer: a Cochrane systematic review. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 279-85.
- Incrocci L, Hop WC, Slob AK. Efficacy of sildenafil in an open-label study as a continuation of a double-blind study in the treatment of erectile dysfunction after radiotherapy for prostate cancer. *Urology* 2003; 62: 116-20.
- Incrocci L, Koper PC, Hop WC, Slob AK. Sildenafil citrate (Viagra) and erectile dysfunction following external beam radiotherapy for prostate cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 1190-5.
- Incrocci L, Slagter C, Slob A K, & Hop WC. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study to assess the efficacy of tadalafil (Cialis) in the treatment of erectile dysfunction following three-dimensional conformal external-beam radiotherapy for prostatic carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 66: 439-44.
- Inghelmann R, Grande E, Francisci S, et al. Regional estimates of prostate cancer burden in Italy. *Tumori* 2007; 93: 380-6.
- INT (Fondazione IRCCS- Istituto nazionale dei tumori). Linee Guida per la diagnosi e il trattamento del carcinoma della prostata. 2006.
http://www.istitutotumori.mi.it/INT/ProgrammaProstata/Linee_Guida_Prostata_1febbraio2006.pdf
- Isbarn H, Boccon-Gibod L, Carroll PR, et al. Androgen Deprivation Therapy for the Treatment of Prostate Cancer: Consider Both Benefits and Risks. *Eur Urol* 2008 Oct 14.
- Issa MM, Lendvay TS, Bouet R, Young MR, Petros JA, Marshall FF. Epididymal sparing bilateral simple orchiectomy with epididymoplasty: preservation of esthetics and body image. *J Urol* 2005; 174: 893-7.
- Iversen P, Johansson JE, Lodding P, et al. Scandinavian Prostatic Cancer Group. Bicalutamide (150 mg) versus placebo as immediate therapy alone or as adjuvant to therapy with curative intent for early nonmetastatic prostate cancer: 5.3-year median followup from the Scandinavian Prostate Cancer Group Study Number 6. *J Urol* 2004; 172: 1871-6.
- Iversen P, Madsen PO, Corle DK. Radical prostatectomy versus expectant treatment for early carcinoma of the prostate. Twenty-three year follow-up of a prospective randomized study. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1995; 172: 65-72.
- Izawa JI, Madsen LT, Scott SM, et al. Salvage cryotherapy for recurrent prostate cancer after radiotherapy: variables affecting patient outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2664-71.
- Jadad AR, Browman GP. The WHO analgesic ladder for cancer pain management: stepping up the quality of this evaluation. *JAMA* 1995; 274: 1870-3.
- Jani AB. Early prostate cancer: clinical decision-making. *Lancet* 2003; 361: 1045-53.
- Jani AB, Kao J. Postprostatectomy adjuvant versus salvage radiotherapy: a complication-adjusted number-needed-to-treat analysis. *Cancer* 2005; 103: 1833-42.
- Jhaveri FM, Zippe CD, Klein EA, Kupelian PA. Biochemical failure does not predict overall survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer: 10-year results. *Urology* 1999; 54: 884-90.
- Johansson JE, Andren O, Andersson SO, et al. Natural history of early, localized prostate cancer. *JAMA* 2004; 291: 2713-9.
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial prostate cancer risk. *BJU Int* 2003; 91: 789-94
- Johnstone PA, Assikis V, Goodman M, Ward KC, Riffenburgh RH, Master V. Lack of survival benefit of post-operative radiation therapy in prostate cancer patients with positive lymph nodes. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2007; 10: 185-8.

- Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, et al. Epidural and subcutaneous morphine in management of cancer pain: a double blind cross over study. *Pain* 1996; 67: 443-9.
- Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 63: 239-50.
- Kasimis B, Wilding G, Kreis W, et al. Survival of patients who had salvage castration after failure on bicalutamide monotherapy for stage (D2) prostate cancer. *Cancer Invest* 2000;18: 602-8.
- Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4448-56.
- Kestin LL, Goldstein NS, Vicini FA, Martinez AA. Percentage of positive biopsy cores as predictors of clinical outcome in prostate cancer treated with radiotherapy. *J Urol* 2002; 168: 1994-9.
- Klotz L (a). Active surveillance for prostate cancer: for whom? *J Clin Oncol* 2005; 23: 8165-9.
- Klotz LH (b). Active surveillance with selective delayed intervention: walking the line between overtreatment for indolent disease and undertreatment for aggressive disease. *Can J Urol* 2005; 12: 53-7.
- Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urol Oncol*. 2006; 24: 46-50.
- Koper PC, Jansen P, van Putten W, et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *RadiotherOncol* 2004; 73: 1-9.
- Kronz JD, Allan CH, Shaik AA, Epstein JI. Predicting cancer following a diagnosis of high grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy: data on men with more than one follow-up biopsy. *AJSP* 2001; 25: 1079-85.
- Kumar S, Shelley M, Harrison C, Coles B, Wilt TJ, Mason MD. Neo-adjuvant and adjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006019.
- Kupelian PA, Elshaikh M, Reddy CA, Zippe C, Klein EA. Comparison of the efficacy of local therapies for localized prostate cancer in the prostate-specific antigen era: a large single-institution experience with radical prostatectomy and external-beam radiotherapy. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3376-85.
- Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 25-33.
- Labrie F, Candas B, Cusan L, et al. Screening decreases prostate cancer mortality: 11-year follow-up of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 2004; 59: 311-8.
- Lawson KA, Wright ME, Subar A, et al. Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 754-64.
- Lee AK, Levy LB, Cheung R, Kuban D. Prostate-specific antigen doubling time predicts clinical outcome and survival in prostate cancer patients treated with combined radiation and hormone therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phy* 2005; 63: 456-62.
- Lee KL, Marotte JB, Ferrari MK, McNeal JE, Brooks JD, Presti JC Jr. Positive family history of prostate cancer not associated with worse outcomes after radical prostatectomy. *Urology* 2005; 65: 311-5.
- Lepore S J, Helgeson V S, Eton D T & Schulz R. Improving quality of life in men with prostate cancer: a randomized controlled trial of group education interventions. *Health psychology: official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association* 2003; 22: 443-452.
- Lin Am, Rini Bi, Small EJ. Clinical trials in patients with biochemically relapsed prostate cancer. *BJU International* 2006; 97: 905-10.
- Lin K, Lipsitz R, Miller T, Janakira- 2. man S. Benefits and harms of prostatespecific antigen screening for prostate cancer: an evidence update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2008; 149: 192-9.
- Lindsey H. Positive long-term outcomes for IMRT in prostate cancer. *Lancet Oncol* 2006; 7: 895.
- Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, et al. American Society of Clinical Oncology. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1596-605.
- Loeb S, Roehl KA, Catalona WJ & Nadler RB. Prostate specific antigen velocity threshold for predicting prostate cancer in young men. *J Urol* 2007; 177: 899-902.

- Lopez-Corona E, Ohori M, Scardino PT, et al. A nomogram for predicting a positive repeat prostate biopsy in patients with a previous negative biopsy session. *J Urol* 2003; 170: 1184-1188. [erratum in *J Urol* 2004;171:360-1]
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3299.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist* 2004; 9: 571-91.
- Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008; 300: 173-81. Erratum in: *JAMA*. 2009 Jan 7; 301(1): 38.
- Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5261-8.
- Makarov DV, Trock BJ, Humphreys EB, et al. Updated nomogram to predict pathologic stage of prostate cancer given prostate-specific antigen level, clinical stage, and biopsy Gleason score (Partin tables) based on cases from 2000 to 2005. *Urology* 2007; 69: 1095-101.
- Makh sida N, Shah J, Yan G, Fisch H, Shabsigh R. Hypogonadism and metabolic syndrome: implications for testosterone therapy. *J Urol* 2005; 174: 827-34.
- Maltoni M, Scarpi E, Modenesi C, et al. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs Three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 888-94.
- Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. *J Pain Symptom Manage* 2004; 27:409-16.
- Marotte JB. Time trends in pathologic features of radical prostatectomy--impact of family history. *Urol Oncol* 2004; 22: 169-73.
- Martin RM, Gunnell D, Hamdy F, Neal D, Lane A, Donovan J. Continuing controversy over monitoring men with localized prostate cancer: A systematic review of programs in the prostate specific antigen era. *J Urol* 2006; 176: 439-49.
- McNaughton-Collins M, Fowler FJ Jr, Caubet JF, et al. Psychological effects of a suspicious prostate cancer screening test followed by a benign biopsy result. *Am J Med* 2004; 117: 719-25.
- Meek AG, Park TL, Oberman E, Wielopolski L. A prospective study of prostate specific antigen levels in patients receiving radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 733-41.
- Mercadante S (a), Porzio G, Ferrera P, et al. Low Morphine doses in opioid-naive cancer patients with pain. *J Symptom Manage* 2006; 31: 242-7.
- Mercadante S (b), Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 304-15.
- Mercadante S. Controversies over spinal treatment in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 2004; 12: 762-6.
- Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with node-positive prostate cancer. *N Engl J Med* 1999; 341: 1781-8.
- Messing EM, Manola J, Yao J, et al. Eastern Cooperative Oncology Group study EST 3886. Immediate versus deferred androgen deprivation treatment in patients with node-positive prostate cancer after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy. *Lancet Oncol* 2006; 7: 472-9.
- Mian BM, Naya Y, Okihara K, Vakar-Lopez F, Troncoso P. & Babaian RJ. Predictors of cancer in repeat extended multisite prostate biopsy in men with previous negative extended multisite biopsy. *Urology* 2002; 60: 836-40.
- Miller K, Steiner U, Lingnau A, et al. Randomised prospective study of intermittent versus continuous androgen suppression in advanced prostate cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5015.
- Miller RJ Jr, Cohen JK, Merlotti LA. Percutaneous transperineal cryosurgical ablation of the prostate for the primary treatment of clinical stage C adenocarcinoma of the prostate. *Urology* 1994; 44: 789-90.

- Montironi R, Mazzuccheli R, Scarpelli M, Lopez-Beltran A, Fellegara G, Algaba F. Gleason grading of prostate cancer in needle biopsies or radical prostatectomy specimens: contemporary approach, current clinical significance and sources of pathology discrepancies. *BJU Int* 2005; 95: 1146-52.
- Montironi R, van der Kwast T, Boccon-Gibod L, Bono AV, Boccon-Gibod L. Handling and pathology reporting of radical prostatectomy specimens. *Eur Urol* 2003; 44: 626-36.
- Montorsi F, Padma-Nathan H, McCullough A, et al. Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction following bilateral nerve sparing radical retropubic prostatectomy: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *J Urol* 2004; 172: 1036-41.
- Moon K, Stukenborg GJ, Keim J, Theodorescu D. Cancer incidence after localized therapy for prostate cancer. *Cancer* 2006; 107: 991-8.
- Moore CK, Karikehalli S, Nazeer T, Fisher HA, Kaufman RP Jr, Mian BM. Prognostic significance of high grade prostatic intraepithelial neoplasia and atypical small acinar proliferation in the contemporary era. *J Urol* 2005; 173: 70-2.
- Moore MJ, O'Sullivan B, Tannock IF. How expert physicians would wish to be treated if they had genitourinary cancer. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1736-45.
- Morris DE, Emami B, Mauch PM, et al. Evidence-based review of three-dimensional conformal radiotherapy for localized prostate cancer: an ASTRO outcomes initiative. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 3-19.
- Mullerad M, Hricak H, Kuroiwa K, et al. Comparison of endorectal magnetic resonance imaging, guided prostate biopsy and digital rectal examination in the preoperative anatomical localization of prostate cancer. *J Urol* 2005; 174: 2158-63.
- Nam RK, Toi A, Klotz LH, Trachtenberg J. Nomogram prediction for prostate cancer and aggressive prostate cancer at time of biopsy: utilizing all risk factors and tumor markers for prostate cancer. *Can J Urol* 2006; 13: 2-10.
- NICE - National Institute for Clinical Excellence. Prostate cancer: diagnosis and treatment. Full Guideline. February 2008.
- Nilsson S, Norlen BJ, & Widmark A. A systematic overview of radiation therapy effects in prostate cancer. [Review] [390 refs]. *Acta Oncol* 2004; 43: 316-81.
- Nixon RG, Wener MH, Smith KM, Parson RE, Strobel SA, Brawer MK. Biological variation of prostate specific antigen levels in serum: an evaluation of day-to-day physiological fluctuations in a well-defined cohort of 24 patients. *J Urol* 1997; 157: 2183.
- Norderhaug, Dahl, Høisæter, Heikkilä, Klepp, Olsen, Kristiansen, Wæhre, Johansen. Brachytherapy for prostate cancer: A systematic Review of Clinical and Cost Effectiveness. *European Urology* 2003; 44: 40-46.
- Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, Redfern S, Kamm MA. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence. *Gastroenterology* 2003; 125: 1320-9.
- Novis DA, Zarbo RJ, Valenstein PA. Diagnostic uncertainty expressed in prostate needle biopsies. A College of American Pathologists Q-probes Study of 15,753 prostate needle biopsies in 332 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 1999; 123: 687-92.
- Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, Rubinsky B, Chang Z, Baust J. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer* 1993; 72: 1291-9.
- Onur R, Littrup PJ, Pontes JE, Bianco FJ. Contemporary impact of transrectal ultrasound lesions for prostate cancer detection. *J Urol* 2004; 172: 512-4.
- Oyama T, Allsbrook WC Jr, Kurokawa K, et al. A comparison of interobserver reproducibility of Gleason grading of prostatic carcinoma in Japan and the United States. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1004-10.
- Ozdal OL, Aprikian AG, Begin LR, Behloul H, Tanguay S. Comparative evaluation of various prostate specific antigen ratios for the early detection of prostate cancer. *BJU Int* 2004; 93: 970-4; discussion 974.
- Özdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, Atilla MK, Kandemir B, Yildiz S. Intra-observer and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996; 28: 73-7.
- Pagar CK, Solomon MJ, Rex J, Roberts RA. Long-term outcomes of pelvic floor exercise and biofeedback treatment for patients with fecal incontinence. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 997-1003.

- Paiss T. Association between the clinical presentation and epidemiological features of familial prostate cancer in patients selected for radical prostatectomy. *Eur Urol* 2003; 43: 615-21.
- Parker C, Sydes MR. Resolving the optimal timing of radiotherapy after radical prostatectomy: the need for further research. *J Clin Oncol* 2008; 26: e3.
- Parsons JK, Marschke P, Maples P, Walsh PC. Effect of methylprednisolone on return of sexual function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy. *Urology* 2004; 64: 987-90.
- Partin AW, Eisenberger MA, Sinibaldi VJ, Humphreys E, Mangold LA, Walsh PC. Prostate specific antigen doubling time (PSA-DT) predicts for distant failure and prostate cancer specific survival (PCSS) in men with biochemical relapse after radical prostatectomy (RP). *Proc ASCO* 2004; 22: (14S).
- Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al. Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multiinstitutional update. *JAMA* 1997; 277: 1445-51.
- Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JI, Pearson JD. Contemporary update of prostate cancer staging nomograms (Partin Tables) for the new millennium. *Urology* 2001; 58: 843-8.
- Paulson DF, Lin GH, Hinshaw W, & Stephani S. Radical surgery versus radiotherapy for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol* 1982; 128: 502-4.
- Pearce A, Newcomb C, Husain S. Recommendations by Canadian urologists and radiation oncologists for the treatment of clinically localized prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2008; 2: 197-203.
- Pedersen KV, Carlsson, P, Varenhorst, E, Lofman, O. Screening for carcinoma of the prostate by digital rectal examination in a randomly selected population. *BMJ* 1990; 300: 1041.
- Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al. Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the Dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1990-6.
- Pelzer AE, Volgger H, Bektic J, et al. The effect of percentage free prostate-specific antigen (PSA) level on the prostate cancer detection rate in a screening population with low PSA levels. *BJU Int* 2005; 96: 995-8.
- Perrotti M, Pantuck A, Rabbani F, Israeli RS, Weiss RE. Review of staging modalities in clinically localized prostate cancer. *Urology* 1999; 54: 208-14.
- Petrovich Z, Lieskovsky G, Langholz B, et al. Radical prostatectomy and postoperative irradiation in patients with pathological stage C (T3) carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 139-47.
- Petrylak DP, Sartor O, Witjes F, et al. A phase III, randomized, double-blind trial of satraplatin and prednisone vs placebo and prednisone for patients with hormone refractory prostate cancer (HRPC). 2007 ASCO Prostate Cancer Symposium, abstr. n.145.
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-20.
- Pham TM, Fujino Y, Ide R, et al. Years of life lost due to cancer in a cohort study in Japan. *Eur J Public Health* 2009; 19: 189-92.
- Pilepich MV, Winter K, John, MJ, et al. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 of androgen deprivation adjuvant to definitive radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243.
- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, et al. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1285.
- Pisansky TM, Cha SS, Earle JD, et al. Prostate-specific antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2158-66.
- Pisters LL. Salvage radical prostatectomy: refinement of an effective procedure *Semin Radiat Oncol* 2003; 13:166-74.
- Polascik TJ, Oesterling JE, Partin AW. Prostate specific antigen: a decade of discovery--what we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293.
- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al. Prostate cancer radiation dose response: results of the M. D. Anderson phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1097-1105.
- Popiela, T, Lucchi, R, Giongo, F. Methylprednisolone as an appetite stimulant in patients with cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25: 1823.

- Postma R, Schröder FH. Screening for prostate cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 825-33.
- Potosky AL, Davis WW, Hoffman RM, et al. Five-Year Outcomes After Prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer: the prostate cancer outcomes study. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1358-67.
- Potosky AL, Knopf K, Clegg LX, et al. Quality-of-life outcomes after primary androgen deprivation therapy: results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3750-7.
- Potosky AL, Reeve BB, Clegg LX, et al. Quality of life following localized prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy or no therapy. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 430-7.
- Poulos CK, Daggy JK, Cheng L. Preoperative prediction of Gleason grade in radical prostatectomy specimens: the influence of different Gleason grades from multiple positive biopsy sites. *Mod Pathol* 2005; 18: 228-34.
- Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, Chan DW, Pearson JD, Walsh PC. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999; 281: 1591-7.
- Rancati T, Fiorino C, Gagliardi G. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiother Oncol* 2004; 73: 21-32.
- Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ. Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1208-17.
- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 965-74.
- Roberts SG, Blute ML, Bergstralh EJ, Slezak JM, Zincke H. PSA doubling time as a predictor of clinical progression after biochemical failure following radical prostatectomy for prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2001; 76: 576-81.
- Roddam AW, Duffy MJ, Hamdy FC, et al. On behalf of the NHS Prostate Cancer Risk Management Programme. Use of prostate-specific antigen (PSA) isoforms for the detection of prostate cancer in men with a PSA level of 2-10 ng/ml: systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2005; 48: 386-99; discussion 398-9.
- Roemeling S, Roobol MJ, de Vries SH, et al. Prevalence, treatment modalities and prognosis of familial prostate cancer in a screened population. *J Urol* 2006; 175: 1332-6.
- Rogatsch H, Moser P, Volgger H, et al. Diagnostic effect of an improved preembedding method of prostate needle biopsy specimens. *Hum Pathol* 2000; 31: 1102-7.
- Ross PL, Gerigk C, Gonen M, et al. Comparisons of nomograms and urologists' predictions in prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 2002; 20: 82-8.
- Rubin MA, Dunn R, Kambham N, Misick CP, O'Toole KM. Should a Gleason score be assigned to a minute focus of carcinoma on prostate biopsy? *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1634-40.
- Sabbatini P, Rowand JL, Groy A, et al. Antitumor Activity of GSK1904529A, a Small-molecule Inhibitor of the Insulin-like Growth Factor-I Receptor Tyrosine Kinase. *Clin Cancer Res* 2009 Apr 21. [Epub ahead of print]
- Sakr WA, Grignon DJ, Crissman JD, et al. High grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and prostatic adenocarcinoma between the ages of 20-69: an autopsy study of 249 cases. *In Vivo* 1994; 8: 439-43.
- Sala E, Akin O, Moskowitz CS, et al. Endorectal MR imaging in the evaluation of seminal vesicle invasion: diagnostic accuracy and multivariate feature analysis. *Radiology* 2006; 238: 929-37.
- Salama G, Noirot O, Bataille V, et al. French arm of the ESRPC study. Seasonality of serum prostate-specific antigen levels: a population-based study. *Eur Urol* 2007; 52: 708-14.
- Sandblom G, Varenhorst E, Lofman O, Rosell J, Carlsson P. Clinical consequences of screening for prostate cancer 15 years follow-up of a randomised controlled trial in Sweden. *Eur Urol* 2004; 46: 717-24.
- Sanderson KM, Penson DF, Cai J, et al. Salvage radical prostatectomy: quality of life outcomes and long-term oncological control of radiorecurrent prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 2025-31.
- Sartor AO, Petrylak DP, Witjes JA, et al. Satraplatin in patients with advanced hormone-refractory prostate cancer (HRPC): Overall survival (OS) results from the phase III satraplatin and prednisone against refractory cancer (SPARC) trial. *J Clin Oncol* 26: 2008 (May 20 suppl; abstr 5003).

- Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, et al. Predictors of prostate cancer after initial diagnosis of atypical small acinar proliferation at 10 to 12 core biopsies. *Urology* 2005; 66: 1043-7.
- Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. *Urology* 1997; 50: 330-6.
- Schild SE, Wong WW, Novicki DE, Ferrigni RG, Swanson SK. Detection of residual prostate cancer after radical prostatectomy with the Abbott IMx PSA assay. *Urology* 1996; 47: 878-81.
- Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt T. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2).
- Schöder FH (a), Larson SM. Positron emission tomography for prostate, bladder, and renal cancer. *Semin Nucl Med* 2004; 34: 274-92.
- Schröder FH (b), Kurth KH, Fosså SD, et al. Members of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Genito-urinary Group. Early versus delayed endocrine treatment of pN1-3 M0 prostate cancer without local treatment of the primary tumor: results of European Organisation for the Research and Treatment of Cancer 30846—a phase III study. *J Urol* 2004; 172: 923-7.
- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, for the ERSPC Investigators. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
- Schröder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol* 2006; 49: 460-5.
- Sehdev AE, Pan CC, Epstein JI. Comparative analysis of sampling methods for grossing radical prostatectomy specimens performed for nonpalpable (stage T1c) prostatic adenocarcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 494-9.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-77.
- Selley S, Donovan J, Faulkner A, Coast J, Gillatt D. Diagnosis, management and screening of early localised prostate cancer. *Health Technol Assess* 1997; 1: 1-96.
- Shah RB, Kunju LP, Shen R, LeBlanc M, Zhou M, Rubin MA. Usefulness of basal cell cocktail (34betaE12 + p63) in the diagnosis of atypical prostate glandular proliferations. *Am J Clin Pathol* 2004; 122: 517-23.
- Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 154-64.
- Sharkey J, Cantor A, Solc Z, et al. Brachytherapy versus radical prostatectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *Curr Urol Rep* 2002; 3: 250-7.
- Small EJ, Ryan CJ. The case for secondary hormonal therapies in the chemotherapy age. *J Urol* 2006; 176: S66-71.
- Smith JA, Scardino PT, Resnick MI, Hernandez AD, Rose SC, Egger MJ. Transrectal ultrasound versus digital rectal examination for the staging of carcinoma of the prostate: results of a prospective, multi-institutional trial. *J Urol* 1997; 157: 902-6.
- Smith MR, Finkelstein JS, McGovern FJ, et al. Changes in body composition during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 599-603.
- Sölétormos G, Semjonow A, Sibley PE, et al. Biological variation of total prostate-specific antigen: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clin Chem* 2005; 51: 1342-51.
- Sonnad SS, Langlotz CP, Schwartz JS. Accuracy of MR imaging for staging prostate cancer: a meta-analysis to examine the effect of technologic change. *Acad Radiol* 2001; 8: 149-57.
- Soos G, Tsakiris I, Szanto J, Turzo C, Haas PG, Dezso B. The prevalence of prostate carcinoma and its precursor in Hungary: an autopsy study. *Eur Urol* 2005; 48: 739-44.
- Southwick PC, Catalona WJ, Partin AW, et al. Prediction of post-radical prostatectomy pathological outcome for stage T1c prostate cancer with percent free prostate specific antigen: a prospective multicenter clinical trial. *J Urol* 1999; 162: 1346-51.
- Specht MC, Kattan MW, Gonen M, Fey J, Van Zee KJ. Predicting nonsentinel node status after positive sentinel lymph biopsy for breast cancer: clinicians versus nomogram. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 654-9.
- Srigley JR, Amin MB, Epstein JI, et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 936-46.

- Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, et al. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354.
- Stasi M, Munoz F, Fiorino C, et al. Emptyng the rectum before treatment delivery limits the variation of rectal dose-volume parameters during 3DCRT of prostate cancer. *Radiother Oncol* 2006; 80: 363-70.
- Stephenson AJ, Eastham JA. Role of salvage radical prostatectomy for recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8198-203.
- Stephenson AJ (a), Scardino PT, Bianco Jr FJ, Diblasio CJ, Fearn PA & Eastham JA. Morbidity and functional outcomes of salvage radical prostatectomy for locally recurrent prostate cancer after radiation therapy. *J Urol* 2004; 172: 2239-43.
- Stephenson AJ (b), Shariat SF, Zelefsky MJ, et al. Salvage radiotherapy for recurrent prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA* 2004; 291: 1325– 32.
- Sternberg CN, Petrylak D, Witjes F, et al. Satraplatin (S) demonstrates significant clinical benefits for the treatment of patients with HRPc: Results of a randomized phase III trial. *Journal of Clinical Oncology*, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5019.
- Stewart CS, Leibovich BC, Weaver AL, Lieber MM. Prostate cancer diagnosis using a saturation needle biopsy technique after previous negative sextant biopsies. *J Urol* 2001; 166: 86-91; discussion -2.
- Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008; 53: 941-9.
- Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1868-76.
- Swanson GP, Hussey MA, Tangen CM, et al; SWOG 8794. Predominant treatment failure in postprostatectomy patients is local: analysis of patterns of treatment failure in SWOG 8794. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2225-9.
- Syndikus I, Pickles T, Kostashuk E, Sullivan LD. Postoperative radiotherapy for stage pT3 carcinoma of the prostate: improved local control. *J Urol* 1996; 155: 1983-6.
- Talcott JA, Rieker P, Clark JA, et al. Patient-reported symptoms after primary therapy for early prostate cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 275-83.
- Tanguay S, Begin LR, Elhilali MM, Behloul H, Karakiewicz PI, Aprikian AG. Comparative evaluation of total PSA, free/total PSA, and complexed PSA in prostate cancer detection. *Urology* 2002; 59: 261-5.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1502-12.
- Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of Continued Testicular Suppression in Hormone-Refractory Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2167-72.
- Terris MK. Sensitivity and specificity of sextant biopsies in the detection of prostate cancer: preliminary report. *Urology* 1999; 54: 486-9.
- Theodorescu D, Gillenwater JY, Koutrouvelis PG. Prostatourethral-rectal fistula after prostate brachytherapy. *Cancer* 2000; 89: 2085-91.
- Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, et al. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006; 296: 2329-35.
- Thompson IM, Ankerst DP, Chi C, et al. Operating characteristics of prostate-specific antigen in men with an initial PSA level of 3.0 ng/ml or lower. *JAMA* 2005; 294: 66-70.
- Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-24.
- Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al. Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med* 2004; 350: 2239-46.
- Thompson IM, Zeidman EJ. Presentation and clinical course of patients ultimately succumbing to carcinoma of the prostate. *Scand J Urol Nephrol* 1991; 25: 111-4.
- Tyrrel CJ, Payne H, See W, et al. on behalf of the 'Casodex' early Prostate Trialist Group. Bicalutamide ('Casodex') 150mg as adjuvant to radiotherapy in patients with localised or locally advanced prostate cancer: Results from the randomised Early Prostate Cancer Programme. *Radiotherapy and Oncology* 2005; 76: 4–10.

- USPSTF (U.S. Preventive Services Task Force). Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 185-91.
- Urciuoli R, Cantisani TA, Carlinil M, Giuglietti M, & Botti FM. Prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction. *Cochrane review* 2004-2.
- Valicenti R, Lu J, Pilepich M, Asbell S, Grignon D. Survival advantage from higher-dose radiation therapy for clinically localized prostate cancer treated on the Radiation Therapy Oncology Group trials. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 2740-6.
- Van der Crujisen-Koeter Iw vdKTHSFH. Interval carcinomas in the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC)-Rotterdam. *Clinical Trial Journal Article Multicenter Study Randomized Controlled Trial. Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 19. (0027-8874)
- van der Kwast TH, Lopes C, Santonja C, et al. Guidelines for processing and reporting of prostatic needle biopsies. *J Clin Pathol* 2003; 56: 336-40.
- van der Kwast TH, Collette L, Bolla M. Adjuvant radiotherapy after surgery for pathologically advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5671-2.
- Vargas C, Kestin LL, Weed DW, Krauss D, Vicini FA, Martinez AA. Improved biochemical outcome with adjuvant radiotherapy after radical prostatectomy for prostate cancer with poor pathologic features. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 714-24.
- Vicini FA, Vargas C, Abner A, Kestin L, Horwitz E, Martinez A. Limitations in the use of serum prostate specific antigen levels to monitor patients after treatment for prostate cancer. *J Urol* 2005; 173: 1456-62.
- Wai MS, Mike S, Ines H, Malcolm M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy - a systematic review of the randomised trials. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (2): CD004721.
- Wang L, Mullerad M, Chen HN, et al. Prostate cancer: incremental value of endorectal MR imaging findings for prediction of extracapsular extension. *Radiology* 2004; 232: 133-9.
- Ward JF, Sebo TJ, Blute ML, & Zincke H. Salvage surgery for radiorecurrent prostate cancer: Contemporary outcomes. *J Urol* 2005; 173: 1156-60.
- Ward JF, Zincke H, Bergstralh EJ, Slezak JM, Blute ML. Prostate specific antigen doubling time subsequent to radical prostatectomy as a prognosticator of outcome following salvage radiotherapy. *J Urol* 2004; 172: 2244-8.
- Widmark A, Klepp O, Solberg A, et al. Scandinavian Prostate Cancer Group Study 7; Swedish Association for Urological Oncology 3. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301-8.
- Wiegel T, Bressel M, Carl UM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy--results of 56 patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A: 5-11.
- Wiegel T. Phase III results of adjuvant radiotherapy (RT) versus,wait and see" (WS) in patients with pT3 prostate cancer following radical prostatectomy (RP)(ARO 96-02 / AUO AP 09/95). Abstract - No. 4513. 2005 ASCO Annual Meeting.
- Wilkinson BA, Hamdy FC. State-of-the-art staging in prostate cancer. *BJU Int* 2001; 87: 423-30.
- Wilt TJ, Nair B, MacDonald R, Rutks. Early versus deferred androgen suppression in the treatment of advanced prostatic cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1, 2006.
- Wilt TJ (a), MacDonald R, Hagerty K, Schellhammer P, Kramer BS. Five-alpha-reductase Inhibitors for prostate cancer prevention. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 2.
- Wilt TJ (b), MacDonald R, Rutks I, Shamlivan TA, Taylor BC, Kane RL. Systematic review: comparative effectiveness and harms of treatments for clinically localized prostate cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148: 435-48.
- Wilt TJ (c), Shamlivan TA, Taylor BC, MacDonald R, Kane RL. Association between hospital and surgeon radical prostatectomy volume and patient outcomes: a systematic review. *J Urol* 2008; 180: 820-8.
- Wirth MP, See WA, McLeod DG, et al. Bicalutamide 150 mg in addition to standard care in patients with localized or locally advanced prostate cancer: results from the second analysis of the early prostate cancer program at median followup of 5.4 years. *J Urol* 2004; 172: 1865-70.
- Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative Review: Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaws. *Annals of Internal Medicine* 2006; 144: 753-61. [Erratum in: *Ann Intern Med* 2006 Aug 1;145(3):235].

- Wood L, Wilke D, Rendon R, Broadfield L, Rutledge R, Gupta R, Marsh S, and Members of the Genitourinary Cancer Site Team, Guidelines for the Management of Prostate Cancer. Genitourinary Cancer Site Team, Cancer Care Nova Scotia, 2005.
- Woolf SH. Screening for prostate cancer with prostate-specific antigen. An examination of the evidence. *N Engl J Med* 1995; 333: 1401-5.
- Yavuzsen T, Davis MP, Walsh D, LeGrand S, Lagman R. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8500-11.
- Yin M, Bastacky S, Chandran U, Becich MJ, Dhir R. Prevalence of incidental prostate cancer in the general population: a study of healthy organ donors. *J Urol* 2008; 179: 892-5.
- Yokoyama T, Nishiguchi J, Watanabe T, et al. Comparative study of effects of extracorporeal magnetic innervation versus electrical stimulation for urinary incontinence after radical prostatectomy. *Urology* 2004; 63: 264-7.
- Young RH, Srigley JR, Amin MB, et al. Tumors of the prostate gland, seminal vesicles, male urethra, and penis. *Atlas of Tumor Pathology, AFIP Washington* 2000.
- Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (4): CD006250.
- Zagars GK, Pollack A, Kavadi VS, von Eschenbach AC. Prostate-specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 293-306.
- Zech DF, Grond S, Lynch J, et al. Validation of World Health Organisation guidelines for cancer pain relief: a 10 year prospective study. *Pain* 1995; 63: 67-76.
- Zelefsky MJ, Leibel SA. Comparing contemporary surgery to external-beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3363-4.
- Zelefsky MJ, Ben-Porat L, Scher HI, et al. Outcome predictors for the increasing PSA state after definitive external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 826-31.
- Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006; 176: 1415-9.
- Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166: 876-81.
- Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 294: 1233-9.
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstralh EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-7.
- Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC. Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol* 1997; 157: 1315-21.

