



Linee guida

CARCINOMA DELLA PROSTATA

Edizione 2014



Coordinatore: Francesco Boccardo

Segretario Scientifico: Francesco Ricci

Estensori:

Salvina Barra,
Massimo Gion,
Carlo Introvini,
Carlo Neumaier,
Gianmario Sambuceti,
Alchiede Simonato,
Bruno Spina,
Laura Tomasello.

Referee AIOM

Sergio Bracarda
Giuseppe Procopio

Referee AIRO
**Referee AURO-
SIURO**

Filippo Bertoni
Giario Conti

Referee GIUP
Referee SIRM
Referee SIU

Maurizio Colecchia
Ilario Menchi
Maurizio Buscarini

Referente del Gruppo Metodologico:
Giovanni Pappagallo

INDICE

1. Epidemiologia	7
2. Eziologia, chemioprevenzione, diagnosi precoce e screening	7
2.1 Eziologia, fattori di rischio e fattori protettivi	7
2.2 Chemioprevenzione	8
2.3 Diagnosi precoce e screening	9
3. Inquadramento diagnostico: anatomia patologica e classificazione	12
3.1 Classificazione istologica del carcinoma prostatico	13
3.2 Fattori prognostici istopatologici	14
3.2.1 Agobiopsie prostatiche	14
3.2.2 Prostatectomia	16
3.3 Proliferazione microacinare atipica (ASAP)	20
3.4 Neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN)	20
4. Diagnosi e stadiazione	21
4.1 La diagnosi: esplorazione rettale	21
4.2 La diagnosi: dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)	21
4.2.1 Metodo di dosaggio	21
4.2.2 PSA e diagnosi	23
4.2.3 Nuovi biomarcatori: il PCA3	25
4.3 Tecniche di immagini di significato diagnostico	26
4.3.1 Ecografia transrettale	26
4.3.2 TC e MRI	27
4.4 La diagnosi: agobiopsia prostatica	28
4.5 Stadiazione: generalità	29
4.6 Ruolo dell'esplorazione rettale nella stadiazione	29
4.7 Ruolo della biopsia prostatica nella stadiazione	30
4.8 Linfadenectomia di staging	30
4.9 Tecniche di immagini di staging	31
4.9.1 Ecografia transrettale	31
4.9.2 TC e MRI	31
4.9.3 Scintigrafia ossea	31
4.9.4 Tomografia ad emissione di positroni (PET)	32
4.10 Ruolo del PSA nella stadiazione	32
5. Terapia del carcinoma prostatico	33
5.1 Terapia della malattia organo-confinata	34
5.1.1 Premesse	34
5.1.2 La vigile attesa ed il trattamento differito: "watchful waiting" e "active surveillance"	34
5.1.3 Trattamenti locali con fini di radicalità	37
5.1.3.1 Chirurgia	37
5.1.3.2 Radioterapia	41

5.2	Terapia della malattia extra-prostatica	48
5.2.1	Premesse	48
5.2.2	Chirurgia	48
5.2.3	Radioterapia	49
5.2.4	Trattamenti integrati	49
5.2.4.1	Radioterapia ed endocrinoterapia	49
5.2.4.2	Chirurgia radicale ed endocrinoterapia	51
5.3	Terapia della malattia recidiva dopo i trattamenti locali	53
5.3.1	Recidiva biochimica esclusiva (recidiva clinicamente non evidenziabile)	53
5.3.1.1	Terapia dopo prostatectomia radicale	54
5.3.1.2	Terapia dopo radioterapia a intento radicale	55
5.3.2	Malattia recidiva clinicamente evidenziabile	55
5.4	Terapia della malattia metastatica (M1)	56
5.4.1	Terapia della malattia ormonosensibile (“hormone-sensitive/dependent”)	57
5.4.1.1	Deprivazione androgenica	57
5.4.1.2	Monoterapia con antiandrogeni	59
5.4.1.3	Blocco androgenico totale	59
5.4.1.4	Trattamento intermittente o continuativo?	60
5.4.1.5	Chemioterapia	62
5.4.2	Terapia della malattia resistente alla castrazione (CRPC)	64
5.4.2.1	Definizione	64
5.4.2.2	Adeguamento della terapia androgeno-soppressiva	64
5.4.2.3	Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di I generazione	65
5.4.2.4	Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di nuova generazione	66
5.4.2.5	Chemioterapia di I linea	67
5.4.2.6	Terapia dopo docetaxel	68
5.4.2.7	Immunoterapia	71
5.4.3	Trattamento delle metastasi ossee	71
5.4.3.1	Terapia con difosfonati e inibitori di RANKL	72
5.4.3.2	Radioterapia palliativa	74
5.4.3.3	Terapia radiometabolica	74
6.	Follow-Up	75
6.1	PSA dopo prostatectomia radicale	76
6.2	PSA dopo radioterapia con intenti curativi	76
6.3	PSA in corso di terapia ormonale	77
6.4	PSA in corso di chemioterapia	77
7.	Figure	79
8.	Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE	87

Allegato: Tabelle GRADE evidence profile

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle.

La riga d'intestazione è **verde** se sono state prodotte con metodologia SIGN** oppure **arancione** se sono state prodotte con il metodo GRADE*** (se presenti).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (2)	Forza della raccomandazione clinica (3)
B	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANSe paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) LA QUALITÀ DELL'EVIDENZA SIGN: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio **SIGN**, la qualità dell'evidenza viene indicata con lettere (A;B;C;D), che sintetizzano i livelli di evidenza dei singoli studi****. Ogni lettera indica la “**fiducia**” nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; le lettere **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica

Qualità dell'evidenza SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure.
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

(2) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Quando possibile, riprende il PICO del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome); in alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi indicate con il simbolo √. **La raccomandazione clinica deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura.**

(3) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE

Viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	Tutti i pazienti <u>devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz. con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>deve essere offerto</u> l'intervento a meno che vi siano controindicazioni specifiche.
Positiva Debole	I pazienti <u>dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend positivo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno. Implica una discussione approfondita con il pz. In modo che egli possa scegliere se sottoporsi o meno all'intervento/procedura tenendo conto dei propri valori/preferenze.
Negativa Debole	I pazienti <u>non dovrebbero</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Trend negativo del risultato ma con possibilità di incertezza nel bilancio tra beneficio e danno.
Negativa Forte	Tutti i pazienti <u>non devono</u> ricevere l'intervento/procedura in oggetto.	Alla maggioranza dei pz con le caratteristiche definite nella raccomandazione <u>NON deve essere offerto</u> l'intervento.

****LIVELLI DI EVIDENZA dei singoli studi/opinioni:

La qualità delle evidenze tiene conto sia del disegno di studio sia di come lo studio è stato condotto: viene riportata nel testo a lato della descrizione degli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento. Sono presenti solo per le evidenze che sostengono la raccomandazione clinica, contribuiscono a generare la qualità dell'evidenza SIGN

1->	Revisioni sistematiche e meta analisi di RCT o singoli RCT
1++	Rischio di bias molto basso.
1+	Rischio di bias basso.
1-	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2 ->	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi caso/controllo o di coorte o singoli studi caso/controllo o di coorte.
2++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2+	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2-	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3 ->	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4 ->	Expert opinion.

Note:

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM è reperibile sul sito www.aiom.it

** SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

*** GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

(Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE).

1. Epidemiologia

La maggior parte dei Registri Tumori rileva un aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico, che attualmente, in molti Paesi occidentali, rappresenta il tumore più frequente nel sesso maschile [1,2].

In Italia il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i maschi (oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati) a partire dai 50 anni di età [3]. Nel 2013 erano attesi circa 36.000 nuovi casi. Il carcinoma prostatico ha mostrato negli ultimi decenni una costante tendenza all'aumento, particolarmente intorno agli anni 2000, in concomitanza con la maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti. A partire dal 2003 il trend di incidenza si è moderatamente attenuato, specie tra i 50 e i 60 anni. Come per altre neoplasie è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse regioni italiane: rispetto ai 109,4 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un -27% (80,1/100.000) e quelle del Sud addirittura un -44% (60,7/100.000), dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, in primis la diffusione del test del PSA [3]. Nel 2013 nel nostro Paese erano attesi circa 9.000 decessi per cancro prostatico, pur dovendo sottolineare che le comorbidità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi *per* tumore della prostata da quelli *con* tumore della prostata. In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, in Italia occupa il terzo posto nella scala della mortalità, nella quasi totalità dei casi riguardando maschi al di sopra dei 70 anni. Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione (-1,8% per anno) da oltre un ventennio [3]. A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata ad una consistente quota di sovra diagnosi nell'Italia Settentrionale, rispetto al Centro e al Meridione, non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 17-20 decessi ogni 100.000 abitanti/anno [3].

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata al 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita [3]. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening opportunistico, comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi, peraltro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile, per la sopravvivenza, un gradiente Nord-Sud presente nel Paese (superiore al 90% nel Nord e pari al 78% nel Sud; dati standardizzati per età) [3]. Infine, per quanto riguarda i dati di prevalenza, in Italia si stima siano presenti circa 217.000 persone con pregressa diagnosi di carcinoma prostatico, circa il 22% dei maschi con tumore presenti nel Paese. Il 65% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni, il 10% da più di 10 anni e, data la biologia della malattia, la maggior parte dei casi vengono riscontrati nell'età più avanzata (5.900 casi ogni 100.000 ultrasessantacinquenni). In quanto effetto combinato dell'incidenza (alta e dipendente in gran parte da forme di screening opportunistico) e della mortalità (sensibilmente più bassa e in progressivo calo), la quota di gran lunga maggiore di questi pazienti è presente al Nord (1.117 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest, 1.016 nel Nord-Est) rispetto al Centro (803) e al Sud (393) [3].

2. Eziologia, chemioprevenzione, diagnosi precoce e screening

2.1 Eziologia, fattori di rischio e fattori protettivi

Non vi è dubbio che l'eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale e sia il risultato di una complessa interazione di fattori genetici (responsabili della familiarità e della diversa incidenza nelle razze umane) ed ambientali (fattori dietetici, cancerogeni presenti nell'ambiente). L'età avanzata e la presenza di ormoni androgeni biologicamente attivi nel sangue circolante e nel tessuto prostatico rappresentano ancora oggi i fattori causali più rilevanti [1,2].

Fattori di rischio:

- Età [2].
- Razza (la razza nera è più a rischio per i più elevati livelli circolanti di androgeni, di DHT e di 5-alfa reduttasi) [2-4].
- Fattori ormonali (elevati livelli circolanti di testosterone e di IGF-1) [1].
- Storia familiare di tumore della prostata (circa il 25% dei pazienti) / Fattori genetici (9% di forme ereditarie; 43% nei pazienti con età < 55 anni) [3,4].
- Stile di vita: dieta (eccessivo apporto calorico e di grassi) [5,6].

Per quanto riguarda l'ereditarietà, si stima che il rischio sia almeno raddoppiato in caso di un parente di primo grado affetto [3]. Se due o più parenti di primo grado sono interessati, il rischio aumenta di 5-11 volte [3]. In realtà, solo un piccolo sottogruppo di pazienti affetti da carcinoma della prostata (circa il 9%) ha una malattia davvero su base ereditaria (tra i criteri di ereditarietà: presenza di tre o più familiari affetti, o almeno di due familiari che hanno sviluppato la malattia prima dei 55 anni), il che implica un esordio stimato di 6-7 anni precedente a quello dei casi spontanei, in assenza di altre peculiarità [3].

Va sottolineato che la frequenza di tumori rilevati mediante autopsia è all'incirca la stessa in diverse parti del mondo e questo risultato è in netto contrasto con l'incidenza clinica di malattia, che differisce notevolmente tra le diverse aree geografiche, essendo alta negli Stati Uniti e nel Nord Europa e relativamente bassa nel Sud-Est asiatico [4]. Tuttavia, è interessante notare che tra gli abitanti del Giappone emigrati alle Hawaii, il rischio di malattia clinicamente rilevante aumenta, e ancor di più se l'emigrazione avviene in California, dove il loro rischio individuale aumenta ancor di più, avvicinandosi a quello degli uomini americani [4]. Questi risultati indicano che fattori esogeni influenzano il rischio di progressione della cosiddetta malattia "latente", portando al carcinoma clinicamente rilevante. Fattori come il consumo di cibo e alcool, il comportamento sessuale, l'infiammazione cronica e l'esposizione professionale sono stati tutti correlati all'eziopatogenesi della malattia e alla progressione neoplastica [5]. Possibili fattori protettivi sono le Vitamine C e D, gli oligoelementi, e gli antiossidanti (si veda 2.2) [7].

Resta tuttavia ancora da stabilire in che misura vi siano evidenze per raccomandare cambiamenti sostanziali nello stile di vita (riduzione dell'assunzione di grassi animali e una maggiore consumo di frutta, cereali, e verdura) al fine di diminuire il rischio di sviluppare la malattia, e specificamente in uomini a maggior rischio eredo-familiare.

2.2 Chemioprevenzione

Il cancro della prostata può essere considerato un candidato ideale per misure di chemioprevenzione, dietetica e farmacologica, a causa di alcune caratteristiche specifiche, quali l'alta prevalenza, la lunga latenza, la dipendenza endocrina e la presenza di lesioni pre-neoplastiche potenziali precursori del carcinoma propriamente detto (neoplasia prostatica intraepiteliale [PIN], specie nella forma high-grade). Fattori dietetici/nutrizionali che possono condizionare lo sviluppo della malattia includono l'assunzione calorica giornaliera (e conseguentemente gli indici di massa corporea), gli introiti di grassi alimentari, carne cotta, micronutrienti e vitamine (carotenoidi, retinoidi, vitamine C, D, ed E), frutta e verdura, sali minerali (calcio, selenio) e fitoestrogeni (isoflavonoidi, flavonoidi, lignani) [6,7]. Del resto, dal momento che la maggior parte degli studi ad oggi pubblicati sono analisi di tipo caso-controllo, molte questioni restano irrisolte [8]. Diversi studi randomizzati attualmente in corso stanno cercando di chiarire il ruolo di questi potenziali fattori di tipo eziopatogenetico e soprattutto quello dei potenziali fattori protettivi [8-10]. In questo contesto rientrano anche gli studi con gli inibitori della lipoossigenasi e i modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERMs), quali il toremifene, la cui azione di inibizione selettiva dei recettori per gli estrogeni di tipo α (che da studi in vitro si sono dimostrati implicati nella trasmissione dello stimolo proliferativo neoplastico), è alla base della loro sperimentazione a scopo chemiopreventivo [11]. Potenzialmente, inoltre, la riduzione della stimolazione androgenica, sia attraverso modificazioni dietetiche sia mediante un intervento farmacologico (per esempio tramite inibitori della 5 α -reduttasi), potrebbe contribuire alla prevenzione del carcinoma

prostatico. A tal proposito, nel 2003, è stato pubblicato il primo studio di chemioprevenzione condotto su larga scala: 18882 uomini, asintomatici, con esplorazione rettale (DRE) negativa e PSA < 3 ng/ml, sono stati randomizzati a ricevere finasteride (5mg/die) o placebo per 7 anni (PCPT trial) [12]. Lo studio ha dimostrato una riduzione del numero di casi di carcinoma prostatico diagnosticati nel gruppo trattato con finasteride (18,4% vs 24,4%) ma, di fatto, con una riduzione del rischio assoluto di solo il 6%. Inoltre in tale gruppo si è osservata una maggiore tossicità e un significativo aumento del numero di tumori con un alto Gleason score (>7), cioè più sdifferenziati e quindi potenzialmente più aggressivi. Tale dato è stato poi parzialmente reinterpretato alla luce dell'evidenza che l'azione del farmaco, riducendo il volume della prostata, introduce una condizione confondente, cioè un bias di rilevazione. Tuttavia questo studio, pur fornendo evidenza relativamente all'efficacia della finasteride, non consente di generare raccomandazioni, non essendo dimostrabile che alla riduzione dell'incidenza ottenuta con questo farmaco, possa conseguire una riduzione della mortalità.

Risultati interessanti sembrano provenire dall'altro studio di chemioprevenzione mediante inibitori della 5 α -reduttasi più recentemente condotto a termine, che ha valutato l'utilizzo di dutasteride in uomini a rischio di sviluppare un carcinoma prostatico (REDUCE trial): sono stati inseriti nello studio circa 6.300 uomini, di età variabile tra i 50 e i 75 anni, con biopsia prostatica negativa eseguita nei 6 mesi precedenti la randomizzazione e PSA compreso tra 2,5 e 10 ng/ml (se <60 anni), o tra 3 e 10 ng/ml (se $\geq$ 60 anni), randomizzati a ricevere dutasteride (0,5 mg/die) o placebo e valutati mediante ripetizione delle biopsie prostatiche a 2 e a 4 anni dall'inizio del trattamento (è inoltre stata eseguita una re-biopsia ogni volta che si è sospettata la presenza di un tumore prostatico)[13].

Nei pazienti trattati con dutasteride si è osservata una riduzione del rischio di sviluppare un carcinoma prostatico del 22,8% rispetto ai pazienti trattati con placebo, senza significativo incremento nella percentuale di neoplasie ad elevato Gleason score nel gruppo di trattamento e con un profilo di tossicità accettabile. Va sottolineato che l'effetto del farmaco è stato osservato particolarmente per i tumori meno aggressivi [13].

Si ricorda tuttavia come tali risultati, benché di notevole interesse, debbano considerarsi ancora preliminari, in relazione alla ridotta durata del follow-up (laddove, necessariamente, per evidenziare un effetto significativo sulla riduzione della mortalità sono richiesti molti anni).

Pertanto, nell'interpretazione dei risultati di questi studi, così come di quelli ancora in corso e nello sviluppo di nuovi trials, va sottolineato come differenti sono gli scenari in cui essi stessi sono stati e ancora oggi vengono condotti, passando da studi generali di popolazione (finasteride, vitamina E e selenio), a studi realizzati su specifici gruppi di individui, ad esempio in presenza di un incremento del PSA e biopsie negative (dutasteride) o su pazienti affetti da PIN (toremifene e selenio), con tutte le implicazioni che ne conseguono [14].

Pertanto, pur in presenza di alcuni studi randomizzati che suggeriscono che il trattamento con inibitori della 5 α reduttasi possa essere in grado di ridurre l'incidenza del cancro prostatico in gruppi selezionati di uomini di età superiore ai 50 anni, le difficoltà di interpretazione degli studi stessi non consentono ancora di raccomandare l'impiego di questi farmaci nella pratica clinica [15-17].

2.3 Diagnosi precoce e screening

Poiché non è prevedibile, almeno a breve termine, ottenere una riduzione d'incidenza della malattia attraverso una prevenzione primaria efficace (modificazione della dieta e dello stile di vita), o trattamenti di tipo farmacologico (antiossidanti, antiestrogeni, inibitori della 5 α reduttasi), non vi è dubbio che la prevenzione secondaria rimanga, teoricamente, lo strumento più adeguato per influire sulla storia naturale della malattia e ridurre la mortalità. Il mezzo ipotizzabile è quindi lo screening, ed essenzialmente lo screening di popolazione: il test di screening ancor oggi più confacente allo scopo, per considerazioni complessive di costi, convenienza e accuratezza diagnostica, è il dosaggio periodico del PSA.

Affinché una procedura di screening possa essere accettabile, sia a livello individuale che di popolazione, è necessario che l'efficacia, in termini di riduzione della mortalità, e il rapporto costi/benefici siano confermati oltre ogni dubbio, mediante studi prospettici randomizzati.

Simili studi sono stati condotti in Europa (ERSPC) e negli US (PLCO) e hanno prodotto nel 2009 i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità [18,19].

L'European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) è stato avviato all'inizio degli anni '90 ed ha arruolato, in sette Paesi europei, un totale di 182000 soggetti, di età compresa tra i 50 e i 74 anni, randomizzati ad essere sottoposti a screening per il carcinoma prostatico mediante dosaggio del PSA (in media ogni 4 anni, ma con differenze tra i protocolli applicati nei diversi Paesi partecipanti per quanto riguarda la periodicità dell'esecuzione del test, i suoi cut-offs e l'eventuale esecuzione contemporanea dell'esplorazione rettale e/o ecografia transrettale) o a far parte del gruppo di controllo.

Dopo un follow-up medio di 9 anni, l'incidenza cumulativa di neoplasia prostatica è risultata dell'8,2% nel gruppo di screening e del 4,8% in quello di controllo, con un rapporto nel tasso di mortalità cancro correlata tra il gruppo di screening e quello di controllo pari a 0,80 ($p=0,04$) [18]. Tale riduzione è dell'ordine di grandezza di quella ottenibile negli invitati rispetto ai non invitati allo screening per il carcinoma della mammella o del colon-retto. Tuttavia la differenza nel rischio assoluto di morte è risultata essere di 0,71 morti per 1000 uomini: ciò significa che 1.410 soggetti dovrebbero essere sottoposti a screening e 48 casi dovrebbero essere trattati per prevenire una singola morte per carcinoma prostatico.

Le conclusioni alle quali giungono gli autori sottolineano entrambi questi aspetti: infatti, a fronte di una riduzione della mortalità cancro correlata dell'ordine del 20%, lo screening mediante PSA è risultato associato ad un elevato rischio di sovradiagnosi, nell'ordine del 50%.

Lo studio americano (PLCO) ha invece arruolato 76.693 uomini, randomizzati ad essere sottoposti a screening mediante dosaggio annuale del PSA ed esplorazione rettale o a controllo. Dopo un follow-up medio di 7 anni il tasso di mortalità è risultato molto basso (2,0 per 10.000 persone-anno nel gruppo di screening, 1,7 in quello di controllo) senza nessuna differenza statisticamente significativa fra i 2 gruppi a confronto. È importante sottolineare che lo studio PLCO soffre di gravi imperfezioni nel disegno e nella conduzione, correlate essenzialmente al fatto che la popolazione randomizzata era già stata pesantemente (50%) soggetta a screening (ovviamente su base opportunistica) in precedenza, con un abbattimento della prevalenza di malattia che diminuisce in modo rilevante la potenza dello studio ($ERSPC < 10\%$), che la gestione dei casi con screening positivo (PSA elevato) non è stata effettuata all'interno del programma di screening, ma di fatto affidata ai medici curanti (in realtà solo nel 40% dei soggetti in cui era indicata una biopsia, questa è stata effettivamente eseguita) e che una quota importante (>50%) degli individui nel braccio di controllo, che si dovrebbe supporre esente da screening, è stata invece oggetto di screening spontaneo.

Lo studio PLCO rischia pertanto di essere poco "informativo" circa la reale efficacia di un programma di screening organizzato, prova ne è il fatto che gli autori, nel più recente aggiornamento dei risultati dello studio, del 2012, giungono a concludere che, dopo 13 anni di follow-up, non vi sono differenze di mortalità fra uno screening di tipo organizzato ed uno opportunistico (e non fra uno screening organizzato e il non fare nulla) [20].

In questo senso lo studio ERSPC risulta invece maggiormente informativo: va peraltro sottolineato come i suoi risultati debbano considerarsi ancora preliminari, in relazione alla durata limitata del follow-up, anche se dagli aggiornamenti più recenti sembrano confermarsi i limiti dell'applicazione sistematica di un test diagnostico su larga scala, ovvero in una popolazione non selezionata. Una revisione dei dati di mortalità del trial ERSPC, pubblicata nel marzo 2012, conferma infatti una riduzione della mortalità specifica del 21%, e riporta una riduzione del 29% dopo aggiustamento per la non-compliance (intention to screen), ma continua ad evidenziare anche un tasso rilevante di sovradiagnosi; infatti, a 11 anni di follow-up, è necessario invitare allo screening 1.055 uomini e sottoporre 37 pazienti ad un trattamento non necessario per prevenire un decesso da cancro della prostata [21].

Con le stesse dovute cautele, debbono essere considerati anche i risultati dello studio di Göteborg, altro trial sullo screening mediante PSA, per quanto più favorevoli in termini di beneficio, rispetto a quanto sino ad ora pubblicato; del resto va sottolineato come si tratti di uno studio relativamente più piccolo, se confrontato con gli altri due trials internazionali sopra indicati, e per giunta con una parziale sovrapposizione di popolazione con il trial ERSPC [22].

I risultati di tutti questi studi confermano che l'anticipazione diagnostica ottenibile mediante l'utilizzo del PSA in soggetti asintomatici è elevata (oltre 10 anni), benché, di fatto, buona parte dei casi diagnosticati non sia destinata a manifestarsi clinicamente nell'arco della vita, a causa dell'aspettativa di vita limitata dei soggetti candidati allo screening [23-26]. Una simile sovradiagnosi, che va dal 50% (un carcinoma "latente" ogni due carcinomi potenzialmente letali) al 300% (tre carcinomi "latenti" per ogni carcinoma

potenzialmente letale) a seconda dell'aggressività dello screening, viene seguita pressoché abitualmente da un sovratrattamento, essendo a tutt'oggi impossibile distinguere la natura "latente" o potenzialmente letale di un carcinoma prostatico al momento della diagnosi.

Un lavoro pubblicato nel 2008 ha presentato i dati di uno studio condotto analizzando, in un database regionale di popolazione, la relazione fra PSA basale (facendo riferimento agli anni fra il 1994 e il 1998) e successiva storia clinica (seguita fino al 2003), in un paese (Irlanda del Nord) nel quale il PSA è stato diffusamente utilizzato come test di screening opportunistico, ma la frequenza dell'accertamento biotico è stata, per contro, molto infrequente fino al 2000 [27]. Lo studio ha incluso 68354 uomini dei quali 50676 (74,1%) avevano un PSA basale <4,0 ng/mL; in 402 (0,8%) di questi è stato successivamente diagnosticato un carcinoma della prostata. L'analisi dei dati mostra che il tasso di mortalità specifica per cancro della prostata è basso per tutti i valori di PSA <10,0 ng/mL (<2 casi per 1.000 persone/anno), mentre aumenta significativamente solo nei casi con PSA basale >10 ng/mL. In particolare, con un PSA <4,0 ng/mL, la mortalità specifica per carcinoma della prostata era di 0,18 casi per 1.000 persone/anno, mentre la mortalità per tutte le cause era di 28,7 casi per 1.000 persone/anno. Questo studio porta ulteriori evidenze sul rischio di sovradiagnosi, a fronte di un basso vantaggio in termini di riduzione di mortalità, quando il PSA venga utilizzato diffusamente sulla popolazione generale [27].

I benefici potenziali derivanti dall'attuazione di un programma di screening rimangono pertanto incerti e non supportati ancora da solide evidenze scientifiche: la notevole anticipazione diagnostica, la sovradiagnosi e il sovratrattamento continuano infatti a rappresentare importanti effetti negativi dello screening stesso, con le conseguenze, anche di tipo psicologico, che ne derivano [28-31].

Pertanto, se l'attuazione di un programma di screening non può prescindere, per motivi etici, da una dimostrazione della sua efficacia, essa a sua volta non può altrettanto prescindere da una valutazione del bilancio tra effetti negativi e positivi, come ribadito in molti consessi scientifici e nell'ambito della Comunità Europea [32,33]. Questa valutazione è attualmente ancora oggetto di studio e di acceso dibattito, ma i dati ad oggi disponibili di tale bilancio risultano decisamente controversi, per cui, allo stato attuale delle conoscenze NON sembra pertanto opportuno adottare politiche di screening di popolazione.

Diversa è la problematica relativa all'uso "opportunistico" del PSA come test di screening (auto somministrazione del test da parte di singoli individui, al di fuori di programmi di screening di popolazione). Alcuni autorevoli gruppi come l'Associazione Americana di Urologia (AUA) e l'Associazione Americana per il Cancro (ACS) hanno prodotto raccomandazioni relative all'opportunità del dosaggio del PSA nei maschi di età superiore ai 50 anni, sia pure in presenza delle già citate problematiche relative al rischio di sovradiagnosi e di sovratrattamento. Ciò, unitamente ad una diffusa campagna a favore dello screening da parte dei mezzi d'informazione e di testimonial importanti, hanno fatto sì che lo screening "opportunistico" si sia molto diffuso, sia negli USA che in Europa, ed in generale nei paesi più sviluppati [34,35]. Questa pratica non è del resto supportata dalle evidenze scientifiche: a fronte, infatti, della possibilità di ridurre il rischio di morte per cancro della prostata di singoli individui, esiste il rischio concreto di esporre i soggetti che decidono di essere esaminati alle conseguenze della sovradiagnosi e del sovratrattamento.

Per quanto riguarda quindi l'uso "opportunistico" del dosaggio del PSA come test di screening, sicuramente si può ritenere che il beneficio sia alquanto limitato per i soggetti più avanti con l'età: del resto è ormai comunemente accettato che sia da evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui al di sopra dei 75 anni d'età.

Fermo restando che il PSA resta un valido presidio utilizzabile, in occasione di consultazione medica, per la diagnosi differenziale del carcinoma prostatico, quando esista un fondato sospetto clinico di tale patologia, il dosaggio del PSA NON dovrebbe essere inserito nei controlli ematologici di routine, senza prima aver discusso col paziente rischi e benefici di tale indagine in assenza di un sospetto diagnostico.

Va infine ricordato come, dinanzi alla richiesta del singolo, la condotta del medico debba mantenere sempre le caratteristiche di prudenza, e garantire che siano fornite all'interessato le più adeguate informazioni sui rischi e benefici e, infine, sui limiti diagnostici del test.

3. Inquadramento diagnostico: anatomia patologica e classificazione

Sede primitiva

L'adenocarcinoma della prostata origina di solito nella porzione periferica della ghiandola (70%), ed è quindi spesso apprezzabile anche all'esplorazione rettale. Meno comune è la partenza dalla porzione antero-mediale dell'organo, la zona di transizione (20%), distante dalla parete rettale e sede tipica dell'ipertrofia prostatica benigna.

La zona centrale della prostata è raramente sede d'origine del tumore (5%, ma più spesso è invasa dai tumori di grosse dimensioni insorti dalle porzioni limitrofe dell'organo). La neoplasia è per lo più multifocale [1].

Linfonodi regionali

I linfonodi regionali sono contenuti nella piccola pelvi, e comprendono essenzialmente i linfonodi pelvici distali alla biforcazione dei vasi iliaci comuni. Si considerano i seguenti gruppi:

- Pelvici, NAS.
- Ipogastrici.
- Otturatori.
- Iliaci (interni, esterni o NAS).
- Sacrali (lateral, presacral, del promontorio [di Gerota] o NAS).

L'interessamento di uno o entrambi i lati non condiziona la classificazione N [1,2].

Linfonodi extraregionali

I linfonodi extraregionali sono situati oltre la piccola pelvi.

Le metastasi nei linfonodi extraregionali si classificano M1a [1,2].

I linfonodi a distanza sono:

- Aortici (para-aortici lombari).
- Iliaci comuni.
- Inguinali profondi.
- Inguinali superficiali (femorali).
- Sopraclavicolari.
- Cervicali.
- Scaleni.
- Retroperitoneali, NAS.

Classificazione TNM clinica del carcinoma prostatico (UICC 2009) [2].

L'estensione e le localizzazioni del tumore vengono indicate secondo la classificazione TNM preceduta dalla lettera c (clinical).

Tumore primitivo (T)

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 in seguito a TURP/adenomectomia

T1b Tumore scoperto casualmente in più del 5% del tessuto asportato in seguito a TURP/adenomectomia

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 al di fuori della prostata**

T3a Estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale

T3b Tumore che invade la(e) vescichetta(e) seminale(i)

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

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

** Nota: L'invasione dell'apice prostatico o della capsula prostatica (senza il superamento della stessa) non è classificata come T3 ma come T2.

Metastasi ai linfonodi regionali (N)

NX I linfonodi regionali non sono stati prelevati

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

3.1 Classificazione istologica del carcinoma prostatico

La classificazione di riferimento per individuare gli istotipi di neoplasia della prostata è quella indicata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) nel 2004 [3].

- Adenocarcinoma della prostata (convenzionale)
- Adenocarcinoma tipo acinare
- Carcinoma duttale (cribriforme, papillare, solido)
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma a cellule con castone
- Tumore neuroendocrino (carcinoide, a piccole cellule, paraganglioma, neuroblastoma)
- Carcinoma a cellule transizionali*
- Carcinoma squamoso ed adenosquamoso
- Carcinoma sarcomatoide (carcinosarcoma)
- Tumori dello stroma prostatico e tumori mesenchimali*

**La stadiazione TNM non deve essere applicata a questo istotipo*

Grado Istologico

Il punteggio di Gleason (Gleason score) è raccomandato come standard internazionale per la gradazione del carcinoma della prostata: giova sottolineare che, a quasi 40 anni dall'introduzione di tale sistema classificativo, esso rimane uno dei più importanti fattori prognostici indipendenti [4-7].

Il sistema di grading di Gleason prende in considerazione il grado di differenziazione ghiandolare e i rapporti della neoplasia con lo stroma, cioè il tipo di infiltrazione. La classificazione di Gleason individua cinque aspetti architettonici ghiandolari cui si attribuisce un punteggio di crescente malignità. Il punteggio viene assegnato ai due aspetti strutturali più rappresentati nella neoplasia in esame e si definisce come primario quello prevalente.

Nella formulazione originaria il Gleason score prevedeva la somma del punteggio del grado primario, cioè maggiormente presente, e del grado secondario (secondo pattern rappresentato >5% ma in minore quantità rispetto al pattern primario). Secondo la classificazione ISUP 2005 quando si esamina una biopsia prostatica il pattern primario sarà sempre il più rappresentato, mentre il Gleason secondario sarà il peggiore tra gli altri pattern. Il comportamento sarà differente nell'esame di campioni chirurgici ove si seguirà il criterio dei due pattern prevalenti salvo, eventualmente, inserire il così detto Gleason terziario per dare conto della presenza

di pattern aggressivi (4 o 5) sia pur quantitativamente limitati. Quando non esiste un grado secondario si deve raddoppiare il grado primario per ottenere il Gleason score.

Il grado primario e secondario possono essere riportati prima del Gleason score che risulta esserne la somma, es. Gleason score 3+4=7, oppure essere riportati tra parentesi dopo il Gleason score, es.: Gleason score 7 (3+4).

I gradi di Gleason attribuiti al tessuto neoplastico secondo la classificazione ISUP 2005 sono i seguenti:

- *Grado 1*: nodule circoscritto di acini fitti ma distinti, uniformi, ovalari, di medie dimensioni (ghiandole più grandi del pattern 3).
- *Grado 2*: come per il modello 1, nodule relativamente circoscritto, ma ai margini possono essere presenti minime infiltrazioni. Le ghiandole sono disposte in modo meno serrato e uniforme rispetto al pattern 1.
- *Grado 3*: unità ghiandolari discrete; in genere le ghiandole sono più piccole di quanto visto nel modello 1 e 2. Infiltrati sono presenti tra gli acini non neoplastici. Notevole variabilità in forma e dimensione, talora con aspetti cribriformi.
- *Grado 4*: ghiandole micro-acinari confluenti, mal definibili, con lume ghiandolare scarsamente formato; ghiandole cribriformi, anche con bordi irregolari; talora aspetti ipernefromatoidi.
- *Grado 5*: relativa assenza di differenziazione ghiandolare; cordoni solidi composti o singole cellule; comedocarcinoma con necrosi centrale circondata da masse papillari, cribriformi o solide.

Il grading nucleare secondo WHO può essere usato in aggiunta allo schema di Gleason.

L'anaplasia nucleare è graduata con punteggio 1, 2, o 3 attribuito rispettivamente a modificazioni lievi, moderate o marcate del nucleo.

Per l'attribuzione del grading nucleare solitamente ci si basa sul grado nucleare predominante nel tessuto neoplastico, ma può essere valutato anche riportando il grado nucleare più alto [5].

Il grading istopatologico complessivo secondo WHO espresso in correlazione con il Gleason score può essere:

GX il grado di differenziazione non può essere accertato.

G1 Bene differenziato (lieve anaplasia) (Gleason 2-4).

G2 Moderatamente differenziato (moderata anaplasia) (Gleason 5-6).

G3 Scarsamente differenziato (marcata anaplasia) (Gleason 7-10).

Per concludere, giova sottolineare che le differenze tra il sistema originale di classificazione secondo Gleason e la versione modificata ISUP 2005 rendono difficile il confronto nel tempo delle serie di dati atti a valutare l'andamento della patologia e i suoi esiti. Urologi e uropatologi, secondo recenti raccomandazioni universalmente accettate, devono essere consapevoli dell'impatto sulla prognosi del paziente e sul trattamento del sistema di Gleason utilizzato: il referto anatomopatologico e la cartella clinica dovrebbero, infatti, indicare sempre in modo chiaro ed esplicito quale dei sistemi di Gleason è stato adottato per ogni singolo paziente [8,9].

3.2 Fattori prognostici istopatologici

3.2.1 Agobiopsie prostatiche

Le informazioni riportate nel referto patologico sono estremamente importanti per definire le prospettive terapeutiche e la prognosi del paziente [8-13].

Il referto deve quindi riportare in modo esauriente le seguenti informazioni:

1 - Sede e distribuzione della neoplasia

Queste informazioni risultano fondamentali soprattutto per l'eventuale ripetizione di biopsie nei casi di reperti non conclusivi e sono utili all'urologo per migliorare eventualmente la tecnica di campionamento.

2 – Istopatologia della neoplasia

Oltre il 90% di tutti i carcinomi della prostata diagnosticati su agobiopsie sono refertati come adenocarcinomi acinari, microacinari o di tipo convenzionale. Varianti di carcinoma acinare o altri istotipi talora richiedono la applicazione di gradi di Gleason specifici che possono essere utilizzati anche nelle diagnosi formulate su campioni biotici e che devono essere confermati nel successivo esame del pezzo operatorio della prostatectomia.

3 - Grado Istopatologico della neoplasia

La già citata Consensus Conference della ISUP oltre alle raccomandazioni per la formulazione della somma di Gleason ha proposto le seguenti raccomandazioni per l'utilizzo corretto del grado di Gleason nelle agobiopsie affinché vengano recepite e adottate in tutti i centri [6].

a) Applicazioni generali del Gleason score.

- Gleason score 2 (1+1) non deve essere refertato.
- Gleason score 3 o 4 non dovrebbe essere diagnosticato nelle agobiopsie poiché è scarsamente correlato con il Gleason score su resezioni transuretrali o con il Gleason finale su prostatectomia. Questo valore, che spesso potrebbe essere una sottostima di quello effettivo, infatti, potrebbe indurre il clinico ed il paziente a sottovalutare la gravità della neoplasia.
- Dinanzi a proposte volte a ricatalogare le forme a Gleason 6 (3+3) come “non-tumorali”, o “di incerto significato”, va sottolineato che ad oggi queste devono essere sempre e comunque considerate come tumorali propriamente dette, al di là del fatto che la eventuale conferma di tale score nel relativo campione di prostatectomia abbia poi un differente significato prognostico rispetto alle forme a Gleason più elevato [14-15].

b) Variazioni del grading a seconda dell'istotipo.

- L'adenocarcinoma acinare deve essere graduato basandosi strettamente sulla sola architettura ghiandolare.
- L'adenocarcinoma duttale è sempre graduato come 4+4=8.
- Non esiste un consenso univoco per la gradazione del carcinoma mucinoso che secondo alcuni va sempre graduato con Gleason score 8 e secondo altri solo in base all'architettura ghiandolare, senza tenere conto della presenza di mucina.
- Al carcinoma a piccole cellule non deve essere assegnato un Gleason score.
- Adenocarcinoma a cellule schiumose: mentre la maggior parte dei casi di carcinoma a cellule schiumose potrebbe essere classificata con punteggio di Gleason 3+3=6, in realtà esistono varianti a cellule schiumose di grado più elevato, che devono essere graduate di conseguenza in base al pattern corrispettivo.
- Adenocarcinoma pseudoiperplastico: questi tumori dovrebbero essere classificati con punteggio di Gleason 3+3=6 con caratteristiche pseudoiperplastiche. Ciò è in gran parte basato sul fatto che essi sono più spesso accompagnati dal più ordinario adenocarcinoma a Gleason score 3+3=6.

c) Reporting del grado secondario di basso grado quando questo ha un'estensione limitata.

- In presenza di un carcinoma di alto grado la componente di basso grado deve essere ignorata quando è inferiore al 5%.

d) Reporting del grado secondario di alto grado quando questo ha un'estensione limitata.

- La componente di alto grado, qualunque sia la sua quantità, deve essere sempre indicata nel Gleason score.
- Quando sono presenti in varia misura componenti di grado 3 e 4 (aspetti prevalenti) e 5 (zone di tessuto minoritario), il Gleason score deve essere riportato come al solito con i due gradi prevalenti 3 e 4, ma la componente 5 deve essere sempre segnalata nel referto.

e) Percentuale del grado 4 nell'ambito di un Gleason score 7

- I pazienti con Gleason score 4+3 hanno una prognosi più severa di quelli 3+4 per cui è estremamente importante indicare la quantità di grado 4 nella biopsia

f) Percentuale del grado 4-5

- Attualmente rimane opzionale l'indicazione o meno della percentuale di tessuto di grado 4 o 5 nel Gleason score di routine.

g) Biopsie differenti che mostrano Gleason score diversi.

- Il patologo assegna un Gleason score individuale per ciascun prelievo ago biottico (tenendo conto della sede di ciascuno di essi), mentre una valutazione del Gleason complessivo potrà essere (facoltativamente) inserita nel reperto finale o di sintesi.

4 - Volume tumorale

Nel report patologico devono essere riportati il numero delle agobiopsie con tumore; la quantità di neoplasia espressa o in percentuale in ciascuna agobiopsia o in misura lineare (millimetri) o entrambe. La lunghezza totale del tumore in tutte le biopsie e la relativa percentuale deriva ovviamente dalla somma delle singole biopsie ma preferibilmente dovrebbe essere riportato nel referto conclusivo.

Nel referto dovrebbe essere indicata la sede o quale delle biopsie contiene la maggiore estensione di neoplasia [16-18].

5 - Invasione locale

Nelle agobiopsie prostatiche può essere compreso tessuto proveniente dalle vescichette seminali, oppure tessuto adiposo periprostatico o tessuto muscolare. Se la neoplasia infiltra queste strutture deve essere indicata come T3.

6 - Invasione perineurale

L'invasione neoplastica di strutture nervose se osservate in tessuto adiposo indica estensione extraprostatica e deve essere quindi essere annotata nel report patologico.

Sebbene l'invasione perineurale nelle agobiopsie prostatiche non sia un fattore prognostico indipendente, molti studi indicano come si correli con l'estensione extraprostatica [19-22] e possa predire la presenza di metastasi linfonodali e la progressione postchirurgica [21-23]. Infine questo dato deve essere considerato nella scelta di un approccio chirurgico [24].

7 - Invasione vascolare/linfatica

L'invasione vascolare/linfatica è osservata di rado nelle biopsie prostatiche, ma deve essere segnalata, se presente, poiché sembra avere correlazione con la presenza di metastasi linfonodali, recidiva biochimica e metastasi a distanza, analogamente allo stesso dato riscontrato in prostatectomia [25, 26].

3.2.2 Prostatectomia

Nel referto patologico dei campioni di prostatectomia devono essere comprese tutte quelle informazioni che possano avere importanza per le scelte terapeutiche successive e per definire la prognosi del paziente.

A questo riguardo sui seguenti parametri si è ottenuto un consenso unanime da parte del Collegio di Patologi Americani (CAP), dell'Associazione Europea di Urologia (EAU) e dal Gruppo di Lavoro in Uropatologia della Società Europea di Patologia (ESP) [27].

1 - Tipo istologico della neoplasia

- La classificazione istologica della neoplasia deve essere riportata in accordo con quella indicata dal WHO 2004 [3].

- In oltre il 90% dei casi si tratta di adenocarcinoma di tipo acinare, ma possono osservarsi varianti dello stesso, anche in maniera combinata, che devono essere segnalate. Queste varianti, infatti, possono implicare risvolti clinici diversi

2 - Grado istologico della neoplasia

- Le neoplasie vanno graduate con il Gleason score che a oggi risulta essere il più importante fattore prognostico di progressione dopo una prostatectomia radicale [28-30].
- Quando siano identificati più di un nodulo tumorale può essere riportato separatamente il grado di Gleason per ogni singolo tumore, oppure può essere riportato solo il grado del nodulo maggiore (dominante). Occasionalmente può verificarsi che il nodo dominante in volume non sia il peggiore per differenziazione: in questo caso si deve dar conto anche della lesione di maggiore grado per quanto piccola.
- Nelle neoplasie di grandi dimensioni possono ritrovarsi più di due gradi di Gleason (cosiddetto grado di Gleason terziario). Poiché si è osservato che, la presenza di una componente di grado 4 o 5, seppur minima (inferiore al 5%), ha una significativa influenza negativa sul comportamento biologico della neoplasia, anche quando essa rappresenti il cosiddetto grado terziario dovrebbe essere compresa nel Gleason score o comunque essere segnalata.
- Il grado nucleare può essere facoltativamente usato, sempre come aggiunta al Gleason score [31].
- Nei pazienti che siano stati trattati con ormonoterapia preoperatoria (neoadiuvante) non sono attendibili né il Gleason score né il grado nucleare [27].

3 - Estensione dell'invasione locale

Poiché la prostata manca di una “vera capsula”, la definizione di “penetrazione della capsula” è stata sostituita con quella di “estensione extraprostatica” (EPE) per descrivere quei tumori che hanno estensione nei tessuti molli extraprostatici [31-35]. L'EPE è considerata tale anche quando si accerti solo invasione di spazi perineurali nei fasci neurovascolari anche in assenza di infiltrazione del grasso periprostatico.

La definizione dell'EPE diviene difficoltosa allorché si ritrovi una densa reazione desmoplastica come succede, ad esempio, in seguito a terapia endocrina neoadiuvante.

In sede anteriore e nella regione del collo vescicale l'EPE è identificata quando il tumore si estende oltre i normali confini del tessuto ghiandolare prostatico. Nell'apice, invece, la presenza di neoplasia frammista a tessuto muscolare non deve essere considerata come EPE.

La quantità di EPE osservata ha un'importanza prognostica, pertanto, quando questa è uguale o inferiore a due campi microscopici ad alto ingrandimento (40x) è definita come focale, quando è superiore, deve essere definita come non focale o estesa.

4 – pT0

Il fenomeno del “vanishing prostate cancer”, ovvero l'assenza di residuo tumorale diagnosticabile ad un primo esame routinario del pezzo operatorio, è stato descritto per la prima volta da Goldstein e coll. nel 1995 [36]; da allora numerose altre segnalazioni si sono succedute [37-42].

Dall'analisi di tali studi emergono, infatti, delle raccomandazioni sull'approccio metodologico da osservare in questi casi, che sono state sintetizzate nel seguente protocollo a step multipli, così suddivisi:

- Step 1: revisione dei preparati biotici,
- Step 2: revisione delle sezioni allestite dopo l'intervento chirurgico di prostatectomia,
- Step 3: studio del rimanente tessuto prostatico, in toto,
- Step 4: allestimento di ulteriori sezioni aggiuntive,
- Step 5: allestimento di ulteriori sezioni aggiuntive dopo capovolgimento dei vetrini,
- Step 6: colorazioni immunoistochimiche per p63 e AMACR (α -metilacil-CoA racemasi),
- Step 7: colorazioni immunoistochimiche per CAM 5.2 e p63,
- Step 8: revisione della descrizione dell'aspetto macroscopico,
- Step 9: analisi del DNA sui preparati.

Si stima che tale approccio possa garantire l'identificazione di focolai tumorali residui nel 75% dei casi diagnosticati inizialmente come T0. Va ricordato tuttavia che il fenomeno del "vanishing prostate cancer" è oggi relativamente infrequente: la diagnosi differenziale deve contemplare l'errore biptico, volumi tumorali estremamente ridotti, il downstaging derivante dalle terapie neoadiuvanti, la rimozione chirurgica incompleta, lo scambio di campioni.

Peraltro va sottolineato che, per quanto tale diagnosi comporti un certo "fastidio" per il paziente e per il medico, la prognosi risulti eccellente nella maggior parte dei casi, per quanto vada garantito uno stretto follow-up.

Per concludere, per quanto la più aggiornata versione del TNM non contempli nello specifico tale problematica, giova ricordare che non mancano proposte di revisione in merito: appare, infatti, di rilevanza il fatto che, se si è accertato che la biopsia è effettivamente proveniente dal paziente con prostatectomia negativa, sia poi discutibile se lo stadio patologico debba essere assegnato in modo combinato tra il pT2 biptico e il pT0 successivo. In questi casi, sembra ragionevole assegnare a tali campioni lo stadio pT2, poiché il cancro è stato effettivamente diagnosticato nella prostata mediante agobiopsia ed è praticamente impossibile escludere del tutto la possibilità che la ghiandola prostatica rimossa possa ancora ospitare cellule neoplastiche; tuttavia appaiono motivati anche altri modi di segnalazione del reperto, recentemente proposti, improntati alla sottolineatura dello scostamento presente tra la diagnosi biptica e quella sul pezzo operatorio, per quanto ad oggi ancora privi di una validazione e di un consenso unanimi [43].

5 - Staging

Come quello clinico, lo staging patologico del carcinoma della prostata deve essere eseguito in accordo con la classificazione TNM dell'AJCC del 2009 [2].

Rispetto all'estensione clinica del tumore (cT) vi sono alcune precisazioni, per cui riportiamo per esteso le definizioni in uso.

Staging patologico del tumore (pT)

pT2* Tumore limitato alla prostata

pT2a Tumore monolaterale, che interessa la metà o meno di un lobo

pT2b Tumore monolaterale, che interessa più della metà di un lobo ma non entrambi i lobi

pT2c Tumore che interessa entrambi i lobi

pT3 Estensione extraprostatica**

pT3a Estensione extraprostatica, unilaterale o bilaterale, incluso l'invasione microscopica del collo vescicale

pT3b Infiltrazione della(e) vescichetta(e) seminale(i)

pT4 Il tumore è fisso o invade strutture adiacenti oltre alle vescichette seminali: collo della vescica (macroscopicamente), sfintere esterno, retto, muscoli elevatori e/o parete pelvica

* Nota: non esiste classificazione patologica T1.

** Nota: la positività dei margini deve essere indicata dal suffisso R1 (malattia residua microscopica).

Per lo Staging patologico linfonodale (pN) e quello sulle metastasi (pM) non vi sono differenze sostanziali rispetto al TNM clinico, eccezion fatta per le metastasi linfonodali di diametro inferiore ai 0,2 cm, che possono essere classificate come pN1mi.

Nella stadiazione in campioni di prostatectomia radicale dopo esecuzione di terapia neoadiuvante alla definizione pTpNpM deve essere sempre aggiunto il prefisso "y".

In caso di presenza di metastasi in più sedi, si utilizza la categoria più avanzata (pM1c).

SUDDIVISIONE IN STADI

Stadio I	T1a	N0	M0	G1
Stadio II	T1a	N0	M0	G2, G3-4
	T1b	N0	M0	ogni G
	T1c	N0	M0	ogni G
	T2	N0	M0	ogni G
Stadio III	T3	N0	M0	ogni G
Stadio IV	T4	N0	M0	ogni G
	ogni T	N1	M0	ogni G
	ogni T	ogni N	M1	ogni G

6 - Margini chirurgici

La presenza di margini “positivi” per neoplasia rappresenta un fattore prognostico negativo [34].

La presenza di margini “positivi” non deve essere considerata come EPE. L’infiltrazione dei margini deve essere bene documentata e quantificata (preferibilmente misurata in millimetri oppure indicata come “focale” o “estesa”).

In corrispondenza della base, dove il tessuto prostatico si sfuma in maniera non sempre facilmente distinguibile con la muscolatura del collo vescicale, la definizione del margine chirurgico può risultare difficoltosa per il Patologo. Inoltre, non esiste un completo accordo sulla definizione del pT in questi casi. Secondo alcuni autori [34] si tratta di stadio pT4, mentre per altri questa stadiazione deve essere riservata solo ad una massiva infiltrazione del collo vescicale [35].

7 - Volume del cancro

Non è stato definito un consenso per un metodo standard di determinazione del volume della neoplasia. Il volume può essere determinato con precisione da metodi stereo logici usando sia una planimetria sia un conteggio a punti basato su specifiche griglie.

Tuttavia il tempo e la fatica necessari a questo approccio sono rilevanti; ad oggi il volume tumorale pare correlare in modo netto con la ripresa sierologica ma non ha sinora mostrato, in analisi multivariate, significatività sufficiente per considerarlo fattore prognostico indipendente e modificare la sua assegnazione alla categoria II della classificazione dei fattori prognostici proposto dal College of American Pathologists. La sua valutazione deve intendersi come “facoltativa”, si raccomanda, come misura di minima, il riportare semplicemente la percentuale di tessuto prostatico interessato dalla neoplasia [35].

8- Invasione vascolare

L’invasione vascolare deve essere obbligatoriamente descritta nel report, anche se non è chiaro se possa essere un fattore prognostico indipendente [4, 44].

9 – Invasione perineurale

L’invasione perineurale è uno dei maggiori meccanismi attraverso i quali il carcinoma della prostata si estende al di fuori della ghiandola. Un problema ancora aperto è se esistano differenze in termine di prognosi tra invasione perineurale intraprostatica ed extraprostatica.

10- Differenziazione neuroendocrina

E’ tuttora un fattore controverso in senso prognostico tanto che rimane nella categoria III della classificazione del CAP; sinora ha mostrato di essere un parametro di maggiore interesse nelle fasi avanzate di malattia [45] ma, se si escludono casi specifici, la determinazione, della cromogranina (su tessuto e/o circolante) deve oggi intendersi come facoltativa.

3.3 Proliferazione microacinare atipica (ASAP)

In circa il 2.5-5% delle agobiopsie prostatiche si osservano piccoli gruppi di acini che sono atipici e sospetti per adenocarcinoma, ma presentano atipie citologiche ed architetturali insufficienti per una diagnosi definitiva [46-47]. Questa condizione morfologica è stata indicata come ASAP (atypical small acinar proliferation/proliferazione microacinare atipica). Si tratta di una categoria diagnostica basata sulla “assoluta incertezza” riguardo alla diagnosi di adenocarcinoma che non può essere fatta, ma non può neanche essere esclusa.

Le indagini immunoistochimiche con anticorpi diretti verso marcatori delle cellule basali quali le citocheratine di alto peso molecolare (34betaE12) e la proteina nucleare p63 e verso la racemasi (AMACR/alfa-metil-acil-coenzima A racemasi) possono essere di aiuto per una diagnosi corretta.

Le citocheratine ad alto peso molecolare (34betaE12) sono presenti nelle cellule dello strato basale che sono assenti nel carcinoma.

La proteina nucleare p63 è espressa dalle cellule basali ed è assente nell'adenocarcinoma. L'AMACR è un indicatore di malignità e non è generalmente espresso nelle cellule benigne.

I casi diagnosticati come ASAP negativi per p63 e 34betaE12 e positivi per racemasi sono considerati altamente sospetti per malignità [48-51]. La probabilità che un paziente con una diagnosi di ASAP possa avere effettivamente un cancro è di circa il 40%. Pertanto, tutti i pazienti che abbiano avuto una diagnosi di ASAP devono ripetere le agobiopsie sia nella sede della diagnosi iniziale sia nelle zone adiacenti ipsilaterali e controlaterali con un campionamento ampio secondo la tecnica dei sestanti entro un periodo variabile da tre a sei mesi [48].

3.4 Neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN)

La neoplasia prostatica intraepiteliale (PIN) è una lesione precancerosa costituita da una proliferazione cellulare all'interno dei dotti e degli acini della prostata.

Inizialmente sono stati considerati tre gradi di PIN, ma attualmente si considerano una PIN di basso grado corrispondente alla PIN di grado 1 ed una PIN di alto grado che raggruppa i gradi 2 e 3 [49-51].

La diagnosi di PIN di basso grado non deve essere riportata nel referto istopatologico in quanto ha una scarsa riproducibilità tra i vari osservatori [52] e comunque non sembra avere una correlazione con il rischio di cancro [53,54].

La diagnosi di PIN di alto grado al contrario deve essere sempre riportata nel referto istopatologico delle agobiopsie in quanto, pur non avendo un significato prognostico la sua presenza è fortemente predittiva della successiva identificazione di carcinoma nel 27-31% dei pazienti [54-58].

Se l'estensione della PIN di alto grado nelle biopsie sia o meno un fattore predittivo di successivo carcinoma prostatico è un dato controverso [59].

L'aspetto morfologico della PIN di alto grado (micropapillare, cribriforme) non è correlato con lo sviluppo successivo di neoplasia [59].

Nei pazienti con diagnosi di PIN di alto grado su agobiopsie è indicato uno stretto follow up clinico con intervalli di tre - sei mesi per due anni ed un controllo annuale negli anni successivi.

Contrariamente ai pazienti con diagnosi di ASAP, in cui è indicata una re-biopsia entro tre - sei mesi dalla prima diagnosi, per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una re-biopsia entro l'anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma; è invece comunemente accettato di ripeterla a distanza di 12-24 mesi dalla prima diagnosi; non vi sono invece evidenze sufficienti per raccomandare un follow-up biotico “routinario” (ripetizione nel tempo delle biopsie a distanza da una prima diagnosi di HGPIN) [58].

4. Diagnosi e stadiazione

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

- **Esplorazione rettale**
- **Dosaggio del PSA**
- **Tecniche di immagini (ecografia transrettale, TC, MRI)**
- **Agobiopsia prostatica**

4.1 La diagnosi: esplorazione rettale

L'esplorazione rettale (ER) deve costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una possibile patologia prostatica. Dato che il carcinoma prostatico insorge in oltre il 70% dei casi a livello della porzione periferica della ghiandola, il nodulo neoplastico può essere spesso rilevato già con la semplice palpazione. In particolare, questo risulta più agevole quando la lesione presenta un volume di 0,2 mL o maggiore. Circa il 18% delle neoplasie prostatiche sono rilevate dalla sola esplorazione rettale, a prescindere dai valori di PSA [1]. Un sospetto palpatorio all'ER, associato ad un PSA >2 ng/ml, presenta un valore predittivo positivo tra il 5 e il 30% [2]. Un'ER quantomeno "dubbia" è inoltre associata ad un aumento del rischio di malattia ad elevato Gleason score e porta quindi a prendere in considerazione l'esecuzione della biopsia prostatica [2-3].

Comunque, l'ER, sebbene indispensabile nella valutazione del paziente, non può essere utilizzata singolarmente come unica metodica diagnostica, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità (valore predittivo positivo), e specificità.

In grandi casistiche di pazienti è stato evidenziato che l'ER fallisce la diagnosi di tumore in circa la metà dei casi, in quanto non vi è una corrispondenza dimostrata fra un'alterazione palpatoria e la presenza di tumore in tale sede [4,5].

4.2 La diagnosi: dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

Il PSA è una glicoproteina prodotta principalmente dal tessuto ghiandolare prostatico [6]. Infatti, pur essendo prodotto anche in altri distretti corporei, solo il PSA di origine prostatica raggiunge livelli ematici quantitativamente significativi. Il PSA viene secreto nel liquido seminale e, in condizioni fisiologiche, solo quantità minime di antigene raggiungono il circolo ematico. Il sovvertimento della normale istoarchitettura prostatica, come accade in caso di patologia benigna (ipertrofia prostatica, prostatite) o maligna, determina un incremento dei livelli ematici di PSA, che deve essere pertanto considerato un marcatore specifico di patologia prostatica.

4.2.1 Metodo di dosaggio

Il PSA è presente in circolo sia in forma libera che coniugato ad inibitori enzimatici o proteine di trasporto, quali l'antichimotripsina e l' α -2-macroglobulina.

I metodi immunometrici di dosaggio del PSA totale comunemente in uso misurano una miscela di isoforme principalmente rappresentate dal PSA libero e quello legato all'antichimotripsina. L'architettura del singolo metodo, i diversi anticorpi utilizzati e, in particolare, le caratteristiche dello standard di riferimento utilizzato nei diversi dosaggi hanno condizionato in parte la capacità di misurare in modo equimolare le due forme di PSA [7]. Ciò ha costituito uno dei principali motivi della variabilità dei risultati ottenuti con diversi metodi anche su uno stesso campione di sangue, aspetto evidenziato dai programmi di controllo di qualità nazionali ed internazionali e documentato dalla letteratura [8].

La disponibilità di uno standard internazionale di riferimento (WHO) ha consentito di ridurre significativamente la variabilità fra metodi [9].

Tuttavia, l'introduzione dello standard WHO comporta una sottostima sistematica dei valori di PSA rispetto ai metodi commerciali empiricamente "calibrati" verso il metodo Hybritech di riferimento, con la conseguente necessità di portare il valore soglia da 4.0 a 3.0 ng/mL [10].

Inoltre, nemmeno l'uso dello standard WHO è riuscito a risolvere completamente il problema della variabilità legata al metodo. Infatti, anche nell'ambito di metodi commerciali calibrati WHO sono state descritte significative variazioni [11].

Oltre al PSA totale è possibile misurare nel sangue anche la concentrazione della frazione libera. I metodi per il dosaggio del PSA libero sono caratterizzati da variabilità analitica significativa. Diversamente dal PSA totale, nel caso del dosaggio del PSA libero l'adozione dello standard WHO non sembra migliorare significativamente la confrontabilità fra risultati ottenuti con metodi differenti. Il risultato della determinazione del PSA libero dovrebbe essere considerato metodo-dipendente. Nella valutazione del rapporto PSA libero/PSA totale vanno pertanto considerati i metodi usati per entrambi i dosaggi (PSA libero e PSA totale) e il tipo di standardizzazione utilizzato in ciascuno [12]. Più recentemente, si è visto che il PSA libero è costituito da una miscela di molecole diverse, che comprendono BPSA, iPSA e proPSA. BPSA e iPSA sarebbero espressione di tessuto prostatico benigno, mentre il proPSA è associato con il carcinoma della prostata. Sono state identificate e studiate tre forme troncate di proPSA, il [- 2] proPSA, il [- 4] proPSA e il [- 5,- 7] proPSA. Fra queste, il [- 2] proPSA, che rappresenta la forma più stabile, è stato diffusamente studiato sia come test individuale che combinato in algoritmi con il PSA totale e il PSA libero. Il risultato del [- 2] proPSA può essere espresso sia come percentuale rispetto al PSA libero (%[- 2] proPSA), sia attraverso un indice denominato Prostate Health Index (phi), e calcolato mediante un algoritmo che include anche PSA totale e PSAlibero [Prostate Health Index (phi)= ([-2]proPSA/PSA libero) x (radice quadrata del PSA Totale)].

Infine è necessario ricordare che la stabilità delle diverse isoforme del PSA è condizionata dalle modalità di trattamento e conservazione del campione ematico. Inoltre, le variazioni indotte nella fase preanalitica possono essere di segno diverso per le diverse isoforme. Ad esempio, mentre il [- 2] proPSA è stabile nel campione biologico, il PSA libero tende a degradarsi, compromettendo il calcolo del phi se il campione biologico non viene trattato in modo adeguato [13]. Pertanto, l'accuratezza del risultato può essere compromessa da un trattamento o da una conservazione incongrui del campione ematico.

Dal punto di vista pratico è opportuno attenersi ad alcune indicazioni:

- È raccomandabile effettuare i dosaggi sempre nello stesso laboratorio per il monitoraggio del singolo paziente.
- Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quale metodica viene utilizzata per la determinazione del PSA totale e del PSA libero, fornendo le informazioni necessarie ad identificare esattamente il metodo commerciale utilizzato.
- Il laboratorio dovrebbe sempre indicare quando il metodo viene cambiato, segnalandolo nel referto per un periodo adeguato.
- In caso di cambio del metodo di determinazione, il laboratorio dovrebbe discutere con i clinici di riferimento eventuali procedure per allineare i risultati storici con quelli attuali.
- In caso di adozione di uno standard diverso da quello precedentemente in uso, il laboratorio dovrebbe discutere con i clinici di riferimento l'eventuale aggiustamento del livello di cutoff.
- Gli intervalli di riferimento per il rapporto PSA libero/PSA totale dovrebbero sempre tener conto del metodo usato per dosaggio del PSA libero e dello standard utilizzato sia per il PSA totale che per il libero.
- Il laboratorio dovrebbe predisporre istruzioni per la gestione ottimale della fase preanalitica e vigilare sulla corretta applicazione delle stesse.

Il PSA può essere elevato in circolo non solo in presenza di patologia maligna della prostata, ma anche in caso di patologia benigna (ipertrofia prostatica, prostatite, infarto prostatico, ritenzione urinaria), nonché dopo l'esecuzione di alcune manovre diagnostiche, quali la cistoscopia o la biopsia prostatica (in

quest'ultimo caso, sono descritti incrementi fino a 50 volte, con ritorno ai valori pre-biopsia in 30-60 giorni). L'effetto dell'esplorazione rettale sembra limitato, e possibilmente ristretto ai casi con PSA > 10 ng/ml; quando tuttavia si vogliano valutare le variazioni del PSA indotte da un determinato trattamento è raccomandabile eseguire il prelievo per il PSA prima dell'esplorazione rettale, o almeno 24 ore dopo la manovra.

Per contro, i livelli di PSA possono diminuire in circolo in seguito all'impiego di inibitori della 5- α -reduttasi (finasteride, dutasteride) utilizzati nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna o valutati in programmi di farmacoprevenzione del tumore prostatico. Nel caso della finasteride viene riportato un decremento medio intorno al 50% dopo circa 6 mesi di trattamento, tanto che è stata proposta la regola di moltiplicare per 2 il valore di PSA per conoscere quale sarebbe il livello del biomarcatore in assenza di trattamento; questo approccio (regola del moltiplicare per 2) è fortemente da disincentivare, in quanto sono descritte ampie variazioni soggettive nell'effetto della finasteride sul PSA [14]. Se si intende misurare il PSA, è invece consigliabile eseguire comunque un prelievo basale prima dell'inizio del trattamento, con successivo monitoraggio semestrale, ed eseguire un approfondimento diagnostico nel caso si rilevino decrementi del PSA minori del 50%.

Anche nel caso della dutasteride sono descritte riduzioni significative del PSA circolante (intorno al 40-60% del valore basale dopo almeno 6 mesi di trattamento). Dati preliminari di confronto fra finasteride e dutasteride mostrano che la dutasteride avrebbe un effetto superiore alla finasteride nella riduzione del PSA [15]. Altri studi dimostrano che la somministrazione della dutasteride non riduce il valore diagnostico di un incremento del PSA, anche in pazienti monitorati dopo una prima biopsia negativa [16].

4.2.2 PSA e diagnosi

Il PSA è stato generalmente valutato con riferimento a un valore soglia positivo/negativo calcolato sulla base della distribuzione del marcatore nei soggetti normali. Il valore soglia più utilizzato è pari a 4 ng/ml, ma tale valore deve essere considerato convenzionale, poiché è caratterizzato da un basso valore predittivo, sia positivo che negativo. Infatti, esiste un'ampia sovrapposizione fra soggetti con neoplasia confinata all'organo e soggetti con ipertrofia prostatica, che presentano spesso valori compresi fra 4 e 10 ng/ml. Per contro, circa il 20% dei pazienti con neoplasia confinata all'organo presentano valori di PSA inferiori a 3 ng/mL [17-19].

Numerosi approcci sono stati impiegati per migliorare sensibilità e/o specificità del PSA. Fra questi, uno dei più promettenti parve essere l'aggiustamento del valore soglia per fascia d'età: l'impiego di valori più elevati per i pazienti più anziani avrebbe dovuto consentire di limitare il numero di biopsie non necessarie, mentre l'adozione di livelli più bassi nei soggetti più giovani avrebbe dovuto aumentare la sensibilità diagnostica dove ritenuta opportuna.

L'uso di valori soglia aggiustati per fasce di età presenta però due importanti limitazioni sul piano dell'applicazione clinica. In primo luogo, la relazione fra età e PSA è strettamente dipendente dalla relazione fra PSA e volume della ghiandola. Infatti, diversi studi indipendenti hanno mostrato che dopo stratificazione per il volume prostatico, la relazione fra PSA ed età non è più significativa [20].

Il secondo punto riguarda i metodi di calcolo degli intervalli di riferimento per età. In genere vengono infatti usati metodi che dividono le casistiche in gruppi con intervalli di età relativamente ristretti ed all'interno di questi vengono poi calcolate le distribuzioni del PSA. Tale approccio definito "local approach" altera l'informazione disponibile che sarebbe invece correttamente analizzata usando una statistica che consideri tutti i dati assieme, tenendo conto delle caratteristiche della distribuzione degli stessi (global approach). L'impiego di statistiche basate sul "local approach", che porta ad intervalli di riferimento aggiustati per età non corretti, è peraltro pressoché universalmente usata [21].

Una recente revisione porta a concludere che l'uso di un valore soglia positivo/negativo non ha basi scientifiche né statistiche ed è clinicamente inutile. La revisione conclude che non è oggi più giustificabile classificare il valore del PSA come normale o anormale e che i laboratori dovrebbero eliminare dal referto ogni valore soglia [22].

Rivedendo la posizione consolidata in linee guida della comunità scientifica, si rileva che NICE, NACB e NCCN si esprimono esplicitamente contro l'uso di intervalli di riferimento aggiustati per età [23-25]. NACB e NCCN sconsigliano anche l'uso di cutoff inferiori a 4 ng/ml, in quanto i vantaggi sarebbero ancora incerti, mentre le linee guida di ACS suggeriscono l'uso di un cutoff più basso (2,5 ng/ml) solo nel caso di rischio aumentato per familiarità o gruppo etnico di appartenenza [26].

Un altro metodo proposto per migliorare la sensibilità del test è quello di misurare il tasso di incremento del PSA nel tempo (PSA velocity degli Autori Anglosassoni), su base annuale [27].

La PSA velocity avrebbe la capacità di predire l'insorgenza del cancro con significativo anticipo diagnostico rispetto al superamento del valore soglia [28] e sarebbe anche un potenziale indicatore di aggressività della neoplasia e quindi di peggior prognosi [29]. Tuttavia, altre evidenze non confermano il valore diagnostico né il significato prognostico della PSA velocity [30,31].

La ragione per cui studi diversi condotti da gruppi di ricerca autorevoli conducono a risultati ed a conclusioni diverse sulla PSA velocity è da cercare nel problema della standardizzazione. Numerose variabili possono, infatti, condizionare la PSA velocity; fra esse, il livello iniziale di PSA, i criteri usati per la diagnosi, il tipo di studio (associativo o classificativo), la lunghezza del periodo di osservazione, l'intervallo fra i prelievi, la variabilità spontanea del PSA, l'algoritmo di calcolo [32-34].

Quest'approccio, ancorché promettente, manca quindi, ancora, del necessario livello di standardizzazione. Comprensibilmente, la posizione formale assunta dalla comunità scientifica riguardo la PSA velocity è ancora piuttosto conservativa. NCCN suggerisce di considerare la PSA velocity solo nella valutazione della re-biopsia nei casi con PSA maggiore di 10 ng/ml, mentre le linee guida NACB si esprimono contro l'uso della PSA velocity come indicatore di potenziale aggressività [24,25].

Una terza modalità per incrementare la specificità del test è rappresentato dall'impiego della cosiddetta PSA density (PSAD), che esprime il rapporto tra PSA circolante e dimensioni della ghiandola misurate ecograficamente e si basa sull'osservazione che la quantità di PSA prodotto e rilasciato in circolo per grammo di tessuto ghiandolare è molto superiore nel cancro rispetto all'ipertrofia prostatica. L'interpretazione di tale rapporto è condizionata da diverse variabili (possibile errore nella determinazione ecografica del volume prostatico nonché differente rapporto nei singoli individui tra tessuto ghiandolare, che produce PSA, e stroma, che non produce PSA) che vanno considerate nella interpretazione del risultato [35]. Ciononostante, numerose evidenze mostrano che la PSAD ha un'accuratezza diagnostica migliore del PSA totale ed ha performance simili al rapporto PSA Libero/PSA Totale nei casi con PSA Totale fra 4 e 10 ng/mL. Merita di essere sottolineato che nei pazienti con PSA totale basso (es. fra 2 e 4 ng/mL), nei quali la determinazione del PSA libero può essere meno precisa, la PSAD ha un'accuratezza diagnostica migliore del rapporto PSA Libero/PSA Totale [36].

La determinazione delle isoforme di PSA ha rappresentato un importante avanzamento per il miglioramento dell'accuratezza diagnostica del biomarcatore. In particolare, il rapporto PSA Libero/PSA Totale è stato ampiamente studiato e viene diffusamente applicato. Il valore cut-off ottimale al di sotto del quale una biopsia dovrebbe essere effettuata, tuttavia, non è ancora condiviso. La revisione della letteratura ha, infatti, ridimensionato il valore del rapporto PSA Libero/Totale, che manterrebbe una buona capacità discriminante (espressa da un rapporto di verosimiglianza superiore a 2) solo nei suoi valori estremi (rapporto libero/totale < al 7% nei casi con PSA totale fra 4 e 10 ng/mL), risultando quindi potenzialmente utile in una percentuale molto ridotta di pazienti [34].

Va inoltre enfatizzato che l'impiego di tale rapporto ha valore esclusivamente in fase diagnostica, e non trova applicazione nella fase di staging o nel monitoraggio di pazienti con diagnosi accertata di neoplasia prostatica [37].

Si è invece raggiunto un buon consenso sull'intervallo di livello del PSA Totale entro il quale è raccomandabile eseguire il PSA libero e calcolare il rapporto. Le linee guida più recenti [23-25] suggeriscono di eseguire il PSA libero solo nei casi con PSA totale compreso fra 4 e 10 ng/ml. Tuttavia, nella pratica clinica si accetta di poter estendere la determinazione del PSA libero fino a valori di PSA Totale di 2.5 ng/ml.

Recentemente sono state studiate numerose isoforme del PSA libero, alcune delle quali mostrerebbero un'elevata specificità per il carcinoma. Fra esse la più promettente sembra il [- 2] proPSA. Il razionale biologico che sostiene la potenziale utilità clinica del [- 2] pro PSA rispetto al PSA libero complessivo si

basa sul fatto che il tessuto neoplastico contiene una quantità di PSA libero complessivo minore rispetto al tessuto prostatico normale o affetto da patologia benigna; la percentuale relativa di [-2] pro PSA è invece prevalente nel tessuto tumorale. Inoltre, le forme troncate di proPSA sono probabilmente il risultato di una modificazione proteolitica post-traslazionale e possono essere la conseguenza di un'alterazione cancro-associata di vie metaboliche cellulari. Infine, il [-2] pro PSA ha la caratteristica di essere stabile rispetto ad altre isoforme, risultando così di più affidabile determinazione [38].

I risultati dei diversi studi sul [-2] proPSA, complessivamente considerati [39-41], portano a concludere che il [-2] proPSA, e in particolare il phi, hanno una migliore performance diagnostica nei casi con PSA fra 2 e 10 ng/ml rispetto ai derivati del PSA ed al rapporto PSA Libero/PSA Totale. Inoltre, alcuni studi clinici mostrano un'associazione fra il [-2] proPSA e l'aggressività della malattia.

Nel 2012 è stata pubblicata una metaanalisi che ha confrontato l'accuratezza diagnostica del %[-2] proPSA e del phi con quella del PSA Totale e del rapporto PSA Libero/PSA Totale [42]. Gli autori hanno eseguito una ricerca sistematica che ha portato alla identificazione di 213 pubblicazioni, tra le quali ne sono state selezionate 12 in base a criteri predefiniti. Dei 12 studi selezionati, il %[-2] proPSA era esaminato in 10 (3928 casi, di cui 1762 con CaP), mentre il phi in 8 (2919 casi, 1515 con CaP). Per livelli di sensibilità del 90% si è evidenziata una specificità del 32.5% (intervallo di confidenza al 95%ile: 30.6-34.5) per il %[-2] proPSA e di 31.6% (intervallo di confidenza al 95%ile: 29.2-34.0) per il phi. La metanalisi ha portato a concludere che sia il %[-2] proPSA che il phi migliorano l'accuratezza diagnostica per il CaP rispetto sia al PSA Totale che al rapporto PSA Libero/PSA Totale, specialmente negli uomini con PSA Totale fra 2 and 10 µg/L. La metanalisi conferma anche la relazione fra %[-2] proPSA o phi e Gleason score [42].

I dati oggi disponibili portano pertanto a concludere che il [-2] proPSA è una innovazione realmente migliorativa nella diagnostica del carcinoma prostatico.

4.2.3 Nuovi biomarcatori: il PCA3

Diversamente da quanto accade per il PSA, i derivati (PSA velocity e PSA density) e le isoforme, che si basano tutti sulla determinazione del PSA come biomarcatore base e sul sangue come materiale biologico da valutare, uno dei nuovi test diagnostici cui è stata prestata maggior attenzione ed interesse da parte della comunità scientifica, il PCA3, viene misurato nelle urine e si basa su una molecola non legata alla famiglia delle callicreine.

Il Prostate Cancer Antigen 3 (PCA3, anche noto come DD3) è un gene localizzato sul cromosoma 9q21-22. Il mRNA non codificante del PCA3 risulta iperespresso nel 95% dei tumori prostatici, mentre un basso livello di espressione è stato descritto nel tessuto prostatico normale e nell'ipertrofia prostatica benigna. Non è stata descritta invece iperespressione dei PCA3 in tessuti normali diversi dalla prostata, né in altre neoplasie, come i tumori della mammella, dell'ovaio, della cervice uterina, dell'endometrio e del testicolo. Il livello medio di iperespressione del PCA3 nel cancro della prostata è di 66 volte rispetto al tessuto prostatico non neoplastico. Di particolare interesse il fatto che la iperespressione rimane intorno all'11% anche in neoplasie prostatiche nelle quali le cellule tumorali sono scarsamente rappresentate (< 10%). Questa caratteristica rende il PCA3 potenzialmente capace di riconoscere un piccolo numero di cellule prostatiche anche in un contesto prevalentemente costituito da cellule non tumorali [43,44].

Trattandosi di un RNA non codificante, esso non esprime proteine target utilizzabili come biomarcatore e può solo essere misurato come tale (RNA). Inizialmente determinato con metodi "in house", oggi il PCA3 è misurabile con un metodo ben standardizzato applicato ad una piattaforma commerciale che garantisce adeguate performance analitiche. Il risultato viene espresso come "PCA3 score", che mette in relazione il PCA3 con l'mRNA del PSA nel campione di urine $[(\text{PCA3 mRNA})/(\text{PSA mRNA}) \times 1000]$.

Inizialmente la determinazione veniva eseguita sul sedimento urinario di un campione di urine raccolto dopo massaggio prostatico. Oggi il metodo commerciale disponibile utilizza una speciale provetta, contenente una soluzione dedicata, che consente di trasportare e conservare le urine mantenendo stabile il PCA3 per diversi giorni a 4 °C e che permette poi di misurare il biomarcatore direttamente nella fase liquida [45,46].

Queste migliorie preanalitiche ed analitiche hanno favorito la conduzione di numerosi studi, che sono stati focalizzati sulla valutazione del PCA3 principalmente in quattro scenari: 1) predizione della positività alla

prima biopsia; 2) predizione della positività di biopsie ripetute dopo una prima biopsia negativa, 3) predizione della estensione /o aggressività della neoplasia e 4) predizione del rischio di progressione nella sorveglianza attiva. Fino ad ora sono stati pubblicati più di 25 studi, per un totale di oltre 7400 pazienti arruolati di cui oltre 3100 affetti da carcinoma della prostata [44-48].

Per quanto riguarda la predizione di positività della prima biopsia, i dati disponibili da diversi studi, presi nel loro complesso, concordano sul fatto che il PCA3 è un predittore di biopsia positiva superiore al PSA ed al rapporto PSA Libero/PSA Totale.

Inoltre il PCA3 sarebbe un predittore di biopsia positiva indipendente da altri predittori noti, incluso il PSA. Combinato con gli altri predittori (PSA, ER, PSA Libero/PSA Totale, età, volume prostatico) in modelli multivariati il PCA3 incrementa l'accuratezza diagnostica. Infine, l'inserimento del PCA3 in nomogrammi diagnostici migliora le specificità diagnostica significativamente [49].

Per quanto riguarda le biopsie successive ad una prima negativa, i dati disponibili mostrano che il PCA3 è di aiuto nella prima biopsia ripetuta, portando ad una riduzione del 73% di ripetizioni non necessarie. Nelle successive ripetizioni (dalla terza in poi) la capacità predittiva del PCA3 risulta invece inferiore a quella del rapporto PSA libero/PSA Totale.

Relativamente alla predizione della estensione e/o del Gleason score del tumore, il PCA3 sembra predire accuratamente i tumori piccoli o indolenti. Tuttavia, l'associazione del biomarcatore con l'estensione locoregionale o con l'aggressività istologica non sarebbe altrettanto accurata.

Infine, le evidenze disponibili non permettono di stabilire un ruolo per il PCA3 nella predizione della progressione alla biopsia nei pazienti in sorveglianza attiva.

Le linee guida della EUA del 2011 considerano il PCA3 ancora sperimentale e non ne raccomandano l'uso routinario, ma convengono che il valore del PCA3 nel predire la positività alla prima rebiopsia dopo una prima biopsia negativa è sostenuto da un livello di evidenza 2°. Una revisione sistematica sul PCA3 è stata pubblicata nel 2013 [50]. Gli autori hanno identificato 1556 lavori, tra i quali ne hanno selezionato 43 pertinenti e rispondenti alle specifiche di qualità richieste. Gli autori hanno confrontato il PCA3 score con tre isoforme di PSA (tPSA, fPSA and cPSA), con la PSA density e con la PSA velocity, in relazione ai seguenti outcome: accuratezza diagnostica, impatto sulle decisioni relativamente alla biopsia, ricadute in termini di rischi legati alla biopsia, morbidità, mortalità e qualità di vita. La revisione ha confermato che il PCA3 score ha una accuratezza diagnostica per biopsia positiva superiore al PSA Totale ed è risultata indipendente dal PSA. Gli autori non trovano invece relazioni fra l'accuratezza diagnostica del PCA3 score e il fatto che la biopsia sia ripetuta o meno. Le evidenze raccolte nella revisione non consentono di verificare con forza sufficiente le relazioni fra il PCA3 score e gli altri outcome, né gli altri comparatori (cPSA e fPSA). I risultati della revisione sistematica attenuano l'indicazione dei dati provenienti da singoli studi primari circa l'accuratezza diagnostica del PCA3 per la positività della seconda biopsia dopo prima biopsia negativa. Tuttavia confermano che il PCA3 è una innovazione migliorativa nella diagnostica del carcinoma prostatico rispetto al PSA totale.

4.3 Tecniche di immagini di significato diagnostico

4.3.1 Ecografia transrettale

L'ecografia transrettale consente una valutazione più mirata della prostata e per questo rappresenta uno strumento di notevole utilità, in grado di aumentare la sensibilità diagnostica, sia in associazione col PSA che con l'ER [51-53]. I limiti di tale tecnica sono legati al fatto che, sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici si configuri come lesioni ipoecogene, non si può trascurare la possibile iperecogenicità di alcune forme di carcinoma della prostata e che un'elevata percentuale di carcinomi sono di aspetto isoecogeno, anche se localizzati nella parte periferica (circa il 40%) [52,53].

L'utilizzo del Color Doppler può aumentare la specificità dell'ecografia, dimostrando la presenza di aree di ipervascolarizzazione di normale ecostruttura a livello della ghiandola periferica [54,55], ma l'accuratezza

complessiva del metodo è modesta e il suo uso clinico discutibile. Di fatto una lesione sospetta alla TRUS B-mode viene biopsiata indipendentemente dal segnale Doppler.

La frazione di tumori palpabili clinicamente sospetti ed ecograficamente muti è modesta, di fatto compensata dalla altrettanto non frequente evenienza di tumori non palpabili in pazienti con PSA < 4 ng/ml, ma individuati dall'ecografia; la prevalenza di questi ultimi è diversa a seconda delle casistiche, ma varia dal 2,5% al 7,2%[56,57].

E' comunque importante sottolineare che negli studi dove l'ecografia transrettale viene utilizzata in sinergia con l'esplorazione rettale, con la valutazione del PSA o con entrambe, essa si comporta come un significativo fattore di amplificazione diagnostica. L'ecografia transrettale risulta inoltre indispensabile nella guida della biopsia prostatica; nei pazienti biopsiati sotto guida digitale si riscontra, infatti, la presenza di tumore nel 9,1% dei casi che sale al 39,3% se si ripete la biopsia sotto guida ecografica [58,59].

Questa metodica, inoltre, trova applicazione:

- Nello studio dell'interessamento capsulare (anche se la sensibilità è minore rispetto alla risonanza magnetica, mentre il valore predittivo positivo è simile) per la pianificazione dell'intervento di prostatectomia radicale con risparmio dei nervi pudendi (studio dell'eventuale estensione alla fascia di Doneviller e alla parete rettale, specie nella valutazione preoperatoria per un intervento *nerve sparing*) [60];
- Nel calcolo del volume prostatico finalizzato alla determinazione della PSA density (PSAD);
- Nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale per la visualizzazione di un'eventuale lesione solida (recidiva) in loggia prostatica o in sede perianastomotica.
- Più di recente, nella fusione di immagini a Risonanza Magnetica e immagini ecografiche per una migliore localizzazione e campionamento biotico della lesione ("*fusion biopsy*").

4.3.2 TC e MRI

A tutt'oggi deve essere ancora definito esattamente il ruolo della TC (Tomografia Computerizzata) e dell'MRI (Magnetic Resonance Imaging, MRI) ai fini diagnostici, di sicuro limitato per la prima, più complesso e soggetto a revisione per la seconda, anche in relazione al recente incremento delle evidenze disponibili in merito alla MRI multiparametrica, che combina sequenze anatomiche T2 pesate, sequenze con contrasto (DCE-MRI), sequenze pesate in diffusione (DWI) e imaging spettroscopico (MRSI) [61,62].

La Tomografia computerizzata (TC) non è invece, di fatto, una tecnica adeguata alla diagnosi di lesione nel carcinoma prostatico, poiché l'anatomia zonale della ghiandola non è riconoscibile, né vi è differenza fra tessuto neoplastico e tessuto normale in termini di densità radiologica.

Benchè l'imaging a risonanza magnetica multiparametrica sia invece la modalità di imaging dalle maggiori potenzialità nella diagnosi, pianificazione del trattamento e follow-up, il suo utilizzo non è, ancora oggi, uniforme nei diversi centri. Attualmente i metodi principali per diagnosticare il carcinoma prostatico restano l'esplorazione rettale, il PSA e la biopsia ecoguidata. Tuttavia non va dimenticato che la biopsia ecoguidata rimane una biopsia "alla cieca", e in termini di efficacia diagnostica essa è una procedura ancora alquanto inefficiente, in quanto può lasciare indagnosticate dal 30 al 50% delle neoplasie, mentre il solo aumento del numero dei prelievi (*saturation biopsy*) può comportare un incremento diagnostico dei tumori biologicamente non significativi [62-65]. In questo senso, numerosi studi hanno evidenziato la capacità dell'MRI multiparametrica di individuare i foci neoplastici all'interno della ghiandola, rendendone ipotizzabile oggi l'utilizzo in senso diagnostico con la fusione di immagini ottenute ecograficamente per via transrettale (vedi 4.3.1), al fine di biopsiare specifiche lesioni sospette per neoplasia (teoricamente proprio le neoplasie più clinicamente significative), passando così da una biopsia 'alla cieca' ad una biopsia mirata (*targeted biopsy*) [66]. Tuttavia, anche data la scarsa diffusione di strumenti per l'esecuzione di biopsie con guida MRI e le difficoltà nell'utilizzo pratico della fusione di immagini tra MRI multiparametrica ed ecografia real time transrettale, la sola MRI multiparametrica può già essere dirimente nella gestione clinica. Peraltro il livello di evidenze disponibili è ancora maggiore nel dimostrare che l'utilizzo della MRI

multiparametrica è particolarmente indicato in senso diagnostico nei pazienti in cui si registrino valori persistentemente elevati di PSA, pur con precedenti biopsie negative [65].

Inoltre, i limiti suddetti sono in parte superati con l'introduzione di una nuova e più accurata sistematizzazione del referto MRI, grazie al cosiddetto 'Prostate Imaging Reported and Data System-PIRADS', in associazione ad una più precisa definizione dei segmenti prostatici secondo la classificazione di Rothke (a 16 o a 27 regioni d'interesse) e con la standardizzazione (scoring) dei reperti semeiologici, frutto dell'accordo raggiunto in una apposita consensus conference ESUR (European Society of Urogenital Radiology), le cui indicazioni sono già state recepite in un ampio studio multicentrico europeo [67,68].

La notevole risoluzione di contrasto dell'immagine garantita dalla MRI, consente inoltre di dimostrare l'anatomia zonale della ghiandola e di distinguere il tessuto della ghiandola periferica da quello neoplastico, che presenta un segnale intrinseco differente [63].

L'utilizzo di bobine endorettali o phased array aumenta ulteriormente la risoluzione di contrasto e la risoluzione spaziale, specialmente se l'esame viene eseguito su macchine a 1,5 Tesla. Peraltro l'esecuzione delle sequenze su macchine a campo magnetico statico a 3T nella valutazione dell'estensione locale mostra una soddisfacente qualità d'immagine senza l'impiego di bobine endorettali. [69] L'MRI è inoltre in grado di definire la presenza o assenza di tumore nell'area del peduncolo neurovascolare e di rappresentare meglio anche tutte le restanti strutture pelviche, con una notevole precisazione dei loro rapporti (vescica, retto, strutture muscolari, scheletriche, vasi). Queste caratteristiche ne rendono proponibile l'impiego ai fini della stadiazione (vedi 4.9.2) [63].

4.4 La diagnosi: agobiopsia prostatica

La certezza diagnostica di neoplasia prostatica viene raggiunta solo con la biopsia. L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di una consistenza anomala della ghiandola all'ER, dal rilievo di aree sospette all'ecografia transrettale o alla MRI, o da un'elevazione dei valori sierici del PSA. Tali evenienze possono essere anche contemporanee. Ciò aumenta la probabilità di riscontrare una neoplasia [70]. Va sottolineato che, vista l'importanza dell'accertamento diagnostico e di tutto ciò che può far seguito alla diagnosi di neoplasia, prima di sottoporre un paziente a biopsia prostatica è sempre utile valutare l'età del paziente, la presenza di eventuali comorbidità e le possibili conseguenze che la diagnosi stessa potrebbe comportare, dal punto di vista delle effettive risorse terapeutiche disponibili [71]. La stratificazione del rischio è poi un'importante valutazione da effettuare al fine di evitare biopsie prostatiche inutili [71].

La biopsia è ancora oggi eseguita sotto guida ecografica: le linee guida sull'argomento, anche quelle del Gruppo Italiano Biopsia Prostatica, definiscono come non più adeguata la biopsia a sestanti. Un numero più elevato di prelievi è infatti ritenuto indicato, in genere fra 12 e 16, oltre a eventuali prelievi mirati su lesioni visibili. Non è invece indicata la biopsia "di saturazione" in un primo setting biottico. La scelta della via d'accesso non pare influenzare sensibilità e specificità della metodica, anche se è nota una lieve superiorità della via transperineale quanto a sensibilità [72-75]. E' dimostrato che il valore predittivo positivo della biopsia è maggiore nella sede della lesione evidenziata mediante ER e TRUS e quindi in caso di ER o TRUS positive nella biopsia va compresa (o aggiunta) la biopsia di questa lesione. A maggior ragione, nelle biopsie andrà sempre compreso anche il campionamento delle lesioni sospette identificate dalla MRI. Nel caso poi vi sia il sospetto clinico di estensione extracapsulare il mapping biottico può essere esteso alle vescichette seminali ed al tessuto peri-prostatico [74]. Di fatto, peraltro, non esiste evidenza scientifica che dimostri che l'incremento di diagnosi di carcinoma ascrivibile all'aumento dei campionamenti si traduca in un vantaggio per il paziente: non è dimostrato, infatti, che l'incremento del numero dei frustoli biottici abbia un impatto prognostico migliore, rispetto al monitoraggio del PSA, dopo biopsia più "limitata" negativa, con eventuale diagnosi differita del carcinoma non diagnosticato alla prima biopsia. Di contro, è molto verosimile che una buona parte dei carcinomi aggiuntivi diagnosticati incrementando il numero di biopsie sia, di fatto, non aggressivo, e che verosimilmente comporti una sovradiagnosi. Il valore del PSA al di sopra del quale debba essere eseguita la biopsia prostatica (in assenza di ulteriori reperti) è in discussione. In linea di massima, concentrazioni sieriche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono ulteriori approfondimenti. Per valori compresi tra 2,5 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del

paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale, la correzione per volume (densità) e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità d'incremento del PSA (PSA velocity) (si veda anche paragrafo 4.2: La diagnosi: dosaggio dell'antigene prostatico specifico) [76].

Occorre comunque ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore: nei seguenti casi è infatti necessario ripetere la biopsia:

- In caso di una prima biopsia negativa e forte sospetto del reperto obiettivo. La manovra dovrebbe essere ripetuta possibilmente aumentando il numero delle prese biottiche e includendo anche la zona sospetta (soprattutto se i valori di PSA superano la soglia di 10 ng/ml) [77];
- In caso di biopsia digito-guidata negativa o di biopsia eco-guidata eseguita solo su lesioni ecografiche sospette, eseguendo un mapping più esteso;
- In caso di aumento importante, sopra i 20 ng/ml, del PSA (in questo caso sarà necessario includere anche la zona di transizione);
- In caso di valori di PSA compresi tra 2,5 e 10 ng/ml, il paziente può essere seguito nel tempo monitorando la "velocità" del PSA, ripetendo la biopsia sulla base di questo parametro;
- In caso di reperto istologico di ASAP, nel qual caso è indicata una re-biopsia entro tre - sei mesi dalla prima diagnosi; per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una re-biopsia entro l'anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma, ma ne viene consigliata la ripetizione tra i 12-24 mesi (non vi sono sufficienti evidenze, invece, per raccomandare, nel tempo, il proseguimento di un follow-up biottico) [78-80].

4.5 Stadiazione: generalità

Una corretta stadiazione, cioè una definizione dell'estensione della malattia, rappresenta il punto di partenza per stabilire quale sia la miglior strategia terapeutica, ottenere informazioni riguardo alla prognosi e confrontare i risultati delle varie opzioni terapeutiche.

Di solito si ritiene, infatti, che la miglior indicazione all'impiego della prostatectomia sia rappresentata da un tumore localizzato nel contesto della ghiandola prostatica, riservando radio e ormonoterapia ai pazienti con malattia più avanzata o con problematiche età correlate e comorbilità che sconsiglino un approccio chirurgico.

Il mezzo di stadiazione ideale dovrebbe possedere un elevato grado di predittività sia per la valutazione dell'estensione locale sia per la valutazione dell'estensione linfonodale e a distanza della neoplasia.

Va comunque sottolineato come, a tutt'oggi, la stadiazione clinica risulti poco accurata, con una sottostadiazione, rispetto alla stadiazione postchirurgica, che va dal 50% al 68% secondo i vari autori.

Per valutare l'estensione del tumore prostatico a livello locale (T) vengono utilizzate l'esplorazione rettale, l'ecografia prostatica transrettale, la Risonanza Magnetica con bobina endorettale o phased array. I linfonodi pelvici (N) vengono studiati con la TC, MRI e con la linfadenectomia pelvica. La malattia metastatica (M) viene evidenziata con la scintigrafia ossea e con altre tecniche di imaging a seconda della sede delle localizzazioni secondarie.

Pertanto anche il PSA può fornire indicazioni sull'estensione della malattia.

4.6 Ruolo dell'esplorazione rettale nella stadiazione

La più antica e meno costosa metodica è rappresentata dall'esplorazione rettale (ER), che permette di valutare il volume, la consistenza, la simmetria e la regolarità dei margini della faccia posteriore della ghiandola prostatica.

Nei pazienti con malattia clinicamente localizzata, la ER sottostadia considerevolmente l'estensione locale del tumore: del resto, l'uniformità tra ER e quadro anatomico-patologico è stata segnalata in meno del 50% dei casi.

È stato riportato in letteratura che, dopo prostatectomia radicale, l'incidenza di invasione misconosciuta del tessuto periprostato (pT3) varia dal 22 al 63% e l'incidenza di invasione delle vescicole seminali dal 12,8 al 26% [81]. Comunque l'esecuzione di ulteriori indagini di stadiazione è da raccomandarsi solo in funzione della classe di rischio del singolo paziente, laddove una stadiazione più accurata possa modificare l'iter terapeutico.

4.7 Ruolo della biopsia prostatica nella stadiazione

La biopsia prostatica, pur avendo valore pressoché esclusivamente a livello diagnostico, può fornire informazioni importanti anche ai fini prognostici e della scelta del trattamento primario e quindi contribuire alla stadiazione.

Le biopsie a sestanti consentono, infatti, di ottenere informazioni utili sull'estensione della neoplasia, seguendo la regola che quanto più elevati sono il numero di biopsie positive, o la percentuale di neoplasia evidenziabile in ogni singolo campione bioptico, tanto più alta è la probabilità di estensione extracapsulare della neoplasia [82]. Del resto, l'approccio transperineale per la biopsia prostatica ecoguidata 3D, oltre a rivelarsi più accurato nella localizzazione dei tumori prostatici, sembrerebbe in grado di meglio valutare la loro estensione rispetto alla biopsia transrettale [83].

4.8 Linfadenectomia di staging

Il ruolo della linfadenectomia, nonché la sua estensione, sono ancora oggi fonte di un acceso dibattito scientifico. Il concetto che identifica nella linfadenectomia pelvica il metodo più affidabile per la valutazione dei linfonodi locoregionali è stato infatti, nel tempo, modificato. Del resto, sono state riconosciute tre caratteristiche della neoplasia - il livello di PSA, il punteggio di Gleason ottenuto dalle agobiopsie prostatiche e lo stadio clinico di malattia - che, in combinazione, hanno un elevato valore predittivo del rischio di metastatizzazione linfonodale [84].

La linfadenectomia pelvica, dovrebbe quindi rendersi necessaria solamente nel sottogruppo di pazienti portatori di cancro prostatico e candidati ad un approccio chirurgico, i quali, in base ai tre parametri sopra riportati siano da considerarsi a rischio intermedio o elevato per presenza di metastasi linfonodali.

In particolare, un livello di PSA < 10 ng/ml, un punteggio di Gleason inferiore o uguale a 6 nelle biopsie e lo stadio intracapsulare della malattia (T2), permettono di individuare pazienti nei quali il rischio di metastasi linfonodali appare così ridotto (stimabile < al 7%) da non giustificare la necessità della linfadenectomia pelvica isolata [85,86].

L'omissione della linfadenectomia in questi pazienti, privi di fattori di rischio significativi, si traduce in un ridotto tempo operatorio, in un più razionale ed efficiente sfruttamento del tempo d'impiego della sala operatoria (scomparsa del tempo richiesto per l'esame estemporaneo al congelatore) ed in una riduzione della morbidità [87].

Al contrario, l'esecuzione della linfadenectomia nei pazienti a rischio intermedio o elevato, permette di individuare da una parte quei pazienti che, avendo linfonodi negativi, vengono sottoposti a terapia curativa, dall'altra quegli individui che, presentando malattia a livello dei linfonodi, devono eventualmente beneficiare di trattamenti adiuvanti [88,89].

Pertanto va sottolineato come, qualora si decida di eseguire la linfadenectomia, questa dovrebbe comprendere i linfonodi iliaci interni, gli iliaci esterni e gli otturatorî, essendo stato dimostrato che l'esecuzione della linfadenectomia "estesa" (oggi divenuta linfadenectomia standard) migliora la sopravvivenza libera da malattia rispetto alla linfadenectomia limitata, comprendente la sola fossa otturatoria [90].

Ad oggi appare giustificato quindi affidarsi preoperatoriamente, per la valutazione dello stato linfonodale, ai nomogrammi costruiti utilizzando il livello di PSA, il punteggio di Gleason delle agobiopsie ed il volume del tumore, basando su questi le successive decisioni terapeutiche.

Tuttavia bisogna anche ricordare che i nomogrammi potrebbero sottostimare il rischio reale di invasione linfonodale; per tale motivo sono auspicabili nuovi e più accurati sistemi di determinazione del rischio di estensione linfonodale della malattia [88,91,92].

4.9 Tecniche di immagini di staging

4.9.1 Ecografia transrettale

L'impiego dell'ecografia prostatica transrettale (TRUS) nella stadiazione del carcinoma prostatico è discutibile, nonostante i notevoli miglioramenti tecnici delle indagini ultrasonografiche e l'introduzione nella pratica clinica, seppure a livello ancora sperimentale, dei mezzi di contrasto ecografici [60].

4.9.2 TC e MRI

La Tomografia Computerizzata (TC) non ha un ruolo significativo nella valutazione dell'estensione locale di malattia, ma consente di identificare, benché con i limiti di una stima esclusivamente dimensionale, l'interessamento linfonodale loco regionale. Essa, inoltre, ha elevate sensibilità e specificità nella diagnosi delle localizzazioni ossee di malattia, che aumentano se effettuata in associazione all'esame scintigrafico (vedi 4.9.3).

Come già ricordato nel paragrafo dedicato alla diagnosi, l'imaging a risonanza magnetica (Magnetic Resonance Imaging, MRI), consente di valutare l'infiltrazione capsulare, l'interessamento delle vescichette seminali, dei peduncoli vascolari e dell'apice prostatico. L'MRI rappresenta la metodica migliore oggi disponibile per definire l'eventuale coinvolgimento delle vescicole seminali. Inoltre, analogamente alla TC, l'MRI consente lo studio dei linfonodi locoregionali [93,94]. Al riguardo, le indicazioni al suo utilizzo cambiano in funzione dello staging clinico di malattia e della conseguente categoria di rischio: se forse essa non trova una indicazione elettiva nei pazienti a basso rischio (per quanto vadano segnalate alcune esperienze nella programmazione della chirurgia nerve-sparing), nei pazienti a rischio intermedio ed elevato il suo ruolo appare invece consolidato, anzitutto nell'individuazione di minimi sconfinamenti extracapsulari di malattia, ma anche nell'identificazione della malattia linfonodale [95].

Il drenaggio linfatico della prostata è diretto ai linfonodi ipogastrici (primari), otturator (secondari), iliaci esterni (terziari) e presacrali (quaternari).

Le metastasi linfonodali pelviche sono nella maggioranza dei casi asintomatiche e, contrariamente a quelle ossee, sono raramente individuate anche dalle più sofisticate tecniche diagnostiche per immagini. Questo è dovuto in parte al fatto che le metastasi linfonodali sono spesso microscopiche e non rilevabili neppure con le più moderne tecniche di imaging e che l'aumento di dimensioni dei linfonodi avviene solo negli stadi avanzati della malattia.

Come detto sopra, i pazienti con malattia a rischio intermedio ed elevato alla diagnosi (si veda algoritmo stadiativo) presentano un rischio più elevato di metastasi linfonodali e pertanto TC e MRI andrebbero riservate solo a queste categorie di pazienti [95].

4.9.3 Scintigrafia ossea

Nei pazienti con cancro prostatico esiste un'elevata incidenza di metastasi scheletriche, le quali sono frequentemente asintomatiche negli stadi iniziali. La scintigrafia ossea viene spesso eseguita nei pazienti di prima diagnosi e rappresenta la metodica diagnostica più accurata e soprattutto più sensibile, per la ricerca delle metastasi scheletriche.

Falsi negativi si presentano in meno dell'1% dei casi e la sensibilità si avvicina al 100% nella rilevazione di metastasi, in confronto al 68% della radiografia ossea, del 58 – 77% della fosfatasi alcalina e del 50 – 60% della fosfatasi acida. L'elevata accuratezza di questa metodica diagnostica consente di includere le affidabili informazioni da essa fornite negli algoritmi di cura dei pazienti [96].

I dubbi interpretativi di questa metodica devono essere ulteriormente valutati con radiografie mirate o meglio con MRI o TC.

In generale, nel corso della stadiazione, l'esecuzione della scintigrafia ossea è indicata nelle seguenti situazioni cliniche:

- T1 e PSA superiore a 20 ng/mL
- T2 e PSA superiore a 10 ng/mL oppure score di Gleason ≥ 8
- T3 o T4
- Presenza di sintomi legati alla neoplasia

Nei pazienti a basso rischio (PSA < 10 ng/mL, Gleason score ≤ 6 , neoplasia intracapsulare), in assenza di sintomi o segni (ad esempio incremento della fosfatasi alcalina) dovrebbe essere evitata.

4.9.4 Tomografia ad emissione di positroni (PET)

La PET/CT è una tecnica di imaging ibrido (anatomico e funzionale) che riveste un ruolo di grande importanza nella stadiazione, nella valutazione della risposta alla terapia e nell'identificazione della recidiva in un gran numero di neoplasie. Tuttavia, questa metodica non ha ancora un ruolo definito in nessuna fase del processo diagnostico e di stadiazione del carcinoma della prostata. Questo è dovuto al fatto che, ad oggi, il tracciante più utilizzato e studiato resta il 18F-FDG, che sfrutta l'elevata avidità della neoplasia per il glucosio come substrato energetico rispetto ai tessuti fisiologici. Tumori relativamente differenziati, come il carcinoma prostatico, sono caratterizzati da un metabolismo glucidico meno intenso. Per questa ragione l'accuratezza diagnostica dell'indagine è potenzialmente meno sensibile. In effetti, alcuni studi hanno evidenziato come le neoplasie prostatiche ad alto grado possano captare il 18F-FDG, tuttavia le evidenze a supporto di questo concetto non sono sufficienti per indicare l'uso di questo tracciante nell'imaging del carcinoma prostatico [97].

Molto promettente è, in tale senso, la PET-CT con 11C-Colina o 11C-Acetato, che in alcuni studi ha dimostrato una sensibilità elevata nel rilevare recidive locali e sistemiche da carcinoma prostatico in pazienti già sottoposti a trattamento locale con intento radicale. Tuttavia, questi risultati sembrano raggiungibili solo nei pazienti i cui livelli di PSA sierico siano ≥ 2 ng/dL. Nonostante queste evidenze, la PET/CT con 11C-Colina o 11C-Acetato non si è ancora imposta come standard nel processo diagnostico e di stadiazione di questi pazienti e pertanto non rientra ancora nelle linee guida della European Association of Nuclear Medicine, né in quelle della Society of Nuclear Medicine. Ulteriori studi sono in questo senso necessari [98-104].

4.10 Ruolo del PSA nella stadiazione

La determinazione del PSA sierico non presenta sufficiente attendibilità ai fini della stadiazione, anche se esiste una correlazione tra livelli di PSA ed estensione del tumore. I livelli di PSA sierico, infatti, sono correlati con il rischio di estensione extracapsulare, di invasione delle vescichette seminali e di presenza di malattia metastatica linfonodale o a distanza [105-107]. Viene raccomandata l'integrazione del PSA in algoritmi che includano altri predittori di rischio (stadio clinico, Gleason score).

Complessivamente, sono stati pubblicati 34 tipi diversi di algoritmo da utilizzare in fase di stadiazione per predire l'aggressività e/o l'estensione. I diversi algoritmi hanno utilizzato 39 diverse differenti variabili variamente combinate (demografiche, cliniche, patologiche, biochimiche). In tutti gli algoritmi è sempre presente il PSA o un suo derivato.

I diversi studi hanno valutato complessivamente 54010 casi esaminando 12 diversi esiti; gli esiti più frequentemente studiati sono l'invasione delle vescicole seminali (5 studi, 11666) e l'invasione dei linfonodi (5 studi, 14760). Un algoritmo, per essere generalizzabile deve essere stato sottoposto a validazione esterna [108].

Le linee guida NCCN rimarcano che nessuno dei modelli di nomogramma presentato in letteratura può considerarsi di riferimento e raccomandano che i limiti predittivi dei nomogrammi siano noti al medico e comunicati al paziente prima di prendere eventuali decisioni cliniche [96].

5. Terapia del carcinoma prostatico

Il trattamento del carcinoma della prostata si propone obiettivi diversi, a seconda dell'estensione anatomica e dell'aggressività della malattia, ma anche della speranza di vita del paziente e della presenza di situazioni di comorbidità che possono rappresentare un rischio di morte superiore a quello rappresentato dalla stessa neoplasia prostatica. Non bisogna, infatti, trascurare il fatto che una porzione non esigua (circa il 40%) dei pazienti cui viene diagnosticata una neoplasia prostatica è destinata a morire “con” e non “per” il proprio tumore e che questa porzione comprende anche pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica [1].

Nei pazienti con malattia apparentemente confinata alla prostata, l'obiettivo del trattamento è la guarigione, anche se vale tutt'oggi per questi pazienti l'assioma che non tutti i pazienti con malattia localizzata in realtà necessitano di un trattamento curativo e che, per contro, la guarigione è un obiettivo realistico solo per una porzione di questi pazienti.

Questo assioma può giustificare ancora oggi la scelta di una politica di vigile attesa (*watchful waiting*) nei pazienti che abbiano minore probabilità di morire “per” il loro tumore prostatico, sia per la relativa indolenza della loro malattia (pazienti con tumore sicuramente intracapsulare: T1a-b-c T2a, neoplasia ben differenziata [Gleason $\leq$ 6] e bassi livelli di PSA [$\leq$ 10 ng/ml]), sia per la relativamente breve speranza di vita (inferiore ai 10 anni), a causa dell'età avanzata o della presenza di comorbidità con più elevata *letalità* della stessa neoplasia prostatica [1-3]. Come si dirà oltre, il concetto di *watchful waiting* differisce in realtà profondamente da quello di “sorveglianza attiva”. La politica del *watchful waiting* è, infatti, una politica di sorveglianza (in assenza peraltro di controlli sistematici) di quei pazienti nei quali si ritiene ragionevole che il trattamento immediato del tumore non sia in grado di impattare sulla reale speranza di vita e nei quali, pertanto, eventuali terapie sono dilazionate alla comparsa di sintomi, con finalità pressoché escusivamente palliative. La “sorveglianza attiva” è invece una strategia di trattamento differito, che viene offerta ai pazienti con malattia a basso rischio alla diagnosi e che, invece di un trattamento immediato, prevede lo stretto monitoraggio del paziente (ripetizione periodica delle biopsie prostatiche, visita clinica, dosaggio del PSA), al fine di rilevare nel tempo una eventuale progressione della malattia, e solo allora avviare il paziente al trattamento locale più idoneo, pur sempre con intento “radicale”.

Per quanto riguarda tutti gli altri pazienti con malattia apparentemente intraprostatica e pertanto candidabili a terapie locoregionali con fini di radicalità, bisogna ricordare che ancora oggi la scelta terapeutica non può basarsi sui risultati di studi prospettici controllati e che, pertanto, la scelta delle diverse opzioni terapeutiche (prostatectomia radicale, radioterapia con fasci esterni, brachiterapia) deve basarsi fondamentalmente sulle preferenze del paziente (considerando anche le diverse sequele legate ai singoli trattamenti), sullo *skill* professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento e sulle *facilities* di tipo tecnico disponibili (da applicarsi sia alle opzioni chirurgiche che a quelle radioterapiche).

È implicito, da quanto premesso anche nei capitoli precedenti, che i pazienti con malattia extraprostatica possono aspirare in misura ridotta ad una guarigione. Ciò non toglie che, in questi pazienti, non si debba comunque perseguire un controllo adeguato della malattia (di solito ottenibile con l'impiego di trattamenti multimodali, in genere costituiti da radioterapia associata ad ormonoterapia neoadiuvante ed adiuvante), che possa comunque significativamente ridurre la probabilità di recidività della malattia e prolungare la sopravvivenza di una parte di questi pazienti.

Nei pazienti con malattia metastatica la palliazione rimane l'obiettivo più concretamente perseguibile, soprattutto nei pazienti sintomatici. In questi pazienti esistono attualmente varie opzioni di terapia ormonale e chemioterapia che, unitamente alle più recenti forme di terapia radiometabolica (alfa emittenti) e alle terapie *bone-targeted*, possono impattare significativamente sia sulla qualità di vita che sulla speranza di vita di questi pazienti.

Peraltro, anche in questo caso, non mancano situazioni (recidiva biochimica dopo trattamenti locoregionali con fini di radicalità, progressione biochimica dopo fallimento della terapia ormonale di prima e/o seconda linea) in cui l'assenza di sintomi può autorizzare una condotta attendistica, dilazionando l'eventuale trattamento alla comparsa di sintomi, anche se i risultati di alcuni studi sembrerebbero in ogni modo avvantaggiare il trattamento immediato anche di questi pazienti. Anche in questi casi la scelta si baserà sui dati clinici e sui principali fattori prognostici, sulle preferenze e sulle attese del paziente e dei suoi familiari e sulla compatibilità delle opzioni terapeutiche disponibili con lo stato di salute del paziente e con la sua età.

In tutti i casi è opportuno che la scelta terapeutica derivi dalla attiva collaborazione e dal confronto tra i diversi specialisti chiamati ad occuparsi di questi pazienti (valutazione multidisciplinare), indipendentemente dalla potenzialità delle singole misure terapeutiche.

5.1 Terapia della malattia organo-confinata

5.1.1 Premesse

Giova anzitutto sottolineare che il termine di malattia "organo-confinata" richiama un concetto, almeno da un punto di vista strettamente anatomico, ben preciso, ovvero quello di malattia clinicamente intracapsulare (T1a, T1b, T1c, cT2a/b), che in sé e per sé non è però sufficiente ai fini della corretta programmazione terapeutica, la quale invece, come di seguito verrà ampiamente spiegato e come in parte è già stato accennato nel capitolo del testo inerente la stadiazione, è in realtà fondata da un lato sulla valutazione preliminare della estensione anatomica della malattia, dall'altro sulla presenza o meno di elementi di "rischio" per la presenza di malattia extra-prostatica a livello microscopico (PSA alla diagnosi, Gleason score biotipico, numero dei prelievi biotipici positivi sul totale di quelli campionati), i quali, pur non modificando in senso stretto lo stadio iniziale di malattia, contribuiscono a definire categorie di rischio differenti (basso – intermedio – alto), funzionali alla stratificazione dei pazienti in classi prognostiche omogenee. In funzione di queste variabili prognostiche aggiuntive, il paziente con malattia organo-confinata può più propriamente essere candidato a una condotta attendistica, ovvero a un trattamento locale con fini di radicalità, piuttosto che a trattamenti di tipo multimodale. Nelle figure 1.1 e 1.2 sono rappresentate le attuali indicazioni ad una o più di queste opzioni (che verranno illustrate in maniera più dettagliata nei paragrafi seguenti) in funzione della categoria anatomica e, soprattutto, della classe di rischio.

5.1.2 La vigile attesa ed il trattamento differito: "watchful waiting" e "active surveillance"

Già si è fatto riferimento in precedenza al drastico incremento nell'incidenza del carcinoma della prostata registrato nell'ultimo ventennio nei paesi occidentali, in gran parte dovuto all'ampia diffusione del test del PSA, che ha portato alla luce un grande numero di casi verosimilmente destinati a rimanere misconosciuti, perché caratterizzati da un andamento indolente.

La sostanziale stabilità della mortalità registrata nello stesso periodo di tempo ne è ulteriore conferma. Dinanzi a tale rischio di sovradiagnosi, e di conseguente sovratrattamento, si è proceduto pertanto alla rielaborazione di un concetto noto fin dall'era "pre-PSA", quale quello della politica della vigile attesa (*watchful waiting*), che in realtà è ipotizzabile in condizioni in cui è lecito attendersi una bassa letalità da parte della neoplasia prostatica, per caratteristiche della malattia o per limitata aspettativa di vita del paziente (e quindi potenzialmente anche in situazioni di malattia localmente avanzata), di fatto introducendo il

termine di sorveglianza attiva (*active surveillance*), che non poca confusione ha in realtà generato sull'argomento.

Va tuttavia sottolineato come nessuno dei criteri sopra citati per l'identificazione di una malattia a "basso rischio" (pazienti con tumore sicuramente intracapsulare: T1a-b-c T2a, con neoplasia ben differenziata [Gleason ≤ 6] e bassi livelli di PSA [≤ 10 ng/ml]), singolarmente o in associazione, abbia dimostrato un'affidabilità assoluta nell'individuazione di una malattia di piccolo volume, confinata all'organo e di basso grado all'istologia definitiva (post-chirurgica). Già in passato, infatti, è stata evidenziata la possibilità di evidenziare - pur in presenza di volume di malattia < 1 cc - neoplasie di grado elevato ed estensione extracapsulare rispettivamente in 1 paziente su 3 fra quelli con Gleason score biptico compreso tra 3 e 6 e nel 16% dei pazienti in generale [4].

D'altro canto, le esperienze degli anni '90 con il *watchful waiting*, hanno dimostrato sopravvivenze a 5 e 10 anni pari fino al 98% e 90% rispettivamente [5,6], con una chiara differenza a favore delle forme a maggior grado di differenziazione [2].

È pur vero che gli studi di tipo prospettico, randomizzato, di confronto fra prostatectomia radicale e vigile attesa nella gestione della malattia localizzata, di cui oggi abbiamo a disposizione risultati maturi, sono solo due, lo studio scandinavo SPCG-4, di cui è disponibile un recente aggiornamento, e il trial americano PIVOT, e ad una attenta analisi sono apprezzabili alcuni importanti analogie nei risultati [7,8] (**Livello di evidenza: 1+**).

Se da un lato, infatti, nello studio europeo, ad un follow-up di 23,2 anni (mediana: 13,4), appare evidente la superiorità della prostatectomia radicale sulla sola osservazione, con 200 eventi morte nel gruppo di pazienti sottoposti a prostatectomia radicale (N=347) e 247 nel gruppo avviato a vigile attesa (N=348) e 63 e 99 morti cancro-correlate, rispettivamente (rischio relativo = 0,56; P=0.001; pari a una differenza assoluta di 11 punti percentuale), nello studio americano tali differenze vengono sì in parte ridimensionate, almeno ad un follow-up di 12 anni (mediano: 10.0 anni), con 171 morti nel gruppo di pazienti sottoposti a prostatectomia radicale (N=364) e 183 nel gruppo avviato a WW (N=367) (hazard ratio, 0.88; 95% CI, 0.71 - 1.08; P=0.22) ed un'incidenza cumulativa di morte cancro-correlata del 5.8% e dell' 8.4%, rispettivamente (pari a una differenza di 2.6 punti percentuale), ma vengono comunque riportate differenze significative a favore del gruppo di pazienti sottoposti a chirurgia rispetto alla vigile attesa in alcuni specifici sottogruppi (PSA > 10 ng/ml alla diagnosi; malattia a rischio intermedio-elevato) [7,8].

Del resto, va anche sottolineata la non piena confrontabilità dei due studi, che, pur arruolando una casistica relativamente simile dal punto di vista del numero di pazienti e della loro età, poichè avviati in momenti "storici" differenti (uno, quello europeo, in epoca pre-PSA e l'altro, quello americano, in epoca post-PSA), hanno di fatto selezionato casistiche non omogenee, potendosi cogliere appieno tali differenze anzitutto nella diversa percentuale di pazienti arruolati portatori di neoplasie non palpabili, in stadio T1c, pari al 50% nello studio americano e solo al 12% nello studio europeo.

Anche alla luce della diversa durata del follow-up (più lungo quello dello studio scandinavo), e con una significatività nelle differenze fra i due bracci che in questo studio è andata a consolidarsi nel tempo, appare dunque doverosa una attenta analisi dei risultati, soprattutto al fine di non incorrere in generalizzazioni inopportune quanto pericolose per la salute dei pazienti, per cui, sulla base delle evidenze oggi disponibili, la politica della vigile attesa non sembra applicabile in maniera indiscriminata a tutti i pazienti con malattia iniziale, ma, di fatto, può essere considerata nei pazienti a miglior prognosi alla diagnosi e con aspettativa di vita < 10 anni, ovvero in quelle selezionate condizioni in cui sia lecito attendersi una limitata *letalità* da parte della malattia.

La politica della sorveglianza attiva parte da presupposti radicalmente opposti a quelli della vigile attesa. Infatti, contrariamente alla vigile attesa (che propone di non trattare i pazienti con malattia con minori probabilità di essere letale, supponendo che nessuna sostanziale differenza nell'aspettativa di vita sussista con questo approccio), la sorveglianza attiva si propone come procedura per dilazionare il trattamento locale nei pazienti con malattia più indolente finchè la progressione neoplastica non induca un cambiamento significativo nel fenotipo e nell'aggressività biologica della neoplasia che, per tale motivo, sono monitorate con regolarità. La tabella sottostante ha lo scopo di riassumere le principali differenze fra le due strategie, relativamente alle finalità e alle modalità [9].

	Sorveglianza attiva	Vigile attesa
Finalità	Individualizzare la strategia in base al comportamento biologico del cancro	Evitare i trattamenti e i loro effetti collaterali
Caratteristiche dei pazienti	“Fit” per un trattamento radicale, età < 80 anni	Attesa di vita < 10 anni
Caratteristiche della malattia	cT1-T2a, GPS $\leq$ 3+3, PSA < 10, cores positivi < 3	Ogni T e ogni PSA, GPS $\leq$ 7
Follow-up	PSA sistematico (3 mesi), re-biopsia sistematica (ad esempio, nel protocollo PRIAS, a 1, 4 e 7 anni)	PSA non fondamentale, non rebiopsia su base sistematica
Indicazione al trattamento	PSA-DT breve, Upgrading/upsizing	Progressione clinica
Tempistica del trattamento	Precoce	Ritardato
Intento del trattamento	Radicale	Palliativo

Modificato da C. Parker et al, Lancet Oncol, 2004 [9]

Giova tuttavia sottolineare come, di fatto, esistano poche esperienze prospettiche di sorveglianza attiva, di numerosità limitata e con un follow-up relativamente breve, e non siano ad oggi validati i criteri clinico-patologici per la selezione dei pazienti né quelli per l'eventuale discontinuazione del programma attendistico a favore dell'intervento terapeutico.

Choo, Klotz e collaboratori sono stati i primi a riportare i risultati ottenuti in una serie di 331 pazienti in stadio clinico T1c o T2a, PSA < 10 ng/mL e Gleason score $\leq$ 6 (PSA < 15 e Gleason score < 7 [3 + 4] in pazienti oltre i 70 anni di età) e seguiti prospetticamente con ripetuti dosaggi del PSA e biopsie prostatiche [10,11] (**Livello di evidenza: 3**).

Ad un follow-up mediano di 8 anni, la sopravvivenza globale è risultata dell'85%, mentre quella cancro-specifica e quella libera da metastasi sono state del 99%.

Circa un terzo dei pazienti ha ricevuto un trattamento radicale: 20% a causa di un PSA doubling time < 3 anni; 5% per il peggioramento del Gleason score alla ripetizione delle biopsie; il restante 10% per scelta del paziente.

Altri studi sono attualmente in corso per verificare l'attendibilità di queste prime segnalazioni [12-14].

In generale, se da un lato sembra confermarsi che, in pazienti ben selezionati, con una malattia a basso rischio, il tasso di progressione e la mortalità cancro-specifica risultino sostanzialmente bassi, con solo pochi pazienti che ricorrono successivamente al trattamento, dall'altro lato non si deve dimenticare quanto già noto dalle esperienze con il *watchful waiting*, ovvero che una caduta della sopravvivenza cancro-specifica, nei pazienti sottoposti a sola osservazione, si verifica maggiormente dopo il decimo-quindicesimo anno, fatto ancora più importante se si considera l'attuale riduzione dell'età media dei pazienti candidabili a tali strategie.

Concludendo, l'assenza di esperienze cliniche controllate, di un consenso assoluto riguardo ai criteri per l'arruolamento e l'esclusione da un programma di *active surveillance* e la mancanza di certezze circa l'attendibilità dei parametri proposti per monitorare i pazienti inseriti in questo tipo di programmi (si pensi anzitutto alle segnalazioni in merito all'inaffidabilità della cinetica del PSA nel porre l'indicazione al trattamento [15], ma anche alla relativa difficoltà nell'interpretare correttamente gli esiti dei riscontri biotici seriati [16,17]), fanno pertanto sì che l'opzione dell'*active surveillance* allo stato delle cose possa al più considerarsi una alternativa terapeutica basata su bassi livelli di evidenza, applicabile a gruppi selezionati di pazienti, adeguatamente informati, e inseriti in protocolli autorizzati e rigorosi di follow-up, che prevedano la ripetizione periodica e sistematica delle biopsie prostatiche ed un attento monitoraggio clinico e dei livelli di PSA.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Un approccio di vigile attesa (watchful waiting) non deve essere proposto in maniera indiscriminata ai pazienti con malattia organo-confinata	Negativa forte
B	Un approccio di vigile attesa (watchful waiting) può comunque essere proposto ai pazienti con malattia organo-confinata nei quali sia lecito attendersi una limitata letalità da parte della malattia, per aspettativa di vita <10 anni e per caratteristiche di limitata aggressività e/o estensione	Positiva debole
D	A gruppi selezionati di pazienti a basso rischio, adeguatamente informati, può essere offerta l'opzione della sorveglianza attiva (active surveillance), se inseriti in protocolli autorizzati e rigorosi di follow-up (che prevedano la ripetizione periodica e sistematica delle biopsie prostatiche ed un attento monitoraggio clinico e dei livelli di PSA).	Positiva debole

5.1.3 Trattamenti locali con fini di radicalità

Come già accennato in precedenza, bisogna ricordare che ancora oggi la scelta terapeutica nella malattia apparentemente organo-confinata non può basarsi sui risultati di studi controllati che abbiano confrontato su base prospettica i vari trattamenti e che, pertanto, la scelta fra le diverse opzioni terapeutiche (prostatectomia radicale, radioterapia con fasci esterni o eventuale brachiterapia) deve basarsi fondamentalmente: sugli studi di outcome e sul confronto indiretto dei risultati ottenuti in singoli centri o nell'ambito di gruppi collaborativi con le singole tecniche (avendo pertanto ben presenti i limiti di tali confronti indiretti); sulle preferenze del paziente (considerando anche le diverse sequele legate ai singoli trattamenti); sullo *skill* professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento e sulle *facilities* di tipo tecnico disponibili (chirurgiche e radioterapiche).

5.1.3.1 Chirurgia

Tecniche chirurgiche

Con il termine di prostatectomia radicale (PR) si intende la rimozione chirurgica della prostata e delle vescicole seminali, comprensiva del tessuto circostante sufficiente per ottenere margini chirurgici negativi. La continuità della via escretrice urinaria viene ripristinata con il confezionamento di una anastomosi vescico-uretrale.

I principali vantaggi della PR consistono in una precisa stadiazione (definizione dell'estensione anatomica) della malattia, nella elevata probabilità di potere eradicare la malattia, ovviamente in funzione dello stadio iniziale, nella possibilità di identificare in modo agevole l'eventuale recidiva di malattia, tramite valutazione periodica del PSA nel follow-up e la disponibilità di terapie per le complicanze funzionali a lungo termine (cioè l'incontinenza urinaria e la disfunzione erettile), che possono peggiorare la qualità della vita. I "contro" più importanti sono costituiti proprio dal rischio di sviluppo di incontinenza e di deficit erettile e dalle tempistiche di guarigione dall'intervento, con le relative perdite di giornate di lavoro [18].

Sono descritte tre vie di rimozione chirurgica della prostata per cause neoplastiche, con risultati ampiamente dipendenti dalla abilità e dall'esperienza del chirurgo [18,19]:

- 1) Retropubica (a cielo aperto oppure laparoscopica e/o robotica);
- 2) Transperineale;
- 3) Transcoccigea.

La modalità retropubica è quella ad oggi più diffusamente impiegata.

Gli ultimi due decenni hanno rappresentato un periodo di notevole cambiamento per la chirurgia radicale della prostata. L'avvento delle tecniche laparoscopiche e/o robot-assistite ha infatti risvegliato interessi scientifici ed economici a livello mondiale [20-27]

Le nuove tecniche offrono un certo vantaggio in termini di mini-invasività rispetto alle tecniche "open"; questo si traduce in un miglior risultato estetico, nella riduzione delle perdite ematiche intraoperatorie, nella diminuzione del rischio di trasfusioni peri-operatorie ed infine nella riduzione delle giornate di degenza [24-27]. Tuttavia le tecniche mininvasive, in particolare la chirurgia robot-assistita, sono associate a costi più elevati rispetto alla chirurgia tradizionale, principalmente dovuti al materiale chirurgico necessario per questo tipo di interventi, ed all'aumento dei costi di sala operatoria in generale [25,27]. In ogni caso attualmente non vi è evidenza scientifica che i risultati ottenuti con la chirurgia mini-invasiva siano superiori rispetto a quelli ottenibili con le tecniche chirurgiche convenzionali. In una review sull'argomento, Tooher e coll. [26], prendendo in esame una trentina di studi dedicati a tali nuovi approcci, evidenziano che le tecniche laparoscopiche risultano sostanzialmente confrontabili alle tecniche "open"; nello stesso lavoro emerge, inoltre, in modo chiaro, l'importanza dell'esperienza dell'operatore con quella determinata tecnica per il raggiungimento dei risultati ottimali [26].

In termini di efficienza, la laparoscopia si caratterizza per il numero minore di giorni di ospedalizzazione, mentre i risultati in senso oncologico (presenza di margini positivi e sopravvivenza libera da malattia) risultano simili rispetto a quelli ottenibili con le tecniche convenzionali, così come potenza e continenza (dati non sempre esaurientemente riportati per questi ultimi due aspetti).

Come accennato, le informazioni attuali circa la sicurezza (margini chirurgici, recidività locale, potenza e continenza) a medio/lungo termine sembrano validare i nuovi approcci. La prostatectomia radicale retropubica "open", laparoscopica o laparoscopica robot-assistita, in base ai dati disponibili in letteratura, è dunque una delle opzioni standard per il trattamento chirurgico delle forme di malattia organo-confinate.

L'intervento può essere preceduto da una linfadenectomia pelvica se il rischio di avere i linfonodi positivi è > 2%; tuttavia, una linfadenectomia estesa dovrebbe essere evitata nei pazienti con un rischio < 5%, mentre sarebbe raccomandabile nei pazienti con un rischio > 5% [28,29].

Complicanze e sequele

La PR è considerata un intervento di chirurgia maggiore e come tale non scevro da complicanze. Il tasso di mortalità perioperatoria è intorno all'1%, mentre la mortalità intraoperatoria è inferiore allo 0,2% [30,31].

Le complicanze dell'intervento di prostatectomia radicale si possono suddividere in tre gruppi:

- Intraoperatorie;
- Postoperatorie precoci (fino a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico);
- Postoperatorie tardive (dopo 30 giorni dall'intervento chirurgico).

Globalmente la frequenza di tali complicanze varia dal 7,5% al 18,5%.

L'emorragia intraoperatoria si verifica in meno del 10% dei casi e la quantità di sangue perso non supera in media i 500-800 ml. La perforazione della parete rettale viene riportata nello 0,1-5,4% dei casi, mentre le lesioni ureterali hanno un'incidenza variabile dallo 0,1 all'1% [30-32].

Tra le complicanze postoperatorie precoci vanno segnalate la trombosi venosa profonda (0,0-8,3%), l'embolia polmonare (0,8-7,7%), quelle cardiovascolari (0,4-1,4%), le infezioni della ferita (0,9-1,3%), la linforrea (0,8-7,7%) e il linfocele (1-7%) [31-36].

La stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata in una percentuale variabile tra lo 0,6 e il 10% dei casi. Per ciò che riguarda l'incontinenza urinaria, l'approccio anatomico sviluppato da Walsh nell'asportazione radicale della prostata ha consentito di ridurre l'incidenza dell'incontinenza urinaria postoperatoria [33-35].

L'incidenza storica dell'incontinenza urinaria dopo prostatectomia radicale varia dal 2,5 al 47% dei casi in relazione alla definizione di incontinenza utilizzata. Alcuni Autori, infatti, parlano di incontinenza anche in caso di minima incontinenza da stress; altri considerano solo l'incontinenza totale.

Nelle casistiche disponibili sulle prostatectomie radicali, l'incidenza dell'incontinenza grave varia dallo 0 al 12,5%, mentre l'incontinenza lieve varia dal 4 al 50% [33-35].

Per ciò che riguarda il problema dell'impotenza, esiste in letteratura una notevole variabilità dei dati riguardanti il recupero della potenza dopo intervento di prostatectomia radicale. Vengono riportate percentuali variabili dal 10 al 75% di impotenza dopo chirurgia nervesparing mono o bilaterale [35].

Per valutare i risultati chirurgici bisogna tener conto di alcune considerazioni:

- L'età incide in maniera significativa sul mantenimento della funzione erettile e questa è migliore nei pazienti in cui sono stati preservati entrambi i fasci neurovascolari;
- Le differenze di risultati tra le casistiche possono essere spiegate sulla scorta dell'età dei pazienti inclusi negli studi, dello stadio clinico e dell'esperienza dell'operatore, mentre la tecnica operatoria di per sé non sembra incidere significativamente;
- L'incidenza dei margini chirurgici positivi dipende dal tentativo o meno di preservare i fasci neurovascolari [37].

Indicazioni

L'efficacia della terapia chirurgica è stata dimostrata sia attraverso studi di tipo osservazionale che nei già citati studi prospettici di confronto con il watchful waiting [2,7,8]. Nella survey del Registro SEER, negli USA, Lu-Yao e coll. hanno confrontato le figure di sopravvivenza dei pazienti trattati con chirurgia radicale ovvero con radioterapia esterna ovvero inizialmente sottoposti a watchful waiting e a trattamento differito a progressione di malattia [2]. Questi Autori hanno dimostrato che sostanzialmente non esistevano differenze nelle percentuali di sopravvivenza cancro correlata nei pazienti con tumori ben differenziati. Nei pazienti con tumori mediamente differenziati e soprattutto in quelli con tumori scarsamente differenziati si evidenziava un vantaggio a favore di quelli sottoposti a trattamento immediato, e in particolare di quelli sottoposti a chirurgia. Pur considerando i bias sistemici di questo tipo di confronti indiretti, lo studio di Lu-Yao sembrerebbe suggerire l'indicazione ai trattamenti locoregionali, in particolar modo al trattamento chirurgico, per i pazienti con tumori meno differenziati e con maggiore aspettativa di vita, con neoplasie organo-confinate; quest'ultimo dato è stato confermato anche dai già menzionati risultati dell'altro studio randomizzato di confronto tra chirurgia e watchful waiting, il PIVOT trial, che sono stati recentemente pubblicati [8] (**Livello di evidenza: 1+**). Dall'analisi dei risultati dei due studi prospettici randomizzati che hanno confrontato la chirurgia e la vigile attesa (si veda al riguardo il paragrafo 5.1.2), in ragione del sicuro vantaggio in termini di sopravvivenza globale, cancro-specifica e di riduzione del rischio di progressione locale e di localizzazioni a distanza a favore dei pazienti trattati con chirurgia evidente nello studio europeo, vantaggio confermato in determinati sottogruppi anche nel trial americano, emerge quindi l'indicazione a prendere in considerazione l'opzione chirurgica laddove questo tipo di trattamento possa trovare spazio, se la speranza di vita è adeguata e se non esistono gravi comorbidità o controindicazioni di tipo chirurgico.

La finalità della PR è l'eradicazione del tumore ritenuto localmente confinato alla ghiandola prostatica. Questo trattamento viene, infatti, classicamente riservato a pazienti con neoplasie in stadio T1-T2; tuttavia, sono necessarie alcune precisazioni sulle indicazioni all'intervento, in funzione dello stadio, del grado di differenziazione e dei livelli basali di PSA, ovvero in relazione alla classe di rischio del paziente. Va poi ricordato che, in senso assoluto, non esistono limiti rigidi di età per essere sottoposti a PR. Infatti, con la tendenza all'aumento dell'età media della popolazione generale, il limite dei 70 anni può essere talora superato. Di certo, un'aspettativa di vita di 10 anni o più viene comunemente considerata una condizione congrua e indispensabile per candidare un paziente a questo intervento [1,38-41]. La PR dovrebbe essere consigliata anche ai pazienti con tumori T1c, tenendo presente che neoplasie clinicamente significative si trovano nella maggior parte di questi individui. I pazienti in stadio T2a, con più di 10 anni di aspettativa di vita, trovano anch'essi indicazione alla chirurgia radicale, perché dopo 5 anni dalla diagnosi il 35-55% potrà avere una progressione di malattia, se questa non viene trattata. Del resto, laddove venga presa in considerazione la sorveglianza attiva per i tumori T2 a basso grado, va ricordato che la stima preoperatoria del grado di malignità della neoplasia con la biopsia è spesso inaffidabile [42]. La prostatectomia radicale è infine indicata nelle neoplasie a rischio intermedio.

In particolare le indicazioni alla prostatectomia radicale nelle varie classi di rischio trovano le seguenti motivazioni:

1) Pazienti a basso rischio: cT1-T2a e Gleason score 6 e PSA <10 ng / mL

- Stadio T1a-T1b

I tumori in stadio T1a non trattati progrediscono nel 5% dei casi a 5 anni e nel 50% circa dopo 10-13 anni, per cui, nei pazienti con un'attesa di vita di almeno 10-15 anni il rischio di progressione è reale [43].

I tumori in stadio T1b invece, mostrano progressione di malattia a 5 anni nella maggior parte dei casi.

La PR può quindi essere proposta per neoplasie in stadio T1b e in quelle T1a scarsamente differenziate, in pazienti con un'aspettativa di vita di almeno 10 anni.

- Stadio T1c

I tumori diagnosticati per il riscontro casuale di un PSA elevato (nell'84% dei casi associato alla presenza di tumore) risultano essere per lo più "clinicamente" rilevanti: quelli non significativi non supererebbero, infatti, il 16% dei casi.

In questo stadio il trattamento chirurgico radicale appare preferibile all'active surveillance anche se, in alcuni casi selezionati, un follow-up attento potrebbe essere un approccio ragionevole [43]. Come già sottolineato, per quanto riguarda l'active surveillance essa va praticata solo all'interno di protocolli controllati; devono peraltro esistere condizioni accessorie, che, oltre a un PSA totale non superiore a 10 ng/ml e a un Gleason non superiore a 3+3, pur cambiando da protocollo a protocollo, contemplano per esempio non più di due cores biotici positivi o una PSA-Density non superiore a 0.20; devono infine essere sempre programmati controlli sistematici del PSA, oltre alla ripetizione delle biopsie di "riclassificazione".

- Stadio T2a

Il 35-55% dei tumori in stadio T2a non trattati progredisce a 5 anni. La prognosi dopo PR in questo stadio è comunque ottima.

La linfadenectomia pelvica estesa non è necessaria nei pazienti a basso rischio con carcinoma localizzato perché l'incidenza di linfonodi positivi non supera il 5% [44].

N.B.: La PR è indicata soprattutto nei pazienti con bassi livelli basali di PSA (< 10 ng/ml); livelli superiori implicano, infatti, rischi consistenti di penetrazione della capsula prostatica (75%), infiltrazione delle vescicole seminali (25%) e di margini positivi dopo chirurgia (40%), indipendentemente dalla categoria T di partenza (fatta eccezione per i T1b diagnosticati in pazienti affetti da grossi adenomi).

2) Pazienti a rischio intermedio (per una qualsiasi delle seguenti condizioni): cT2b-T2c e Gleason score = 7 e PSA 10-20 ng/mL

Il 70% delle neoplasie in stadio T2b non trattati progredisce a 5 anni. La prognosi dopo PR è buona in questo stadio, anche per i tumori poco differenziati.

La PR è uno dei trattamenti standard raccomandato per i pazienti con rischio intermedio e con un'aspettativa di vita superiore ai 10 anni [29,45].

Il tempo mediano alla progressione della malattia non trattata T2 è di 6-10 anni. Lo stadio T2b progredisce in più del 70% dei pazienti entro 5 anni; questi dati sono stati confermati dagli studi randomizzati di confronto tra vigile attesa e chirurgia con significativa riduzione della mortalità specifica a favore della PR [7,8].

La linfadenectomia pelvica estesa dovrebbe essere eseguita in questi pazienti, dato che hanno un rischio di incidenza di linfonodi positivi superiore al 5% [44].

3) Pazienti ad alto rischio (per una qualsiasi delle seguenti condizioni): cT3 e Gleason score 8-10 e PSA > 20 ng/mL.

Il ruolo della PR nel trattamento dei pazienti ad alto rischio è controverso, per la mancanza di dati sicuri su un positivo impatto sulla sopravvivenza [47,48].

Il suo utilizzo è sostanzialmente scoraggiato, sebbene manchino studi randomizzati che evidenzino la superiorità della radioterapia nei confronti della terapia chirurgica. Di fatto si sottolinea che solo pazienti altamente selezionati e motivati a perseguire tale opzione terapeutica, con malattia ad alto rischio alla diagnosi e speranza di vita adeguata, in assenza di controindicazioni, possono essere considerati per un intervento di prostatectomia radicale.

Si rimanda comunque al paragrafo inerente la terapia della malattia extra-prostatica per la trattazione di questi casi, poichè, come spiegato nelle premesse, in questa categoria di rischio possono essere inclusi sia pazienti in stadio clinico T3 (più propriamente, quindi, in una condizione di malattia extracapsulare e comunque non organo-confinata già alla diagnosi, almeno clinicamente), che pazienti con malattia apparentemente organo-confinata (cT1-cT2) ma con elementi prognostici sfavorevoli (Gleason score >7 o PSA >20 ng/ml) per la possibile estensione extra-prostatica: comunemente, infatti, questi vengono inseriti nella stessa categoria prognostica e, pur con qualche doverosa specifica, sono più propriamente passibili di trattamenti combinati piuttosto che di un unico trattamento locale con fini di radicalità, in primis quello chirurgico.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti con malattia a basso/intermedio rischio* alla diagnosi, con speranza di vita adeguata e in assenza di controindicazioni, possono essere avviati ad intervento di prostatectomia radicale (retropubica “open”, laparoscopica o laparoscopica robot-assistita).	Positiva debole
D	Pazienti altamente selezionati e motivati a perseguire tale opzione terapeutica, con malattia ad alto rischio* alla diagnosi e speranza di vita adeguata, in assenza di controindicazioni, possono essere considerati per un intervento di prostatectomia radicale [si veda anche 5.2]	Positiva debole

* Per la definizione della classe di rischio, si veda il testo

5.1.3.2 Radioterapia

La radioterapia è una opzione terapeutica per il trattamento con fini di radicalità del cancro della prostata localizzato. La tecnica più frequentemente utilizzata è quella a fasci esterni. Alcuni pazienti, tuttavia, possono beneficiare della brachiterapia. Purtroppo, come detto anche in precedenza, la mancanza di studi randomizzati non consente di identificare i pazienti che dovrebbero essere avviati a radioterapia piuttosto che alle altre alternative, in particolare alla prostatectomia radicale. In alcuni centri il trattamento radiante è riservato ai pazienti più anziani, a quelli con co-morbidità che controindichino una procedura chirurgica maggiore, o a quelli che, indipendentemente dall'età, vogliano evitare gli effetti collaterali più frequentemente causati dalla chirurgia (incontinenza, impotenza erettile). In linea generale la brachiterapia si pone come una alternativa terapeutica al trattamento chirurgico radicale del tumore prostatico localizzato a basso rischio (T1-T2, Gleason ≤ 6, PSA ≤ 10). I risultati clinici sul periodo libero da ricaduta biochimica, in studi monoistituzionali retrospettivi, sono pari al 70-82% a 5 anni. Questi valori sono simili a quelli della chirurgia e della radioterapia a fasci esterni [49,50]. Non esistono studi randomizzati che dimostrino una differenza sul controllo locale tra brachiterapia, chirurgia e radioterapia esterna. Del resto lo studio ACOSOG-Z007 [51], iniziato nell'Ottobre 2001, nel quale i pazienti venivano randomizzati a brachiterapia o chirurgia, è stato chiuso nel 2009 per mancanza di reclutamento.

E' regola generale, ormai accettata in tutti i centri, che i pazienti con malattia localizzata vengano adeguatamente informati sui "pro" e sui "contro" relativi alle varie opzioni terapeutiche e che, in ogni caso, il trattamento sia pianificato da un gruppo multidisciplinare di esperti.

Tecniche di radiazione

Radioterapia con fasci esterni

La radioterapia con fasci esterni per il trattamento del tumore prostatico ha rappresentato fin dalle sue origini una scelta terapeutica con finalità curative. Già negli anni 60' gli studi di Del Regato su pazienti trattati con telecobaltoterapia dimostravano la possibilità di "guarire" il cancro prostatico con la radioterapia, *anche* nelle forme allora definite "inoperabili" (con importante sconfinamento extracapsulare, si veda 5.2). Negli anni successivi l'evoluzione tecnologica e una maggiore conoscenza della biologia del tumore hanno permesso di ottenere un miglioramento sul controllo locale della malattia e quindi un aumento della sopravvivenza globale. La disponibilità di sistemi computerizzati basati sulla TC per la pianificazione terapeutica e la relativa ricostruzione tridimensionale (3D-CRT, "Three Dimensional Conformal Radiotherapy") del volume bersaglio e degli organi critici, hanno poi reso possibile la somministrazione di dosi assai elevate di radiazione, conformando accuratamente la dose stessa attorno alla silhouette tumorale e riducendo significativamente l'irradiazione dei tessuti sani circostanti. Il potenziale vantaggio della radioterapia conformazionale 3-D risiede proprio nell'incremento del guadagno terapeutico dovuto alla possibilità di erogare dosi elevate di radiazioni, mantenendo un livello ridotto di tossicità collaterali tardive [52].

La radioterapia con intensità modulata (IMRT, "Intensity Modulated Radiotherapy"), fornisce una ulteriore possibilità di incrementare la dose totale di irradiazione sul volume bersaglio, riducendo la tossicità locale. Questa tecnica, applicata pressoché routinariamente negli USA, è sempre più frequentemente utilizzata anche nel nostro Paese. A parità di dose somministrata con tecnica 3D-CRT, l'uso della IMRT non ha però mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza e ricaduta di malattia, ma solo una riduzione di effetti collaterali acuti. Pertanto questa tecnica è da preferirsi quando il volume di trattamento deve interessare anche le stazioni linfonodali e per dosi > ai 76 Gy a livello prostatico. I risultati di alcuni studi randomizzati sulla *dose escalation* hanno evidenziato, un incremento significativo nel controllo di malattia, fino al 30% di aumento nel controllo biochimico di PSA a 5 anni quando viene somministrata una dose superiore a 74-76 Gy. Inoltre, più recentemente, i risultati di studi con lungo follow-up sulla *dose escalation* hanno evidenziato un trend positivo sul periodo libero da metastasi a distanza rispetto a pazienti irradiati con dose inferiore [53]. La terapia radiante, nel caso del tumore prostatico, dovrebbe quindi adattarsi alle nuove tecnologie per permettere la somministrazione di alte dosi al tumore e risparmiare i tessuti sani. L'irradiazione con IMRT e l'utilizzo delle tecniche IGRT (Image Guided Radiation Therapy) appaiono meglio rispondere a questa esigenza [54-56].

Da recenti studi, essenzialmente di tipo radio-biologico, è stato poi evidenziato che il rapporto α/β (un parametro utilizzato nella determinazione della modalità di risposta dei singoli tessuti all'irradiazione) del tumore prostatico può essere approssimativamente valutato intorno a 1.5-3 Gy [57]

Un "basso" valore del rapporto α/β del tessuto prostatico, quanto quello dei tessuti a risposta "tardiva", indica che l'ipofrazionamento, cioè la somministrazione della dose con poche frazioni singole ad alto dosaggio, è in grado di apportare un vantaggio terapeutico, a parità di tossicità a carico di organi quali il retto e la vescica. Numerosi centri di Radioterapia stanno attualmente conducendo degli studi clinici sull'utilizzo di questi nuovi frazionamenti e i primi risultati riportati in letteratura appaiono molto promettenti. In questi trials la dose singola per frazione/die varia da 2.5 a 3.5 Gy. In generale viene riportato un incremento del controllo di malattia in assenza di aumentate tossicità; attualmente tuttavia non vi è evidenza di un miglioramento della sopravvivenza globale. (Vedere tabella sottostante)

	Fasce di rischio B.basso I.intermedia A.alta	N	Follow-up mediano (mesi)	Tecnica	Dose Totale (Gy)	Dose fx (Gy)	Liberi da recidiva biochim. (%) (5aa)* (7,5aa)** A. Astro P.Phoenix	OS % (5aa)* (7,5aa)**	Tox Tardiva RTOG ≥ 2 (%) Gu Ge
Lukka (2005)	B, I, A	470	66	3D	66	2	60%* A	85%*	1,3 1,9
		466			52,5	2,63	53%* A	87%*	1,3 1,9
Yeoh (2011)	B, I, A	109	90	2D-3D	64	2	34%**P	71%**	
		108			55	2,75	53%**P	69%**	
Arcangeli (2012)	A	85	35	3D	80	2	79%*P		16 17
		83			62	3,1	85%*P		11 14
Pollack (2013)	I, A	152	68,4	IMRT	76	2	86%*P		8,3 5
		153			70,2	2,7	86%*P		19 7
Hoffman (2014)	B, I	102	72	IMRT	75,2	1,8	94%*P		16,5 5
		102			72	2,4	97%*P		16 10

Gu: genitourinaria

Ge: gastroenterica

Per i pazienti con neoplasie a rischio basso-intermedio, sono poi stati avviati studi di fase I/II con protocolli di ipofrazionamenti *spinti* (5-7 frazioni di 6 – 10 Gy/frazione), eseguibili in sole 1-2 settimane [58-60]. Ad oggi viene riportata una scarsa tossicità. Questi trattamenti devono comunque essere riservati ai pazienti esclusivamente nell'ambito di *studi clinici controllati*.

Brachiterapia

L'impiego della brachiterapia come *monoterapia*, mediante impianto permanente, per il trattamento radicale del carcinoma prostatico localizzato, si è consolidato nel corso degli anni ottanta, grazie all'avvento delle tecniche di impianto sotto guida ecografica trans-rettale e di specifici software per la pianificazione del trattamento (TPS). Il metodo prevede l'acquisizione dei dati anatomici del paziente con ecografia e la determinazione con TPS della geometria di impianto ottimale dal punto di vista dosimetrico. La procedura chirurgica di impianto è attuata per via perineale, in anestesia generale o spinale, mediante guida ecografia e fluoroscopica. Gli isotopi inseriti sono lo Iodio¹²⁵ o il Palladio¹⁰³, sigillati in capsule di titanio [61]. Oltre agli impianti permanenti, esiste la tecnica con HDR (*high dose rate*), che più frequentemente viene utilizzata come *boost* dopo radioterapia conformazionale 3-D nei pazienti a rischio intermedio (Gleason score = 7, PSA tra 10 e 20 ng/ml) [62].

Tossicità

Radioterapia con fasci esterni

La radioterapia radicale del cancro prostatico può causare cistite e proctite acuta, per lo più reversibili. La loro incidenza complessiva dopo radioterapia non conformazionale è dell'ordine del 30-35% e quella delle complicazioni clinicamente più rilevanti del 3-5%; questi valori aumentano con l'impiego di dosi più elevate (> 70 Gy) e di volumi di trattamento più ampi (inclusione dei linfonodi pelvici nel volume trattato). L'impiego della radioterapia conformazionale 3D-CRT (oggi praticata routinariamente nei Centri italiani per questi pazienti) riduce significativamente il tasso di complicazioni, anche nei pazienti trattati con dosi > 70 Gy. Secondo la scala RTOG, dopo dosi $\leq$ ai 70 Gy si osserva una tossicità gastroenterica di grado 2 e 3 pari all'8-10% e 2%, rispettivamente, e una tossicità urogenitale di grado 2 e 3 del 15-18% e 2-3%, rispettivamente. Dopo incremento della dose da 72 a 78 Gy con frazionamento di 2 Gy la tossicità acuta risulta essere del 18-20% di grado 2 e dell'8-10 % di grado 3 a livello gastroenterico e del 10-20% (grado 2) e del 5-7% (grado 3) a livello urogenitale.

Il Fox Chase Cancer Center ha riportato i risultati di uno studio randomizzato, tra 76 Gy con frazionamento di 2 Gy (3D-CRT) e 70.2 Gy con 2.7 Gy (IMRT) per frazione [63]. I risultati sono i seguenti: tossicità gastroenterica di grado 2 e 3 uguale all'8 % e 0 % dopo 76 Gy e uguale al 18% e 0 % nel braccio con 70.2 Gy; tossicità urogenitale grado 2 e 3 pari al 54% e al 2%, rispettivamente, per 76 Gy e pari al 20% e 4% per 70.2 Gy. In questo studio la tossicità acuta dopo frazionamento non convenzionale (2.7 Gy/28 frazioni) con tecnica IMRT è risultata sovrapponibile al frazionamento standard e tecnica 3D-CRT [63].

Le complicazioni tardive compaiono 6 mesi od oltre il termine della radioterapia. Riferendosi ad una radioterapia 3-D conformazionale ad alte dosi e alle tossicità graduate secondo la scala SOMA-LENT, la tossicità rettale di grado 2 o più varia dal 6 al 17% per dosi fra i 64.8 Gy ed i 75.6 Gy. La tossicità urinaria tardiva di grado 2 o più è in media del 10% (fra 4 e 13%, per dosi fra i 64.8 Gy e i 75.6 Gy) (vedi tabella).

Stenosi uretrale si manifesta nell'1,5% dei pazienti trattati con radioterapia 3-D conformazionale, ma può raggiungere il 4% in pazienti precedentemente sottoposti a TURP [64]. La tossicità tardiva, dopo irradiazione con tecnica IMRT e con dose $\leq$ 81 Gy, dai dati di letteratura, appare complessivamente bassa.

Viene riportata una tossicità urinaria pari all'11% di grado 2 e pari al 5 % di grado 3 e una tossicità gastroenterica pari all'1.5-3% e all'1% di grado 2 e 3, rispettivamente. La potenza sessuale decresce gradualmente negli anni successivi al trattamento radiante: il tasso di impotenza varia dal 15% a 20 mesi al 47% a 60 mesi. Uno studio randomizzato, recentemente pubblicato, riporta la tossicità tardiva di 303 pazienti dopo due diversi frazionamenti: 180 cGy / 75.6 Gy e 240 cGy / 72 Gy. Tutti i pazienti erano irradiati con IMRT e la tossicità era misurata secondo la scala RTOG. Dopo un follow-up mediano di 6 anni la tossicità gastroenterica e urogenitale di grado $\geq$ 2 è risultata la seguente: 5,1% vs 10 % ($p<0,11$); 16,5 % vs 15,8 % ($p< 0,97$), rispettivamente, dopo 75,6 e 72 Gy [65].

Studio	Dose (Gy)	Tecnica RT	Tossicità tardiva (%) LENT-SOMA					
			Gastroenterica			Urinaria		
			2°	3°	4°	2°	3°	4°
MD Anderson Cancer Center [66]	70 vs 78	3D/CRT	15 vs 28	2 vs 10	0 vs 0	7 vs 11	7 5	0 0
MSCC [67]	81	IMRT	2	1	0	11	5	0
Gent University Hospital, Belgium [68]	74	IMRT	17	1	0	19	3	0
Dutch trial [69]	68 vs 78	3D/CRT (594 pz.) IMRT (41pz.)	25 vs 35	4 vs 3		41 vs 40	12 vs 13	
MRC RT01 [70]	64 vs 74	3D/CRT	24 vs 33	3 vs 10	0	57 vs 59	25 vs 26	5 vs 6
MD Anderson cancer center [65]	75,6 vs 72 1.8 vs 2.4*	IMRT	5% vs 10%**			16,5% vs 15,8% **		

* dose per frazione

** tossicità ≥ 2 G. Rischio attuariale a 5 anni.

Brachiterapia

Gli effetti collaterali più importanti della brachiterapia si verificano a livello dell'uretra prostatica e del bulbo penieno. L'incidenza di sintomi irritativi ostruttivi è molto elevata nei primi 6 mesi dall'impianto e la cateterizzazione temporanea è necessaria nel 5-30% dei casi. La stenosi uretrale può comparire tardivamente nel 5-7% dei casi.

Il deficit erettile si manifesta dopo 3-6 anni dall'impianto e interessa circa il 50% dei pazienti. Fattori predisponenti risultano essere l'età e la dose ricevuta dal bulbo.

I risultati dello studio ACOSOG-Z007 sulla qualità di vita tra i pazienti trattati con chirurgia o brachiterapia riportano una maggiore soddisfazione sulla capacità erettile e urinaria dopo 5 anni nel gruppo sottoposto a trattamento brachiterapico [51].

Indicazioni

Radioterapia con fasci esterni a intento radicale

Il trattamento radioterapico radicale può essere utilizzato in tutti i pazienti affetti da tumore prostatico e malattia organo-confinata.

La radioterapia convenzionale consente di ottenere tassi di controllo locale fra l'85 e il 96% nei pazienti in stadio T1b-T2, indipendentemente dalla classe di rischio; tali percentuali oscillano invece fra il 58 e il 65% nei tumori T3, che, in quanto malattia più propriamente extraprostatica, verranno trattati più esaustivamente nell'apposito paragrafo (si veda 5.2, anche in relazione alla possibile associazione, in questi casi, con la terapia endocrina). In generale, i risultati a lungo termine sono simili a quelli ottenibili con la chirurgia radicale [2,49,50] (**Livello di evidenza: 3**). Studi randomizzati hanno inoltre evidenziato il vantaggio di alte dosi di radioterapia nella cura del tumore prostatico localizzato, soprattutto in alcuni sottogruppi di pazienti.

Il raggiungimento di questa dose escalation è ottenibile mediante tecniche conformazionali tridimensionali (3-D RT) o con modulazione d'intensità (IMRT) [55] (**Livello di evidenza: 1+**). (vedi Tabella)

Studi	Tipo di Studio	Dose (Gy)	Gruppi di rischio	Sopravvivenza libera da ricaduta biochimica(%)	Sopravvivenza a libera da metastasi(%)	Follow-up (anni)
MSCC [67]	Retrospettivo	>70.5 vs 75.6 vs 81	Basso Intermedio Alto	NS 43 vs 63 vs 75 30 vs 48 vs 53	77 vs 82	6.6 mediano
MD Anderson Cancer Center [71,72]	Randomizzato	70 vs 78	Basso Intermedio Alto	59 vs 78	81 vs 96	8.7
MSCC [67]	Retrospettivo	81 con IMRT	Basso Intermedio Alto	81 78 62	100 94 90	10
Fox Chase Cancer Center [73]	Retrospettivo	<70 vs 70-74.9 vs 75-79.9 vs ≥80	Basso Intermedio Alto	70 vs 81 vs 83 vs 89	93 vs 96 vs 95 vs 96	10
Massachusetts e Harvard trial [74]	Randomizzato	70.2 vs 79.2 Prototerapia	T1b-T2b PSA < 15 ng/ml	Recidiva biochimica: 32,3% vs 16,7%		8.9
Dutch trial [69]	Randomizzato	68 vs 78	Basso Intermedio Alto	45 vs 56**		7 mediano
MRC RT01 [70]	Randomizzato	64 vs 74	Basso Intermedio Alto	69 vs 85 70 vs 79 43 vs 57	NS	5

*Classificazione dei livelli di rischio [3]

Favorevoli: T1-T2 e Gleason ≤ 6 e PSA ≤ 10

Sfavorevoli: T1-T3, PSA >10, Gleason > 7

Intermedi: altro

** Periodo libero da ricaduta biochimica e clinica.

In generale, nel trattamento radiante a intento radicale, specie senza associazione con l'ormonoterapia, le tecniche di conformazione, associate all'uso di dosi >74 Gy, sono più efficaci, in particolare nei pazienti con PSA > 10 ng/ml; l'evidenza è più debole per le forme più favorevoli (PSA < 10). Attualmente non sono disponibili evidenze, da studi randomizzati, di un miglioramento anche dell'OS.

Ulteriore conferma dell'importanza della dose escalation per i pazienti a basso rischio potrà venire dai risultati degli studi in corso. Al riguardo, va ricordato che nel Marzo 2010 si è concluso lo studio RTOG 0126. Lo studio confronta 70.2 Gy somministrati con 3D-CRT vs 79.2 Gy con IMRT. Lo studio ha incluso pazienti cT1b-T2b con Gleason ≤6 e PSA tra 10-20 oppure Gleason 7 e PSA < 15. L'obiettivo primario dello studio è di verificare se le alte dosi per i pazienti a basso rischio possono determinare un aumento dell'OS. I primi dati sulla tossicità gastroenterica di grado 2 riportano una incidenza attuariale a 5 anni del 25% vs 21% dopo 3D-CRT e IMRT, rispettivamente (p<0.06) [75].

Altro dato interessante, sempre inerente alla dose escalation, recentemente pubblicato, riguarda i risultati di un'analisi retrospettiva su 2675 pazienti trattati con radioterapia ± deprivazione androgenica (ADT) [76]. Lo studio prevedeva un'analisi della mortalità cancro specifica in funzione della dose di RT ricevuta, della fascia di rischio del paziente secondo le indicazioni del National Comprehensive Cancer Network (NCCN), dell'età del paziente e dell'associazione con la terapia ormonale. Tra i pazienti ad alto rischio <70 anni, il

trattamento con RT <72 Gy senza ADT ha prodotto simili tassi, a 10 anni, di mortalità cancro specifica (15,2%) e non cancro specifica (18,5%), mentre tra i pazienti con le stesse caratteristiche trattati con ≥ 72 Gy e ADT vi era maggiore probabilità di morire per altre cause (16,2%) rispetto al carcinoma prostatico (9,4%). Negli uomini ad alto rischio ≥ 70 anni, la dose-escalation in associazione all'ADT ha ridotto, a 10 anni, la mortalità cancro specifica dal 14% al 4%, e la maggior parte dei decessi sono stati imputati ad altre cause [76]. Per quanto riguarda il volume di irradiazione, convenzionalmente il trattamento viene concentrato sul volume prostatico.

Il ruolo dell'irradiazione dei linfonodi pelvici a scopo adiuvante rimane ancora un problema controverso. Solo lo studio dell'RTOG 94-13, sembrerebbe fornire supporto all'irradiazione anche dei linfonodi pelvici, nel sottogruppo di pazienti definiti ad alto rischio, in associazione alla somministrazione della deprivazione androgenica per due mesi prima e in modo concomitante alla radioterapia (si veda 5.2) [77]. Tale studio ha evidenziato un prolungamento della sopravvivenza libera da malattia (54.2 % vs 47.0 % a 4 anni, $p < 0.022$) anche se l'inclusione della pelvi nel campo di irradiazione non sembrerebbe influire sulla sopravvivenza globale (84.7 % vs 84.3 % a 4 anni, $p < 0.94$). Sono in corso due studi dell'RTOG sul ruolo dell'irradiazione pelvica: RTOG 0534 e RTOG 0924. Il primo ha come obiettivo di valutare se l'irradiazione della pelvi dopo una breve terapia ormonale migliora il periodo libero da progressione in pazienti con risalita del PSA dopo prostatectomia in stadio pT3N0/Nx e pT2N0/NX. L'RTOG 0924 valuta invece, per tutte le fasce di rischio, se l'irradiazione dei linfonodi pelvici in aggiunta alla sola radioterapia sulla prostata in corso di deprivazione androgenica ha un impatto sulla sopravvivenza libera da malattia. Per gli stadi avanzati la radioterapia da sola appare, alla luce degli ultimi studi pubblicati, insufficiente. In questi stadi è quindi necessaria una terapia multimodale (vedi paragrafo 5.2).

Brachiterapia

Al momento vengono riportati in letteratura solo i risultati di studi monoistituzionali, con criteri di selezione dei pazienti simili, ma non identici nelle diverse serie [61,62] (**Livello di evidenza: 3**). I pazienti candidabili a questo trattamento dovrebbero avere le seguenti caratteristiche: T1b –T2a, N0, M0, PSA ≤ 10 , Gleason < 7 , volume prostatico ≤ 50 ml e senza precedenti TURP.

Mediamente, i risultati in termini di controllo del PSA a 5 anni variano fra il 63 e l'88% in pazienti trattati con brachiterapia esclusiva. Tali valori sono simili a quelli del trattamento radiante esterno, con minor frequenza di impotenza (8-14%) [62]. Questa variabilità risulta legata e subordinata allo skill professionale dell'equipe dei medici chiamata ad erogare il trattamento e alle facilities di tipo tecnico presenti in centri di alta specializzazione. Come in altre tecniche specialistiche, è dimostrato inoltre che, anche nelle singole istituzioni, esiste una curva di apprendimento, cioè un progressivo miglioramento dell'outcome dei pazienti trattati all'accrescersi della casistica. Per i pazienti a rischio intermedio e alto la brachiterapia può essere impiegata come boost dopo una radioterapia esterna. Lo scopo è quello di aumentare la dose al target. Benché questa metodica sia utilizzata fin dal 1980, sono stati pubblicati in letteratura i risultati di soli studi monoistituzionali. Solo due studi multicentrici di fase II sono stati conclusi: il RTOG 0019 e il CALGB 99809, che hanno incluso pazienti a rischio intermedio. I pazienti ricevevano terapia ormonale per pochi mesi in associazione a 45 Gy di RT esterna seguita da brachiterapia transperineale con I 125 o Pd 103, per una dose successiva di 80-100 Gy. Entrambi gli studi erano stati disegnati per valutare la fattibilità, la tossicità e l'efficacia della metodica. Le tossicità acute e tardive sono risultate basse in entrambi gli studi (tossicità tardiva di grado 2 pari al 20%, di grado 3 pari al 7%). La DFS e l'OS sono risultate dell'87% e del 96% a 6 anni per lo studio CALGB 99809, mentre il periodo libero da ricaduta biochimica a 4 anni è risultato uguale all'86% nello studio RTOG 0019 [78,79]. La brachiterapia deve pertanto essere considerata come possibile terapia esclusiva solo ogni qualvolta vengano rispettati alcuni criteri di selezione, quali: volume prostatico contenuto, stadio di malattia iniziale, basso Gleason, basso PSA. La stessa può far parte di una terapia integrata con RT esterna per il tumore prostatico a intermedio e alto rischio, al fine di aumentare la dose al target.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	I pazienti con malattia organo-confinata alla diagnosi, con speranza di vita adeguata e in assenza di controindicazioni, possono essere considerati per un trattamento radiante conformazionale 3-D/IMRT.	Positiva debole
B	La radioterapia con intensità modulata (IMRT, "Intensity Modulated Radiotherapy") è da preferirsi quando il volume di trattamento deve interessare anche le stazioni linfonodali e per dosi > 76 Gy a livello prostatico	Positiva debole
D	La brachiterapia può essere considerata come possibile terapia esclusiva del carcinoma prostatico localizzato nei pazienti a basso rischio*, purchè con volume prostatico contenuto, (<50ml) e in centri con adeguato expertise.	Positiva debole

* Per la definizione della categoria di rischio, si veda il testo

5.2 Terapia della malattia extra-prostatica

5.2.1 Premesse

Come precedentemente accennato, la "guarigione", intesa come la possibilità per i pazienti di tornare ad avere una speranza di vita identica a quella che avevano prima della diagnosi ovvero sovrapponibile a quella degli individui di pari età della popolazione generale, è un obiettivo difficilmente raggiungibile nei pazienti con malattia localmente avanzata ("extra-prostatica", T3-T4, oppure N1). Ciò non toglie che nei casi di malattia extra-prostatica vada comunque perseguito un controllo adeguato della malattia a livello locale e che l'impiego di trattamenti multimodali, e in particolare di una ormonoterapia neoadiuvante ed adiuvante alla radioterapia, possa comunque significativamente ridurre la recidività della malattia e prolungare la sopravvivenza, almeno di una parte di essi. Nella figura 2 sono rappresentate le attuali indicazioni ad una o più di queste opzioni (che verranno illustrate in maniera più dettagliata nei paragrafi seguenti) in funzione della estensione anatomica, essendo comunemente accettato che la malattia extra-prostatica rappresenti di per sé una situazione ad alto rischio.

5.2.2 Chirurgia

Come precedentemente accennato, il ruolo della prostatectomia radicale nel trattamento dei pazienti con malattia localmente avanzata, e in generale ad alto rischio alla diagnosi (cT3-4, o Gleason score >7 o PSA >20 ng/ml), è controverso, per la mancanza di dati sicuri su un positivo impatto sulla sopravvivenza [47,48,80].

Il suo utilizzo è sostanzialmente scoraggiato, sebbene manchino studi randomizzati che evidenzino la superiorità della radioterapia nei confronti della terapia chirurgica.

Inoltre, bisogna considerare che una quota non trascurabile, circa il 15%, delle neoplasie in stadio T3, risulta sovrastadiata e che anche pazienti con neoplasie in stadio patologico T3a possono comunque giovare di un trattamento chirurgico radicale [47,48] (**Livello di evidenza: 3**).

Il problema è quindi quello di selezionare pre-operatoriamente i pazienti senza coinvolgimento linfonodale o delle vescicole seminali, che potrebbero invece giovare del trattamento chirurgico (avviando invece i

restanti alle terapie elencate nei successivi paragrafi). Anche in questo caso potrebbero essere utili i nomogrammi basati, oltre che sulla stadiazione clinica secondo il TNM, sul punteggio di Gleason e sul livello basale di PSA. Ad esempio, è stato riportato che pazienti con neoplasie in stadio T3, ma con PSA iniziale inferiore a 10 ng/ml hanno una sopravvivenza libera da malattia a 5 anni maggiore del 60% [47,48]. La decisione di intervenire chirurgicamente andrebbe raggiunta quando ci sono le condizioni cliniche locali permissive (valutate con diagnostica per immagini tramite MRI) e dopo che sono state valutate le possibilità terapeutiche da un pool multidisciplinare (urologi, radiologi, oncologi medici, radioterapisti) [29].

Già è stato sottolineato che valori di PSA relativamente alti alla diagnosi implicano un rischio consistente di penetrazione della capsula prostatica (75%), infiltrazione delle vescicole seminali (25%) e di margini positivi dopo chirurgia (40%), indipendentemente dalla categoria T di partenza (fatta eccezione per i T1b diagnosticati in pazienti affetti da grossi adenomi). L'utilizzo della PR in tali casi è pertanto sostanzialmente scoraggiato, sebbene anche qui manchino studi randomizzati che evidenzino una superiorità della radioterapia nei confronti della terapia chirurgica e vada comunque ricordata la pubblicazione di casistiche isolate di pazienti avviati al trattamento chirurgico con PSA > 20 ng/ml e riportanti una sopravvivenza cancro-specifica fino al 90% e all'85%, a 10 e 15 anni di follow-up, rispettivamente [80]. Valgono pertanto, anche in questa circostanza, le considerazioni sopra riportate circa la necessità di valutare attentamente questi pazienti mediante accurate e complete indagini diagnostiche e di stadiazione e di discutere i casi all'interno di panel multidisciplinari; l'opzione chirurgica andrebbe riservata a pazienti altamente selezionati e motivati a perseguire questa alternativa terapeutica.

Ovviamente poi, nei casi selezionati sopra riportati, in cui si decida di procedere con la prostatectomia radicale, la linfadenectomia pelvica *estesa* deve essere eseguita sempre, sia nei pazienti con sospetta estensione extracapsulare, che nei pazienti in stadio T2 ma ad alto rischio, perché il rischio stimato di interessamento dei linfonodi pelvici in questi casi è del 15-40%, mentre una linfadenectomia limitata (sampling) non è indicata perché rischierebbe di sottostadiare l'N in circa il 50% dei pazienti [44].

5.2.3 Radioterapia

Al di là di casi molto selezionati (vedi 5.2.2) che possono inizialmente essere avviati ad un trattamento chirurgico con fini di radicalità (salvo poi essere sottoposti ai trattamenti adiuvanti nel caso venga confermata dall'esame istologico l'estensione extra-prostatica), esiste un consenso pressoché unanime che i pazienti con neoplasia localmente avanzata dovrebbero essere avviati a RT esterna in associazione alla endocrinoterapia (vedi trattamenti integrati: 5.2.4.1). I volumi, le dosi e le tecniche impiegate devono essere ovviamente adeguati alla estensione della malattia. Questi aspetti, unitamente a quelli di "delivery", sono già stati illustrati dettagliatamente nel paragrafo 5.1.3.2.

5.2.4 Trattamenti integrati

5.2.4.1 Radioterapia ed endocrinoterapia

Due tipologie di studi hanno preso in considerazione la possibilità di avviare ad un trattamento combinato, di tipo radiante e ormonale, i pazienti con malattia localmente avanzata/ extra-prostatica (cT3-cT4/ cN1), dimostrando in entrambi i casi in modo chiaro la superiorità del trattamento combinato nei confronti della sola radioterapia o della sola terapia endocrina, rispettivamente.

Per quanto riguarda i primi, uno studio condotto dall'EORTC ha dimostrato che in pazienti con malattia localmente avanzata (cT3-cT4, N0) trattati con radioterapia definitiva, l'impiego concomitante di goserelin, protratto per 3 anni, è in grado di migliorare sia il controllo locale che la sopravvivenza globale [81] (**Livello di evidenza: 1++**). Analogamente, lo studio del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG, Protocol 85-31) ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di controllo locale e di sopravvivenza libera da progressione in pazienti con malattia localmente avanzata (incluso N1) trattati con goserelin (indefinitamente o fino a progressione di malattia) a partire dall'ultima settimana di terapia radiante, benché un significativo miglioramento della sopravvivenza globale fosse evidente solo nel sottogruppo dei pazienti con neoplasia

scarsamente differenziata (Gleason > 7) e non sottoposti anche a prostatectomia radicale [82] (**Livello di evidenza: 1+**). Peraltro è stata anche evidenziata un'associazione significativa tra durata della terapia androgeno-deprivativa e sopravvivenza globale, con risultati migliori in termini di outcome per il trattamento ormonale a lungo termine [82].

In generale è dunque ragionevole considerare un trattamento adiuvante con LH-RH analoghi, della durata superiore ai 2 anni, nei pazienti con neoplasie T3-T4/N1 e comunque a prognosi più sfavorevole candidati a RT definitiva [per quanto riguarda le dosi e i volumi del trattamento radiante si veda il paragrafo 5.1.3.2].

Per quanto riguarda l'impiego della terapia ormonale neoadiuvante prima della radioterapia, in alcuni studi – fra cui alcuni disegnati e condotti dall'RTOG – ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e una riduzione del tasso di recidive [82-84].

I risultati dello studio RTOG 8610 mostrano una sopravvivenza globale a 10 anni pari al 43% nei pazienti sottoposti a terapia ormonale nei 2 mesi precedenti all'inizio della radioterapia esterna, e proseguita poi in concomitanza al trattamento radiante stesso, contro il 34% nel gruppo di soggetti sottoposti a sola radioterapia, con una mediana di sopravvivenza pari a 8.7 anni, contro 7.3 anni, rispettivamente; tuttavia tali differenze non sono statisticamente significative ($P = .12$); si è inoltre evidenziata una differenza statisticamente significativa a favore dei pazienti sottoposti a terapia endocrina neoadiuvante nella mortalità cancro-correlata (23% vs 36%, $P = .01$), nell'insorgenza di metastasi a distanza (35% vs 47%, $P = .006$), nella DFS (11% vs 3%, $P = .0001$) e nella ripresa biochimica (65% vs 80%; $P = .0001$), mentre non sono state registrate differenze nel rischio di eventi cardiaci [85,86] (**Livello di evidenza: 1+**).

Solamente nel trial RTOG 92-02 un aumento della sopravvivenza globale statisticamente significativo è stato riportato nel sottogruppo di pazienti con Gleason >7 [84] (**Livello di evidenza: 1+**). Nei pazienti con “grosso volume” prostatico candidati alla radioterapia, tuttavia, il trattamento neoadiuvante si è dimostrato in grado di ridurre la tossicità della terapia radiante, grazie alla riduzione del volume prostatico da irradiare.

Il trattamento ormonale neoadiuvante prima della radioterapia definitiva può pertanto essere proposto, specie nei pazienti cT2-T3 grosso volume.

Nella gestione delle neoplasie localmente avanzate, inoltre, l'utilità di un approccio combinato radioterapico (mirato al controllo locale della malattia) e ormonoterapico (funzionale al suo controllo sistemico), dapprima solo parzialmente traslabile dai risultati degli studi di endocrinoterapia adiuvante dopo RT sopra citati, è stata recentemente confermata dai risultati di altri studi, che hanno confrontato, in questo preciso subset di pazienti, la terapia ormonale da sola o in associazione al trattamento radiante.

Già nel 2009 infatti Widmark et coll. hanno riportato i risultati di uno studio condotto su 875 pazienti, di cui il 78% in stadio clinico T3, PSA <70 ng/ml (nell'80% dei casi <30 ng/ml), N0, M0, randomizzati a ricevere trattamento ormonale con Blocco Androgenico Totale per tre mesi e successiva prosecuzione con sola flutamide (250 mg 3 volte al giorno) fino a progressione, oppure lo stesso tipo di trattamento endocrino ma in associazione a RT (dose totale ≥ 70 Gy, eseguita al termine dei 3 mesi di BAT) [87].

I dati riportati evidenziano un vantaggio statisticamente significativo a favore del trattamento multimodale: la mortalità cancro-specifica a 10 anni di follow-up (end-point primario dello studio) è risultata del 23.9% nel braccio di trattamento con OT esclusiva e dell'11.9% nel braccio di trattamento combinato (riduzione del rischio assoluto del 12%, rischio relativo 0.44, $p < 0.001$); la mortalità globale è risultata del 39.4% e 29.6% rispettivamente (riduzione del rischio assoluto del 9.8%, rischio relativo 0.68, $p = 0.004$), il tutto a fronte di una tossicità accettabile [87] (**Livello di evidenza: 1+**).

Ulteriore conferma della superiorità del trattamento integrato radio-ormonoterapico nella gestione della malattia localmente avanzata, è giunta dai risultati di altri due studi, uno francese ed uno canadese, sostanzialmente simili nel disegno, seppur con minime ma importanti differenze, che hanno valutato l'impatto del trattamento radiante in associazione alla deprivazione androgenica nei confronti della sola terapia androgeno-deprivativa [88,89].

Nel primo dei due studi, Mottet et coll. hanno arruolato 263 pazienti, in stadio clinico T3/4 N0, M0, randomizzati a trattamento con LH-RH analogo per 3 anni o allo stesso tipo di endocrinoterapia preceduta da RT: è stato dimostrato che l'aggiunta del trattamento radiante locale alla deprivazione androgenica, comporti un vantaggio significativo in termini di riduzione del rischio di progressione, biochimica e clinica (ad un follow-up mediano di 67 mesi, la PFS a 5 anni è risultata del 60,9% nel gruppo di terapia combinata, verso

l'8,5% nel gruppo che ha ricevuto sola ADT - RR: 5.9 [4.19; 8.42]; $p < 0,001$); non differenze statisticamente significative in termini di OS [88] (**Livello di evidenza: 1+**).

Lo studio intergruppo canadese ha invece arruolato 1205 pazienti, con malattia localmente avanzata (T3/4) o ad elevato rischio di sconfinamento extracapsulare (T2 e PSA >40 ng/ml, qualsiasi Gleason, oppure T2 e PSA >20 ng/ml e Gleason score ≥ 8), randomizzati a trattamento ormonale con LH-RH analogo fino a progressione o allo stesso preceduto da RT: ad un follow up medio di 6 anni, è stato evidenziato un aumento significativo della sopravvivenza globale (OS del 74% nel braccio combinato, 66% nel braccio con sola OT, hazard ratio [HR] 0.77, 95% CI 0.61-0.98, $p=0.033$) e un sostanziale beneficio di sopravvivenza specifica per malattia (DSS del 90% e 79%, rispettivamente, HR 0.57 - 95% CI 0.41-0.81, $p=0.001$) per l'approccio terapeutico combinato (ADT + RT) nei confronti della sola terapia ormonale, senza aumento significativo della tossicità [89] (**Livello di evidenza: 1++**).

Sempre a supporto dell'utilità di un trattamento combinato (RT + terapia endocrina, ma in questo caso con bicalutamide, 150 mg/die) nel trattamento della malattia localmente avanzata (T3-T4, N0 o N1; oppure N1, qualsiasi T), sono infine i risultati provenienti dall' "*Early Prostate Cancer programme*", nel quale un totale di più di 8000 pazienti, con malattia localizzata (T1-T2) o localmente avanzata (secondo la definizione sopra riportata), sono stati arruolati in tre studi complementari, in doppio cieco, con randomizzazione fra la terapia standard locale più adeguata (chirurgia, RT o vigile attesa) e il placebo vs gli stessi approcci in associazione alla bicalutamide [90] (**Livello di evidenza: 1+**). Ad un follow-up mediano di 9.7 anni, nel sottogruppo di pazienti con malattia localmente avanzata, l'aggiunta di bicalutamide ha dimostrato di apportare un vantaggio statisticamente significativo in termini di PFS, end-point primario dello studio. Inoltre, ad un'analisi per sottogruppi pre-pianificata, nei pazienti con malattia localmente avanzata ed avviati a trattamento locale con RT, il beneficio è stato osservato anche in termini di OS, altro end-point primario dello studio. Peraltro nessun vantaggio è stato invece riportato, in termini di PFS e OS, dall'aggiunta di bicalutamide nella malattia localizzata.

Dai risultati di questi studi sembra dunque definirsi una sostanziale inadeguatezza dell'approccio ormonale esclusivo nella malattia localmente avanzata, evidenziandosi invece l'importanza di associare al controllo sistemico di malattia anche un adeguato controllo locale e, conseguentemente, la superiorità del trattamento multimodale.

5.2.4.2 Chirurgia radicale ed endocrinoterapia

Per quanto riguarda l'impiego della terapia ormonale in fase neoadiuvante, ovvero prima della prostatectomia radicale, gli studi randomizzati finora condotti sono stati in grado di dimostrare esclusivamente una riduzione dell'incidenza di margini positivi, ma non un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione o globale, per cui allo stato attuale delle conoscenze non può essere fornita alcuna raccomandazione circa l'impiego di una terapia neoadiuvante prima della chirurgia radicale [91] (**Livello di evidenza: 1+**).

Per quanto riguarda invece l'uso della castrazione dopo chirurgia, lo studio di Granfors, condotto in pazienti sottoposti a linfoadenectomia e quindi randomizzati a ricevere radioterapia definitiva o trattamento combinato con radioterapia e castrazione chirurgica, ha dimostrato un vantaggio significativo per la combinazione nei pazienti con metastasi linfonodali, sia in termini di sopravvivenza libera da malattia che in termini di sopravvivenza globale [92] (**Livello di evidenza: 1+**). Analoghi risultati sono emersi dallo studio randomizzato di Messing, che, ancorchè in un numero ristretto di pazienti, ha dimostrato come dopo prostatectomia radicale con linfoadenectomia pelvica, il trattamento ormonale immediato con castrazione medica (goserelin) o chirurgica sia in grado di migliorare significativamente sia la sopravvivenza libera da malattia che la sopravvivenza globale in pazienti con metastasi linfonodali. Tale vantaggio è confermato anche nella pubblicazione dell'aggiornamento dei dati a quasi 12 anni di follow up [93] (**Livello di evidenza: 1+**).

Alla luce di questi risultati, è legittimo considerare il trattamento adiuvante con castrazione farmacologica in tutti i pazienti con linfonodi positivi dopo prostatectomia radicale.

Dall'analisi per sottogruppi del già citato “*Early Prostate Cancer programme*” (5.2.4.2) non sembra invece evidenziarsi un beneficio sostanziale dall'aggiunta di bicalutamide (150 mg/die) alla chirurgia (vs placebo) nel sottogruppo di pazienti con malattia localizzata, in termini di PFS e OS, mentre è evidente un vantaggio in PFS, ma non in OS, nel sottogruppo di pazienti con malattia localmente avanzata (T3-T4, N0 o N1; oppure N1, qualsiasi T) [90] (**Livello di evidenza: 1+**).

5.2.4.3 Radioterapia esterna adiuvante dopo chirurgia radicale

Indipendentemente dallo stadio di partenza, una percentuale non trascurabile di pazienti sottoposti a PR mostra, all'esame istologico definitivo, caratteristiche prognostiche sfavorevoli e comunque indicatori potenziali di non effettiva radicalità della chirurgia.

Tra questi rivestono maggiore importanza: a) la penetrazione capsulare, purchè completa ed estesa, b) la infiltrazione delle vescicole seminali, c) la positività dei margini chirurgici. In questi pazienti, allorquando si possa comunque escludere con ragionevolezza la persistenza di malattia a livello biochimico e la presenza di metastasi pelviche o a distanza clinicamente evidenti, è tuttora in discussione quale sia il ruolo di una terapia radiante della loggia prostatica, +/- pelvi, ed in particolare quali benefici si possano ottenere dall'uso adiuvante della terapia radiante.

I risultati dello studio randomizzato EORTC 22911 pubblicati nel 2005 hanno dimostrato, negli stadi pT3a e pT3b o nei pazienti con margini positivi, un vantaggio statisticamente significativo in termini di progression free survival biochimica e clinica a favore del trattamento radioterapico immediato adiuvante (74% vs 52% e 85% vs 75% a 5 anni, rispettivamente) [94] (**Livello di evidenza: 1+**). Successivamente, la revisione centralizzata degli esami istologici ha sottolineato l'importanza dei margini positivi come fattore prognostico per la valutazione della radioterapia adiuvante [95]. Il margine positivo è particolarmente sfavorevole se è diffuso (> 10 mm, ≥ 3 siti interessati) e associato a mancato azzeramento dei valori di PSA postoperatorio.

Il ruolo della radioterapia adiuvante è stato confermato anche dallo studio randomizzato del Southwest Oncology Group e dallo studio ARO 96-02/ AP09/95 [96,97] (**Livello di evidenza: 1+**). I dati dello studio SWOG riportano, per il gruppo di pazienti sottoposti a radioterapia, un periodo libero da ricaduta biochimica a 5 anni del 72% vs 43% per i pazienti in osservazione. La tossicità riportata in questo ultimo studio era più frequente nel gruppo irradiato rispetto ai pazienti avviati a osservazione: 23.8% vs 11.9%. I risultati dell'ARO 96-02 confermano i risultati degli studi precedenti con valori di PFS pari al 72% vs 54% per i pazienti non sottoposti a radioterapia adiuvante. Entrambi gli studi non dimostrano un miglioramento della sopravvivenza globale e del periodo senza metastasi. Nello studio EORTC la tossicità di Grado 2 o superiore è risultata più frequente nei pazienti trattati con radioterapia postoperatoria, ma gli effetti collaterali gravi (Grado 3 ed oltre) sono stati rari in entrambi i gruppi (2.6 % e 4.6 %). Lo studio SWOG riporta una tossicità genitourinaria pari al 17,8% ed incontinenza nel 6,3%, rispetto al 9,5 % e 2,9% nel gruppo di controllo. La tossicità rettale è stata osservata solo nel 3,3 % dei pazienti.

Una review della Cochrane Library riporta i dati sulla sopravvivenza e sulla mortalità cancro specifica dopo un più lungo follow-up di questi studi randomizzati [98]. Le conclusioni indicano che, a 10 anni, la radioterapia adiuvante migliora la sopravvivenza (risk difference -0.11 95% CI -0.2 a -0.02 $p=0.02$) e riduce il rischio di metastasi (-0.11 95% CI -0.2 a -0.01 $p=0.03$), ma aumenta il rischio di stenosi uretrale e incontinenza [98]. I risultati a 10,6 anni dello studio EORTC 22911 confermano il vantaggio in progressione biochimica dopo RT adiuvante rispetto a osservazione (61,8% vs 39,4 %). Nessuna differenza nella OS e nel tempo libero da ricaduta clinica. Questo ultimo dato con il più lungo follow-up mantiene un trend positivo dopo RT, senza raggiungere la significatività statistica [99]. Non esistono invece studi randomizzati sulla dose escalation in adiuvante, mentre dati clinici suggeriscono che 65 Gy è la dose minima somministrata.

Si può concludere che l'irradiazione della loggia prostatica a scopo adiuvante è raccomandata nei pazienti con stadio patologico pT3pN0M0 e/o con margini positivi.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Pazienti altamente selezionati e motivati a perseguire tale opzione terapeutica, con malattia extra-prostatica limitata (cT3a) alla diagnosi e speranza di vita adeguata, in assenza di controindicazioni e altri fattori di rischio (PSA <20 ng/ml, Gleason score <8), possono essere considerati per un intervento di prostatectomia radicale	Positiva debole
A	I pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 – cT4 e/o cN1) devono essere considerati per un trattamento integrato radio-ormonoterapico.	Positiva forte
B	I pazienti candidati all'intervento di prostatectomia radicale non dovrebbero essere sottoposti ad un trattamento endocrino di tipo neoadiuvante.	Negativa debole
B	Il trattamento adiuvante con LH-RH analoghi, della durata di 2-3 anni, dovrebbe essere considerato nei pazienti con linfonodi positivi dopo prostatectomia radicale.	Positiva debole
B	L'irradiazione della loggia prostatica a scopo adiuvante dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con stadio patologico pT3pN0M0 e/o con margini positivi	Positiva debole

5.3 Terapia della malattia recidiva dopo i trattamenti locali

In questo paragrafo si farà espressamente riferimento alla sola ricaduta biochimica e alla ricaduta locale, teoricamente passibili di approcci terapeutici con intento radicale, rinviando al paragrafo successivo la trattazione della malattia metastatica. Entrambe queste condizioni verranno poi analizzate in funzione dell'approccio terapeutico locale iniziale, che ovviamente condiziona le opzioni terapeutiche disponibili alla comparsa della recidiva. Nella figura 3 sono rappresentate le attuali indicazioni alle opzioni terapeutiche disponibili (che verranno illustrate in maniera più dettagliata nei paragrafi seguenti).

5.3.1 Recidiva biochimica esclusiva (recidiva clinicamente non evidenziabile)

Un problema sempre più frequente è rappresentato dai pazienti che, dopo terapia locoregionale, presentino esclusivamente una progressione biochimica. Gli aspetti più importanti e più controversi nel definire i valori di PSA indicativi di una ricaduta biochimica saranno esaminati nel capitolo del testo dedicato al follow-up (si veda al riguardo 6.1 e 6.2). In breve, però, pare giusto ricordare che i pazienti sottoposti a prostatectomia radicale dovrebbero raggiungere un azzeramento del PSA dopo circa 6 settimane dall'intervento e che la definizione di recidiva biochimica più comunemente accettata prevede, come cut-off, il valore di 0.2 ng/mL e almeno due determinazioni successive con valori in incremento [100].

Per i pazienti radiotrattati, la definizione è più controversa: secondo ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) la recidiva biochimica corrisponde al valore intermedio fra il nadir del PSA e il primo di tre aumenti consecutivi del marcatore. Sebbene anche altre autorevoli associazioni (es. AUA, American Urology Association) abbiano adottato tale definizione, è ampiamente riconosciuto che essa abbia in realtà diversi limiti, quali ad esempio il mancato "utilizzo" del livello di PSA al nadir come elemento critico e l'obbligo, di fatto, di retrodatare il tempo della recidiva biochimica al tempo del primo dei rilevamenti, senza contare l'indaginosità delle tre ripetizioni seriali del PSA, che devono essere tutte in

incremento per soddisfare la definizione [100]. Una definizione alternativa (detta “di Phoenix”) prevede che il valore del PSA indicativo di recidiva biochimica sia ogni valore oltre i 2 ng/ml rispetto al nadir postradioterapia [101]. Tale criterio, già adottato da altre autorevoli società scientifiche, quali ad esempio EAU (European Urology Association), oltre ad una maggiore semplicità ed immediatezza nel calcolo, ha mostrato una maggiore precisione rispetto a quello ASTRO nel predire i fallimenti clinici e, pertanto, è considerato come il criterio più valido per “identificare” la recidiva biochimica [29]. Dopo la diagnosi di recidiva biochimica, per stabilire se si possa ragionevolmente escludere che l’incremento del PSA sia indicativo di una recidiva a livello sistemico, grande importanza viene riposta nei seguenti parametri: il tempo intercorso tra la risalita del PSA e il trattamento locoregionale; la PSA velocity e/o il PSA doubling time (DT); lo stadio patologico alla diagnosi e il Gleason score [100,102]. Si ritiene, infatti, che i pazienti con un tempo a risalita del PSA inferiore a 1 anno, quelli comunque con un DT < 10 mesi, quelli con malattia extra-prostatica già alla diagnosi e quelli con Gleason score >7, siano più probabilmente affetti da una ricaduta a livello sistemico e pertanto non siano candidabili a trattamenti di tipo locale. In ogni caso, tutti i pazienti in questa condizione dovrebbero essere sottoposti a scrupolosa rivalutazione dello stato di malattia alla ricerca di eventuali localizzazioni secondarie: oltre alle tecniche tradizionali (TC, MRI, scintigrafia ossea), la cui probabilità di “successo” nel localizzare la malattia sarà funzione anche del livello attuale del PSA, va sottolineata la crescente importanza della PET con colina (C^{11}) nella ristadiatione dei pazienti con ricaduta biochimica di malattia, purché i livelli di PSA siano $\geq 1,5$ ng/ml [103], e il più dibattuto ruolo della rebiopsia prostatica (dopo RT a intento radicale) ovvero delle biopsie perianastomotiche (dopo chirurgia), tanto più in assenza di un dato strumentale. Come già detto, l’approccio terapeutico, in assenza di evidenza di localizzazioni certe di malattia, ovviamente cambierà in funzione del trattamento locale precedente e per questo verrà di seguito trattato separatamente.

5.3.1.1 Terapia dopo prostatectomia radicale

Il 15-40% dei pazienti inizialmente avviati a chirurgia, a 5 anni, presenta una ricaduta biochimica e un terzo di loro svilupperà metastasi a distanza. Il tempo mediano alla comparsa delle lesioni secondarie dopo la risalita del PSA è di 8 anni [104].

La radioterapia “di salvataggio” è una opzione terapeutica in presenza di risalita (o persistenza) del PSA. Una review ha studiato l’importanza dei valori di PSA prima della RT di salvataggio. Gli autori riportano che per ogni incremento di 0.1 ng/ml di PSA pre-RT, si ha una perdita del 2,6% nel periodo libero da ricaduta [105].

Non esistono studi randomizzati che dimostrino una migliore sopravvivenza dopo il trattamento radiante. I risultati di studi retrospettivi riportano un significativo vantaggio sul controllo della malattia. Un’analisi retrospettiva è stata condotta su 635 pazienti in ricaduta biochimica e/o ricaduta clinica dai ricercatori del J.Hopkins Hospital (397 pazienti non ricevevano nessuna terapia, 178 erano avviati a radioterapia e 78 a radioterapia ± ormonoterapia). Dopo un follow-up mediano di 6 anni dalla ricaduta e 9 dalla prostatectomia i pazienti sottoposti a radioterapia esclusiva presentavano un aumento significativo della sopravvivenza cancro specifica rispetto ai pazienti non avviati a terapia di salvataggio (HR 0.32, 95% CI 0.19-0.54 $p < 0.001$) [106] (**Livello di evidenza: 3**). Tuttavia rimane difficile individuare i pazienti che possono essere trattati con radioterapia da sola, piuttosto che essere avviati a terapia combinata (RT e terapia ormonale), se non a sola terapia ormonale, visto che nella storia naturale di questi pazienti vi è la possibilità di metastatizzazione a distanza. Il valore del Gleason ≥ 8 , la malattia ad alto rischio alla diagnosi, la presenza di margini chirurgici positivi, un PSA doubling time <10 mesi, valori di PSA > 2 ng/ml, sono fattori fortemente predittivi di possibile recidiva a livello sistemico e dovrebbero essere attentamente presi in considerazione al momento della programmazione terapeutica, onde non incorrere nel rischio di sovra-trattare localmente quei pazienti in realtà già affetti da una malattia sistemica [104].

Alla luce dei dati pubblicati, si ritiene che la radioterapia di salvataggio esclusiva, dopo prostatectomia, per risalita del PSA, sia consigliabile per pazienti con fattori prognostici favorevoli: PSA < 10 ng/ml pre chirurgia, doubling time >10 mesi, Gleason ≤ 7 , e valori di PSA prima di iniziare il trattamento radioterapico <0.5/1 ng/ml.

Altro aspetto non ancora risolto è invece relativo alla *dose escalation* in questa tipologia di trattamento radiante. Alcuni studi retrospettivi evidenziano che dosi maggiori di 70.2 Gy aumentano il controllo locale [107,108]. In attesa di studi randomizzati è consigliabile una dose non inferiore a 66 Gy (con eventuale sovradosaggio in presenza di ricaduta clinica).

In presenza di fattori prognostici sfavorevoli, va ricordato che parte di questi pazienti è destinata a sviluppare metastasi a distanza, per cui il trattamento di scelta può essere la sola terapia endocrina, anche se il tempo necessario per la comparsa delle metastasi stesse (e/o di sintomi disturbanti) può essere anche di molti anni, per cui in questi casi il *timing* del trattamento endocrino rimane argomento dibattuto. Del resto, in assenza di studi prospettici fra un trattamento endocrino immediato o differito, alcuni studi retrospettivi dimostrano che il trattamento ormonale immediato è quantomeno in grado di prolungare il tempo alla comparsa delle metastasi [109-111] (**Livello di evidenza: 3**). Pertanto, è accettabile valutare in pazienti con sola recidiva biochimica e fattori prognostici sfavorevoli una ormonoterapia sistemica, considerando che parte di questi pazienti rifiuta un atteggiamento di tipo attendistico, peraltro proponibile in talune situazioni (ad esempio pazienti non idonei o che rifiutino il trattamento radiante di salvataggio, pazienti in cui sia consigliabile differire l'inizio della terapia endocrina) [29].

5.3.1.2 Terapia dopo radioterapia a intento radicale

Come accennato sopra, per i pazienti radiotrattati, la definizione stessa di recidiva biochimica è più controversa [100] e questo ha contribuito, almeno in parte, alla frammentazione dei dati disponibili circa i possibili approcci terapeutici, con studi di tipo non controllato riguardanti casistiche per lo più limitate. Da qui la difficoltà a tracciare un percorso terapeutico ragionato e basato sull'evidenza. In via del tutto teorica, anche secondo quanto riportato da autorevoli Linee Guida internazionali sull'argomento, i pazienti affetti da questa condizione potrebbero essere distinti in due categorie [29,45]: 1) quelli non candidabili a un eventuale nuovo approccio locale, perché a rischio elevato di recidiva extraprostatica (stadio clinico iniziale T3 o T4, o N1, o PSA al momento della ricaduta >10 ng/ml) ovvero per aspettativa di vita limitata, che possono essere avviati a sola osservazione ovvero a ormonoterapia sistemica (valgono le stesse considerazioni riportate nel paragrafo precedente, in riferimento ai pazienti con fattori prognostici sfavorevoli); 2) quelli teoricamente candidabili a nuovo trattamento locale (stadio clinico iniziale T1-2, cN0, PSA <10 ng/ml, aspettativa di vita adeguata), i quali, se confermata l'assenza di metastasi a distanza, potrebbero essere passibili di approfondimento diagnostico mediante re-biopsie prostatiche sotto guida ecografica; il ruolo delle biopsie è comunque dibattuto, in quanto difficilmente determinanti nella scelta definitiva del trattamento. Infatti, da un punto di vista prettamente teorico i pazienti con biopsie positive potrebbero essere avviati ad un approccio locale (prostatectomia di salvataggio, brachiterapia, HIFU, crioterapia), privilegiando una condotta attendistica o l'avvio della terapia endocrina per quelli con biopsie negative. In realtà più del 90% di questi pazienti viene in realtà avviato a sola terapia endocrina, scelta comunque ragionevole, anche in funzione dei rischi non trascurabili correlati alle procedure sopra menzionate, della limitata esperienza clinica accumulata nei diversi centri e, conseguentemente, della limitata numerosità delle casistiche ad oggi trattate e della mancanza di un adeguato follow-up [112] (**Livello di evidenza: 4**). Ancor di più in questi casi dovrà pertanto essere valutato con attenzione il rapporto fra costi e benefici del trattamento proposto, senza trascurare la possibilità di una iniziale condotta di tipo attendistico.

5.3.2 Malattia recidiva clinicamente evidenziabile

Come già accennato nel paragrafo inerente le indicazioni alla radioterapia di salvataggio nel caso della sola presenza di malattia biochimica, i pazienti che mostrino una ricaduta clinicamente evidenziabile solo a livello locale e/o pelvico dopo chirurgia radicale possono beneficiare di un trattamento radioterapico della recidiva, focale o esteso alla loggia prostatica e/o alla pelvi [100]. Ovviamente, dal punto di vista delle dosi e dei volumi, dovrà essere valutata l'opportunità di un eventuale *boost* sulla malattia clinicamente evidente. Del resto, come già sottolineato in precedenza, vale anche in questo caso il principio che l'efficacia

terapeutica della RT di salvataggio è maggiore se il trattamento è eseguito a valori di PSA < 1 ng/ml, e ancor più a valori di PSA < 0.5 ng/ml, e che, in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (si veda sopra), debba esser presa in considerazione l'opportunità di utilizzare la terapia endocrina, esclusiva o associata al trattamento radiante. Naturalmente in tali circostanze, laddove determinante nella pianificazione terapeutica, dovrà essere presa in considerazione l'opportunità di procedere con la caratterizzazione istologica preliminare dei reperti clinici. Ad oggi, invece, a fronte di alcune limitate serie di casi avviati a procedure chirurgiche o radioterapiche in presenza di recidiva clinica di malattia, non esistono evidenze sufficienti per suggerire l'opportunità di sottoporre a trattamento locale (chirurgico o radiante) i pazienti affetti da recidiva linfonodale di malattia, ancorchè limitata ai linfonodi della piccola pelvi, che dovrebbero quindi essere avviati, almeno in prima istanza, a terapia endocrina [113,114] **(Livello di evidenza: 3)**.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	La radioterapia di salvataggio, dopo prostatectomia, è proponibile (a dosi non inferiori a 66 Gy) per i pazienti con recidiva biochimica o recidiva clinicamente evidenziabile esclusivamente a livello della loggia prostatica e fattori prognostici favorevoli: PSA < 10 ng/ml pre chirurgia, PSA doubling time >10 mesi, Gleason ≤7, e valori di PSA prima di iniziare il trattamento radioterapico <1 ng/ml.	Positiva debole
D	I pazienti che, dopo prostatectomia radicale, mostrino una ricaduta a livello biochimico o limitata alla loggia prostatica e fattori prognostici sfavorevoli (PSA preoperatorio >10 ng/ml, Gleason > 7, PSA doubling time < 10 mesi) dovrebbero essere avviati a terapia ormonale.	Positiva debole
D	I pazienti che mostrino una progressione a livello biochimico dopo radioterapia esterna radicale dovrebbero essere avviati a terapia ormonale*.	Positiva debole

**In pazienti selezionati, non idonei a iniziare un trattamento endocrino, potrebbe essere preso in considerazione un approccio di tipo locale (chirurgia di salvataggio, crioterapia, HIFU, brachiterapia), ma in questo senso le evidenze scientifiche sono ancora scarse e derivanti da casistiche limitate.*

5.4 Terapia della malattia metastatica (M1)

In accordo con la più recente versione del sistema TNM, nell'ambito della categoria M1 vanno considerati anche i pazienti con interessamento linfonodale iuxta-regionale (iliaci comuni, paraaortici), il cui decorso clinico, a differenza di quanto ritenuto in passato, è oggi considerato comparabile a quello dei pazienti con malattia disseminata. In linea di principio, questi pazienti (M1a) dovrebbero essere trattati come gli altri pazienti metastatici ovvero avviati a terapia endocrina secondo le modalità previste nei successivi paragrafi. Tuttavia, pur in assenza di studi prospettici e tantomeno controllati, analisi retrospettive indicano che in casi molto selezionati, che abbiano risposto in maniera adeguata alla terapia endocrina di prima linea, possa essere utilizzata la RT esterna, eventualmente con “boost” sulle sedi di malattia, in analogia a quanto avviene per i tumori extra-prostatici cN1 [115]. Per quanto riguarda i pazienti con malattia metastatica, affetti in maniera prevalente, almeno all'esordio, da metastasi ossee, le finalità del trattamento sono già state riportate in precedenza nei principi generali di terapia (pag. 33) e sono comunque essenzialmente di natura palliativa, anche se attualmente sono disponibili nuove risorse terapeutiche in grado di prolungare in maniera significativa la speranza di vita di questi pazienti, sia nella fase di ormono-sensibilità che in quella di resistenza alla castrazione. Anche in questo caso la scelta dei trattamenti, la loro sequenza e l'eventuale associazione a terapie “bone-targeted”, alla radioterapia palliativa delle metastasi osse e, più in generale, alle terapie di supporto, deve tenere conto dell'età del paziente, delle sue co-morbidità, della presenza o meno di

sintomi disturbanti, del quadro clinico complessivo, nonché delle attese del paziente e dei suoi familiari. Tutte queste considerazioni devono sempre più portare alla formulazione di piani di trattamento personalizzati, alla luce di una attenta valutazione dei costi/benefici. Nelle figure 4 e 5 sono rappresentate le attuali indicazioni alle opzioni terapeutiche disponibili (che verranno illustrate in maniera più dettagliata nei paragrafi seguenti), suddivise in base allo stato di ormono-responsività o, rispettivamente, di ormono-resistenza della malattia.

5.4.1 Terapia della malattia ormonosensibile (“hormone-sensitive/dependent”)

5.4.1.1 Deprivazione androgenica

In virtù dell’elevata ormonodipendenza del carcinoma della prostata, la riduzione dei livelli circolanti di testosterone (deprivazione androgenica), ottenibile mediante differenti manipolazioni ormonali, rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica, e trova spazio anche nel trattamento di quei pazienti con malattia più limitata non candidabili a trattamento locale esclusivo con intento curativo.

L’orchiectomia bilaterale (che riduce permanentemente i livelli circolanti di testosterone a meno di 50 ng/dl), rappresenta il metodo più rapido ed economico per conseguire tale obiettivo [116-117].

Il testosterone circolante può essere tuttavia mantenuto a livelli minimi anche attraverso l’uso di farmaci in grado di ottenere, con differenti meccanismi d’azione, una castrazione farmacologica: gli analoghi agonisti dell’LH-RH e gli antagonisti dell’LH-RH si sono dimostrati ugualmente efficaci a questo riguardo [117-124]. La castrazione ottenibile con questi farmaci è, almeno in parte, reversibile. L’impiego di estrogeni (diethylstilbestrol, DES), specie se a dosi elevate (5 mg/dl), in quanto gravato da importanti effetti collaterali di tipo cardiovascolare e tromboembolico, è stato progressivamente limitato nel tempo. Allo stato attuale non vi è spazio per l’impiego degli estrogeni come ormonoterapia di prima linea delle neoplasie prostatiche avanzate [125].

La deprivazione androgenica (ADT), comunque ottenuta, è un trattamento in genere ben tollerato, ma non scevro da effetti collaterali (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, fatigue, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale del paziente e sulla sua qualità di vita [126].

Oltre a questi effetti collaterali, i più noti e da tempo studiati, negli ultimi anni è cresciuta l’attenzione della comunità medica nei confronti della cosiddetta “sindrome metabolica”, correlata all’ADT e contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica. E’ facile intuire come tale sindrome si associ ad un aumentato rischio cardiovascolare [malattia coronarica (16%), infarto del miocardio (11%), morte cardiaca improvvisa (16%)] e a sviluppo di diabete mellito di tipo II (44%). I risultati degli studi condotti in merito alla correlazione tra l’ipogonadismo fisiologico età-dipendente e l’insorgenza di sindrome metabolica hanno, di fatto, aperto la strada a più recenti studi prospettici che hanno valutato l’insorgenza di insulino-resistenza e aterosclerosi nei pazienti affetti da cancro alla prostata e sottoposti ad ADT, evidenziando uno stretto rapporto tra ADT, incrementati livelli di glicemia, insulinemia e obesità di tipo centrale. La presenza di sindrome metabolica è stata stimata essere presente in più del 50% dei pazienti con carcinoma della prostata sottoposti ad ADT, già dopo un solo anno di trattamento, per cui emerge la necessità di valutare con attenzione il rischio cardiovascolare del singolo paziente a cui il trattamento viene erogato, anche perché l’età sempre più giovane in cui tale malattia viene diagnosticata, inevitabilmente si traduce in una maggiore durata dei trattamenti, con possibili effetti collaterali a lungo termine [127-131]. La castrazione farmacologica con LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa dell’iniziale, ancorché transitorio, incremento dei livelli di testosterone che, stimolando la crescita tumorale, possono precipitare fenomeni di compressione midollare o di ostruzione delle vie urinarie, oppure determinare un peggioramento del dolore legato alla presenza di metastasi ossee (fenomeno del *flare-up*) [132]. Il flare up può essere evitato mediante il trattamento concomitante o iniziale con antiandrogeni, in grado di antagonizzare l’azione degli androgeni a livello recettoriale, neutralizzando in tal modo gli effetti proliferativi del testosterone sul tessuto prostatico neoplastico [133] (**Livello di evidenza 3**). La terapia con

antiandrogeni è di solito mantenuta per 4 settimane, anche se tale durata non è basata su evidenze cliniche poiché non esistono prove circa il miglior regime di trattamento per prevenire il fenomeno del flare-up, comunque consigliabile nel paziente sintomatico e in tutti i casi in cui una riacutizzazione clinica della malattia possa portare a gravi complicanze, anche secondo quanto estrapolabile dagli studi di confronto fra terapia con LH-RH analoghi e blocco androgenico totale (vedere oltre, 5.4.1.3)

Gli antagonisti dell'LH-RH inibiscono direttamente l'LH-RH a livello ipofisario attraverso un meccanismo di tipo competitivo e bloccano la secrezione di LH e FSH senza determinare effetti agonisti: consentono pertanto di evitare il fenomeno del flare-up. In due studi randomizzati l'antagonista Abarelix depot si è dimostrato significativamente superiore alla leuprolide o alla leuprolide in combinazione con antiandrogeni nel sopprimere il picco iniziale della testosteroneemia legato al fenomeno del flare up, nonché nel determinare una rapida riduzione del testosterone a livelli di castrazione; sono tuttavia necessari ulteriori studi per verificare se l'evitare il fenomeno del flare up si traduca in un vantaggio in termini di sopravvivenza [134,135]. Il farmaco è stato ritirato dal commercio nel 2009 negli Stati Uniti per la comparsa di gravi reazioni allergiche sistemiche, anche letali, successive alla sua somministrazione; antagonisti dell'LH-RH di seconda generazione sono già stati validati e uno di questi (Degarelix), autorizzato dall'FDA e dall'EMA, è entrato in commercio anche in Italia.

Tale approvazione è stata ottenuta grazie ai risultati di uno studio di fase III, pubblicato nel 2008, che ha dimostrato la non inferiorità del degarelix rispetto alla leuprolide nel mantenere livelli di testosterone ≤ 0.5 ng/mL per un anno di trattamento, in pazienti (N=610) candidati ad iniziare una terapia androgeno deprivativa [136] (**Livello di evidenza: 1+**). Questi risultati sono stati successivamente confermati in una seconda pubblicazione, avvenuta nel 2011, inerente i risultati della prosecuzione del trattamento oltre l'anno di terapia, con possibilità di crossover a degarelix per i pazienti inizialmente in trattamento con leuprolide [124]. Lo studio fornisce le prime evidenze a favore di una "ipotetica" superiorità del degarelix sulla leuprolide, essendo lo switch a degarelix in grado di prolungare il tempo a progressione biochimica, soprattutto nei pazienti con valori iniziali di PSA >20 ng/ml. Questi dati tuttavia non sono ancora sufficienti a generare l'ipotesi che gli analoghi antagonisti possano essere più efficaci degli agonisti, mentre è evidente qualche differenza nel profilo di tollerabilità (anche per l'elevata incidenza di effetti locali nel sito di iniezione). Mancano inoltre i risultati di studi comparativi, su larga scala, che abbiano confrontato agonisti e antagonisti relativamente ad end-point più "robusti", come la progressione radiologica di malattia ovvero la sopravvivenza globale [137]. Né le evidenze disponibili consentono di stabilire un algoritmo in grado di differenziare le indicazioni al trattamento con agonisti piuttosto che con antagonisti. E' pertanto del tutto induttivo che gli antagonisti possano essere preferiti agli agonisti quando sia necessaria una risposta più rapida e nei pazienti più a rischio di flare-up.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti M1 candidati a terapia androgeno-deprivativa, se sintomatici o comunque a rischio di flare-up, il trattamento con LH-RH agonisti deve essere preceduto da antiandrogeno puro, proseguito poi solo per le prime 4 settimane di trattamento	Positiva forte
B	In alternativa al trattamento con LH-RH agonisti, negli stessi pazienti (M1, a rischio di flare-up), può essere utilizzata la terapia con LH-RH antagonista	Positiva debole

5.4.1.2 Monoterapia con antiandrogeni

L'uso degli antiandrogeni è stato valutato anche in monoterapia. L'impiego di tali farmaci consente di preservare la funzione gonadica, prevenendo gli effetti legati alla sua soppressione, e di determinare una migliore qualità di vita, benchè si associ allo sviluppo di ginecomastia in almeno il 50% dei casi e a comparsa di mastalgia nel 10-40% dei casi [138]. I dati disponibili in letteratura in merito al confronto fra la monoterapia e la castrazione sono relativamente controversi. Una metanalisi, che ha preso in esame i risultati di diversi studi di comparazione fra gli effetti della castrazione e quelli dell'impiego di differenti antiandrogeni, steroidei (ciproterone acetato) e non steroidei (flutamide, nilutamide, bicalutamide), ha concluso, ormai alcuni anni or sono, che l'efficacia di questi ultimi, in monoterapia, è inferiore rispetto alla castrazione [117] (**Livello di evidenza: 1+**). Peraltro questa metanalisi non distingue né per stadio di malattia (o comunque gruppi di rischio), mettendo insieme sia i pazienti M0 (con malattia localmente avanzata piuttosto che con sola recidiva biochimica) che i pazienti M1 (che rappresentano la maggioranza dei pazienti arruolati nei vari studi controllati) né considera gli studi in relazione al dosaggio utilizzato, tenendo conto, per esempio, che tre degli otto studi con Bicalutamide presi in considerazione hanno utilizzato la dose utilizzata in combinazione con LH-RH analoghi (50mg/die), inappropriata quando il farmaco è utilizzato come monoterapia. Dall'analisi dei singoli studi che hanno utilizzato una dose adeguata di Bicalutamide (150 mg/die) emerge che tale farmaco in monoterapia ha prodotto, nei pazienti con malattia localmente avanzata ma senza metastasi a distanza (M0), risultati comparabili (in termini di sopravvivenza globale e di sopravvivenza libera da malattia) a quelli della castrazione o dell'impiego di LH-RH analoghi in combinazione con antiandrogeni [139-143] (**Livello di evidenza: 1+**).

Vanno peraltro ricordate le prime esperienze in questo ambito clinico anche con i "nuovi" antiandrogeni (enzalutamide, vedere oltre, 5.4.2), che, ancorchè assolutamente preliminari, e pertanto non traslabili nella pratica clinica, rafforzano l'interesse per questo tipo di approccio terapeutico [144].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	La monoterapia con Bicalutamide non dovrebbe essere utilizzata nei pazienti M1*.	Negativa debole

** Il trattamento con Bicalutamide in monoterapia può essere utilizzato nei pazienti M0 che desiderino, o in cui sia opportuno, evitare il più a lungo possibile gli effetti della castrazione (forza della raccomandazione: positiva debole)*

5.4.1.3 Blocco androgenico totale

Grazie al loro meccanismo d'azione, gli antiandrogeni sono in grado di antagonizzare, a livello tissutale, l'azione degli androgeni di origine testicolare e/o surrenalica, i cui livelli non vengono soppressi in corso di castrazione medica o chirurgica. Ciò ha costituito il razionale per l'impiego combinato degli antiandrogeni con la castrazione medica o chirurgica, così da ottenere un blocco androgenico totale (BAT) - o maximal androgen blockade (MAB) degli autori anglosassoni - in grado di ottenere virtualmente effetti superiori rispetto all'impiego della sola soppressione androgenica.

Numerosi studi hanno affrontato il problema della superiorità potenziale del BAT rispetto alla monoterapia, con risultati contraddittori [145-150]. La metanalisi del Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group, che ha preso in esame i risultati di 27 studi randomizzati di confronto tra BAT e castrazione medica o chirurgica, ha dimostrato come l'impiego del BAT determini un miglioramento della sopravvivenza globale a 5 anni variabile dal 2 al 3% (a seconda che vengano inclusi o esclusi dall'analisi gli studi con ciproterone acetato) [151] (**Livello di evidenza: 1+**).

Tale beneficio è significativo nei pazienti sottoposti al BAT mediante antiandrogeni non steroidei, mentre diventa negativo nei pazienti trattati con castrazione e ciproterone acetato, per incremento della mortalità non correlata al cancro. Questi dati sono stati confermati da una review Cochrane e le stesse conclusioni sono state raggiunte in un'altra revisione della letteratura [152,153].

Le evidenze disponibili, dunque, convergono nell'individuare un beneficio, ancorchè di entità modesta, dall'aggiunta di un antiandrogeno puro alla terapia androgeno-deprivativa.

Si veda inoltre Capitolo 8: Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti metastatici (M1), candidati inizialmente a terapia endocrina, il trattamento continuativo con un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) può essere preferibile alla sola castrazione, in assenza di controindicazioni all'uso degli antiandrogeni e se ben tollerato.	Positiva Debole

5.4.1.4 Trattamento intermittente o continuativo?

Dopo un periodo di tempo variabile dall'instaurarsi dello stato di castrazione (in media 24 mesi), le cellule tumorali acquisiscono inevitabilmente la capacità di proliferare anche in assenza dello stimolo androgenico, entrando in una fase della loro crescita caratterizzata da uno stato di androgeno-indipendenza.

Dati sperimentali e studi preclinici hanno generato l'ipotesi che la somministrazione intermittente del trattamento androgeno-deprivativo, che comporta il ripristino ciclico della funzione gonadica e, conseguentemente, dei livelli di testosterone circolante, potrebbe ritardare la selezione dei cloni androgeno-indipendenti, procrastinando, di fatto, l'insorgenza dello stato di androgeno-indipendenza e la progressione di malattia, garantendo peraltro un efficace ripristino della soppressione ormonale al momento della ripresa, ciclica, della terapia. Tutto ciò, secondo i sostenitori di tale approccio terapeutico, avrebbe dovuto tradursi in un potenziale beneficio in termini di sopravvivenza rispetto al trattamento continuativo, a fronte di una riduzione degli effetti collaterali legati alla deprivazione androgenica, che incidono in modo significativo sulla qualità di vita dei pazienti, nonché – aspetto non trascurabile – ad una riduzione dei costi [154].

Per quanto riguarda la migliore tollerabilità, i trials finora conclusi sull'ormonoterapia intermittente con DES, LH-RH analoghi o BAT hanno concordemente dimostrato la possibilità di recupero della libido e un miglioramento del senso di benessere soggettivo nei periodi di sospensione del trattamento. Questo trend è stato confermato da una revisione sistematica degli studi di fase II ad oggi condotti, che inoltre ha evidenziato nei pazienti trattati in modo intermittente percentuali di risposta del PSA e di miglioramento dei sintomi correlati alla malattia sostanzialmente sovrapponibili a quelle osservate nei pazienti trattati in maniera continuativa; peraltro la revisione sistematica di questi studi ha anche evidenziato l'estrema eterogeneità dei pazienti avviati a questo tipo di strategia e dei valori soglia di PSA utilizzati per decidere quando interrompere e riprendere il trattamento [155]. Questi studi hanno inoltre messo in luce che il "rescue" del testosterone, durante il periodo di wash out farmacologico, è frequente e relativamente rapido nel corso dei primi cicli di sospensione del trattamento, mentre tende a divenire più lento (o a non verificarsi affatto) nei cicli successivi; inoltre, che il beneficio in termini di qualità di vita, soprattutto per quanto riguarda la funzione sessuale, è evidente anch'esso maggiormente nei primi cicli di "stop and go" del trattamento; che il beneficio è funzione della durata del trattamento di induzione e del "wash-out" farmacologico, e, pertanto, dei valori soglia di PSA utilizzati, essendo d'altra parte intuitivo che i valori di PSA utilizzati per sospendere e riprendere la terapia condizionano anche la durata delle diverse fasi di

trattamento e di wash out; ultimo, ma non ultimo, dagli studi di fase II è comunque emerso che il passaggio ad uno stato di androgeno-indipendenza è evenienza rara alle prime riattivazioni della terapia androgeno-deprivativa, mentre diventa più frequente col passare del tempo. I risultati degli studi di fase II hanno fornito il razionale per testare mediante studi comparativi la validità della terapia ad intermittenza in alternativa alla terapia continuativa. Nessuno degli studi randomizzati condotti fino ad oggi ha dimostrato la superiorità dell'approccio ad intermittenza, quantomeno in termini di efficacia. Più complesso è, invece, il tema della non inferiorità del trattamento intermittente rispetto a quello continuativo, almeno in specifici sottogruppi di pazienti. Calais da Silva e coll. [156], in una popolazione (N=626) di pazienti per lo più con malattia localmente avanzata (70%M0) e preselezionati dopo iniziale risposta alla terapia androgeno-deprivativa, hanno riportato 127 progressioni di malattia nel braccio di trattamento intermittente vs 107 nel braccio di terapia continuativa (HR 0.81, 95% CI: 0.63–1.05, p=0.11). Per quanto riguarda la sopravvivenza globale, end-point secondario dello studio, non sono state riscontrate differenze tra i due bracci, con 170 decessi nel braccio con terapia intermittente e 169 decessi nel braccio con terapia continuativa (HR = 0,99, IC 95%: 0,80-1,23). E' comunque interessante notare che il maggior numero di decessi per cancro nel braccio di trattamento intermittente (106 vs 84), è stato bilanciato da un maggior numero di decessi per cause cardiovascolari nel braccio di terapia continuativa (52 vs 41). Questo studio, disegnato come studio di superiorità, suggerisce che, con la terapia ad intermittenza, è possibile ottenere risultati comparabili all'approccio tradizionale continuativo, con minori effetti collaterali e una migliore qualità di vita [156] **(Livello di evidenza: 1+)**.

Tre studi di fase III hanno più correttamente utilizzato come end-point primario la sopravvivenza globale. Il primo studio ha arruolato 383 pazienti M1: di questi, i 171 pazienti inizialmente responsivi a terapia di induzione per 6 mesi con BAT, sono stati randomizzati a proseguire con il trattamento in corso ovvero con terapia ad intermittenza [157]. Questo studio europeo non ha dimostrato differenze significative fra terapia continua e trattamento intermittente in termini di sopravvivenza globale (mediana OS: 52 vs 42 mesi, rispettivamente, p = 0,75) e di sopravvivenza libera da progressione (PFS: mediana 15,1 vs 20,7 mesi, rispettivamente, p = 0.74). Inoltre, anche se sono state osservate alcune differenze nella qualità della vita, nella maggior parte delle scale funzionali non sono risultate differenze significative tra i due gruppi. Oltre che per il disegno, questo studio è discutibile per la potenza statistica inadeguata, correlata alle dimensioni della popolazione in studio [157] **(Livello di evidenza: 1+)**. Più convincenti appaiono i risultati di due successivi studi, entrambi condotti su casistiche sufficientemente ampie. Lo studio multicentrico NCIC PR-7, condotto negli USA e in Canada, ha arruolato 1386 pazienti con aumento del PSA dopo radioterapia radicale (M0); i pazienti sono stati randomizzati a ricevere un trattamento androgeno-deprivativo continuativo (CAD, N=696) oppure lo stesso trattamento usato ad intermittenza (IAD, N=690), somministrato in cicli da 8 mesi, con periodi senza terapia determinati in base ai livelli di PSA [158]. Ad un follow-up mediano di 6,9 anni, nel gruppo IAD sono stati registrati 268 decessi, contro 256 nel gruppo di pazienti CAD, con 122 morti cancro-correlate e 134 non correlate nel braccio IAD, verso 97 morti cancro-correlate e 146 non correlate nel braccio CAD, e una mediana di sopravvivenza globale pari a 8,8 anni per i pazienti nel gruppo IAD e di 9,1 anni per quelli nel gruppo CAD (HR= 1,02, 95% CI, 0,86-1,21). Alla luce dei risultati ottenuti, anche in ragione del disegno dello studio (appunto di non inferiorità), gli autori concludono per la sostanziale non inferiorità del trattamento intermittente rispetto a quello continuativo [158] **(Livello di evidenza: 1+)**.

All'Annual Meeting dell'ASCO 2012 sono stati presentati i risultati dello studio SWOG 9346, cui nel corso del 2013 ha fatto seguito la pubblicazione in estenso [159]. In questo caso si tratta di un trial internazionale di fase III, disegnato allo scopo di dimostrare la non inferiorità del trattamento androgeno-deprivativo intermittente rispetto a quello continuativo. Sono stati arruolati 3040 pazienti affetti da malattia metastatica e livelli di PSA ≥ 5 ng/ml, sottoposti a deprivazione androgenica con goserelin e bicalutamide per 7 mesi. A seguire, il sottogruppo dei pazienti responsivi al trattamento, definito dal raggiungimento di valori di PSA < 4 ng/ml, è stato randomizzato a proseguire il trattamento androgeno-soppressivo in corso (N=759) ovvero a interromperlo per poi riprenderlo ad intermittenza (N=770) in funzione di parametri prefissati (livelli attuali di PSA > 20 ng/ml ovvero pari al valore basale per i pazienti con PSA basale < 20 ng/ml). Ad un follow-up mediano di 9,8 anni, la sopravvivenza globale è risultata inferiore nei pazienti sottoposti al trattamento intermittente, ovvero 5.1 anni vs 5.8 anni; tale differenza si traduce in un aumento del 10% del rischio relativo di mortalità nel gruppo sottoposto alla terapia androgeno-deprivativa intermittente (HR 1,10; IC al

95% 0,99-1,23). L'analisi per sottogruppi ha evidenziato che il trattamento intermittente non era inferiore a quello continuativo nei pazienti con malattia metastatica "estesa" (4,9 anni per IAD vs 4,4 anni per CAD; hazard ratio per mortalità con IAD, 1.02; 95% CI, 0.85 to 1.22); tuttavia, l'approccio continuativo è risultato lievemente superiore rispetto a quello intermittente nel sottogruppo che mostrava una diffusione "minima" della malattia, con una sopravvivenza mediana di 6,9 anni contro 5,4 nei pazienti in IAD (HR 1,19; IC al 95% 0,98-1,43). Anche in questo studio peraltro è stato rilevato un miglioramento di alcuni indici di qualità di vita per i pazienti sottoposti alla terapia intermittente (**Livello di evidenza: 1++**).

Certamente questi risultati necessitano di una certa cautela nell'interpretazione, così come ribadito dagli autori stessi nelle loro conclusioni, che ne sottolineano l'inconclusività, considerando che in realtà lo studio non è riuscito a dimostrare la non inferiorità del trattamento ad intermittenza, come era nei suoi obiettivi, e la scarsa affidabilità dell'analisi per sottogruppi in base all'estensione della malattia.

Come già detto l'evidenza generata dai quattro studi randomizzati consiste anzitutto nella mancata dimostrazione di una superiorità del trattamento ad intermittenza rispetto al trattamento continuativo, ancorché tutti gli studi confermino come il trattamento ad intermittenza sia gravato da una minore incidenza di effetti collaterali e consenta una migliore qualità della vita. Analisi ad hoc di sottogruppi di pazienti, pur non consentendo di stabilire con certezza la non inferiorità del trattamento ad intermittenza, dimostrano l'assenza di differenze statisticamente significative tra le braccia di trattamento a confronto, specialmente per quanto riguarda la sopravvivenza globale. Purtroppo l'eterogeneità della casistica e del disegno dei diversi studi non consente di evidenziare con certezza quali gruppi di pazienti, in virtù della minore incidenza di effetti collaterali e della migliore qualità della vita, potrebbero giovare del trattamento ad intermittenza. Infatti, mentre nei pazienti M0 i risultati ottenuti dal trattamento ad intermittenza sembrerebbero sovrapponibili a quelli ottenuti con il trattamento continuativo, nei pazienti M1, contrariamente a quanto ci si sarebbe potuti aspettare, i risultati del trattamento ad intermittenza sarebbero sovrapponibili solo nei pazienti con malattia estesa, ma significativamente inferiori nei pazienti con malattia minima [159].

In conclusione, allo stato attuale, il trattamento intermittente non sembra raccomandabile in sostituzione dell'approccio continuativo nella malattia metastatica, mentre potrebbe rappresentare una alternativa terapeutica al trattamento continuativo nei pazienti M0 [160].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	La deprivazione androgenica intermittente non deve essere utilizzata in sostituzione dell'approccio continuativo nei pazienti M1.	Negativa forte
B	La deprivazione androgenica intermittente può rappresentare una alternativa terapeutica nei pazienti M0, dopo adeguata verifica della responsività al trattamento ormonale di prima linea.	Positiva debole

5.4.1.5 Chemioterapia

Come si dirà oltre (si veda l'apposito paragrafo che tratta del ruolo della chemioterapia nella malattia resistente alla castrazione, 5.4.2.5), il carcinoma prostatico è stato ritenuto a lungo una neoplasia poco chemiosensibile. Questo paradigma è stato superato all'inizio degli anni 2000, quando alcuni studi controllati hanno dimostrato l'efficacia del docetaxel nei pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione. I risultati ottenuti dal docetaxel in una situazione così avanzata di malattia hanno rinnovato l'interesse a verificarne l'utilità in fasi più precoci della storia naturale della malattia, nonostante i risultati complessivamente frustranti ottenuti in precedenza con farmaci di prima generazione come il Mitoxantrone o la Mitomicina C in combinazione con la terapia endocrina nei pazienti "hormone-naive", anche alla luce della indubbia maggiore tossicità della terapia di combinazione rispetto alla sola terapia endocrina [161]. Mentre sostanzialmente negativi sono risultati i tentativi di introdurre il docetaxel, in sostituzione o in

combinazione alla terapia ormonale, in fase neoadiuvante o adiuvante [162,163], più interessanti appaiono i risultati conseguiti nei pazienti M1.

Lo studio francese GETUG 15, pubblicato nel 2013 ha randomizzato pazienti M1 a ricevere una terapia androgeno-deprivativa (orchiectomia o LH-RH analoghi, da soli o in combinazione con antiandrogeni non steroidei), da sola (N= 192) o in combinazione con docetaxel (N=193) [164] (**Livello di evidenza: 1+**). Questo studio è stato disegnato per dimostrare la superiorità del trattamento combinato rispetto alla sola terapia androgeno-deprivativa in riferimento all'OS, identificata come obiettivo primario. La sopravvivenza mediana è risultata pari a 58,9 mesi (95% CI: 50,8-69,1) nel gruppo trattato con docetaxel e 54,2 mesi (42,2- non raggiunto) in quello di sola terapia ormonale (hazard ratio 1.01, 95% CI 0.75-1.36). I risultati di PFS, biochimica (22.9 vs 12.9 mesi, HR 0.72, 0.57–0.91; p=0.005) e clinica (23,5 vs 15,4 mesi, HR 0.75, 0.59–0.94; p=0.015), sono risultati invece significativamente migliori nel braccio di terapia combinata. Tuttavia, alla luce del differente profilo di tossicità, sfavorevole al trattamento con docetaxel (4 decessi correlati al trattamento si sono verificati nel gruppo sottoposto a chemioterapia, 2 dei quali per neutropenia febbrile), e della mancata evidenza di un incremento significativo dell'OS, gli autori stessi, nelle conclusioni, sottolineano che il trattamento up-front con docetaxel nella malattia ormonoresponsiva non debba essere raccomandato.

Apparentemente discordanti sono i risultati dello studio ECOG 3805, recentemente riportati in sessione plenaria al congresso ASCO 2014, dai quali è emerso invece un beneficio statisticamente significativo in OS nei pazienti con neoplasia prostatica metastatica “hormono-naive”, avviati ad ADT in associazione a docetaxel per 6 cicli, rispetto a quelli sottoposti a sola ADT [165]. Lo studio, in modo simile a quello europeo, prevedeva la randomizzazione a sola ADT o ad ADT + docetaxel entro quattro mesi dall'inizio dell'ADT stessa. Fra i fattori di stratificazione, di particolare interesse la presenza di malattia metastatica ad alto vs basso volume (*High Volume*: presenza di metastasi viscerali e/o di 4 o più metastasi ossee in sedi anche extraassiali). 790 pazienti sono stati reclutati fra il 2006 e il 2012 (ADT, N = 393; ADT + Docetaxel, N = 397) e, ad un follow-up mediano di 29 mesi, 137 decessi sono stati riportati nel gruppo di trattamento con sola ADT vs 104 decessi nel gruppo di trattamento con ADT + docetaxel, con una mediana di sopravvivenza pari a 52,7 mesi nel gruppo trattato con ADT + docetaxel, vs 42,3 nel gruppo trattato con sola ADT (p = 0.0006). Peraltro il vantaggio era statisticamente significativo solo nei pazienti con malattia “high-volume” [OS: 49,2 mesi nei pazienti trattati con ADT + docetaxel vs 32,2 nei pazienti che hanno ricevuto soltanto la terapia ormonale: HR 0,60 – CI:0.45-0.81 – p= 0,0012]; conformi a quanto atteso i differenti profili di tossicità

I risultati di questo studio, di assoluto interesse, in relazione all'entità del beneficio riscontrato, e potenzialmente in grado di modificare l'approccio terapeutico per un gruppo selezionato di pazienti con malattia metastatica “bulky”, sono da analizzare con attenzione, anche alla luce delle parziali differenze con lo studio GETUG-15, sia per quanto riguarda l'entità del beneficio rilevato, che per quanto riguarda la casistica inclusa (prevalentemente a “basso volume” nello studio europeo, popolazione nella quale anche lo studio americano non sembra evidenziare sinora un beneficio significativo a favore del trattamento combinato). Opportuno considerare anche che il follow-up dello studio americano è più breve rispetto a quello dello studio francese. Per concludere, ricordando la necessità di traslare con doverosa cautela nella pratica clinica le informazioni provenienti da questi studi, anche alla luce del fatto che, dello studio americano, manca, ad oggi, una pubblicazione in extenso, e che docetaxel è per ora registrato solo nella malattia resistente alla castrazione, si può affermare che, mentre le evidenze disponibili convergono nello sconsigliare l'utilizzo del docetaxel come trattamento integrato alle terapie locali o nella malattia metastatica ormono-responsiva a basso carico di malattia, il sottogruppo di pazienti affetti da malattia metastatica ormonoresponsiva ad alto carico di malattia e/o con metastasi viscerali appare trarre maggior beneficio dalla combinazione up-front di docetaxel e ormonoterapia (si sottolinea ancora una volta che l'utilizzo del docetaxel nei pazienti ormono-responsivi è comunque “fuori indicazione” e può essere autorizzato solo dopo aver esperito le pratiche richieste dalla vigente normativa per l'uso “off label” dei farmaci antitumorali).

5.4.2 Terapia della malattia resistente alla castrazione (CRPC)

5.4.2.1 Definizione

Con tale definizione si intende un gruppo di pazienti alquanto eterogeneo, sia da un punto di vista clinico che biologico, affetto per lo più da malattia localmente avanzata e/o metastatica, che progredisce al trattamento con ADT (castration-resistant prostate cancer, CRPC) [166].

In generale, si definisce CRPC una prima progressione di malattia in corso di ADT dopo che:

- La terapia androgeno-deprivativa (LH-RH analogo, LH-RH antagonista o orchiectomia) è stata convertita in BAT;
- La monoterapia con antiandrogeno puro (nei casi in cui è indicata) è stata convertita in BAT;
- Il BAT è stato convertito in sola terapia androgeno-deprivativa, interrompendo l'antiandrogeno (vedere 5.4.2.3);

Si stima che tra il 10 e il 20% dei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico sviluppi questa condizione entro 5 anni e che, alla diagnosi di CRPC, più dell'80% di essi mostri la presenza di metastasi ossee [166]. Dei pazienti non metastatici alla diagnosi di CRPC, circa un terzo è destinato comunque a svilupparne nei successivi 2 anni [166]. Benchè questi dati di prevalenza siano da considerare con cautela, anche in ragione di una certa variabilità della definizione con cui in passato si faceva riferimento a questa condizione, è certo che il paziente con CRPC ha generalmente prognosi infausta, con una sopravvivenza mediana attesa che fino a poco tempo fa era di circa 14 mesi [166]. Parametri prognostici indipendenti storicamente validati sono: il performance status, i valori basali di emoglobina, i livelli circolanti di LDH, fosfatasi alcalina e PSA nonché il Gleason score alla prima diagnosi [167,168].

Una discreta parte di questi pazienti è sintomatica a causa dell'alta prevalenza di metastasi ossee. Esiste tuttavia un numero crescente di pazienti che progredisce sotto ADT manifestando un semplice aumento dei livelli circolanti di PSA. In questi pazienti, di solito in buone condizioni generali e privi di sintomi, spesso non è ancora possibile documentare la presenza di malattia dal punto di vista clinico-strumentale, a dispetto dell'incremento del PSA sotto ADT.

Le opzioni di trattamento disponibili per questa fase di malattia sono aumentate considerevolmente nel giro di pochi anni: si tratta di nuove molecole molto diverse fra di loro, nuovi chemioterapici, terapie ormonali, vaccini e radiocomposti, ma accomunate dall'essere state testate avendo come riferimento la chemioterapia di I linea con docetaxel, che, nell'ultimo decennio, ha rappresentato lo standard terapeutico nel paziente affetto da CRPC. Da tutto ciò, si può anche intuire la relativa difficoltà a "posizionare" correttamente le differenti terapie nel panorama attuale, con confronti fra molecole assai differenti e oggi possibili solo per via indiretta, risultandone l'impossibilità a tracciare percorsi terapeutici e sequenze di trattamento basate sull'evidenza scientifica. Solo recentemente sono apparsi in letteratura contributi degni di nota relativamente a nuovi fattori predittivi di risposta ai nuovi farmaci (ad esempio varianti del recettore androgenico che lo renderebbero refrattario all'azione dei nuovi farmaci ormonali di cui si dirà oltre, abiraterone acetato ed enzalutamide [169]) che potrebbero, se non altro, aiutare a differenziare i pazienti che hanno più probabilità di rispondere alle nuove terapie ormonali rispetto a quelli che potrebbero maggiormente beneficiare della chemioterapia.

5.4.2.2 Adeguamento della terapia androgeno-soppressiva

La maggior parte dei pazienti trattati con LH-RH analoghi raggiungono valori sierici di testosterone pari o inferiori ai cosiddetti livelli di castrazione (<20 ng/dL). Il 13-38% dei pazienti, tuttavia, non riesce a raggiungere questo obiettivo terapeutico, mentre il 2-17% non raggiunge neppure un livello sierico di testosterone inferiore a 50 ng/dL [170-172].

E' inoltre nota la possibilità di avere picchi di testosteronemia durante il trattamento a lungo termine, in corrispondenza della ri-somministrazione del farmaco agonista [173].

Tali incrementi, evidenziati durante il trattamento anche a distanza di tempo dalla reintroduzione del farmaco ('breakthrough responses'), possono riguardare il 2-13% dei pazienti in terapia con agonisti dell'LHRH [174,175], con un impatto significativo sull'outcome dei pazienti, almeno in termini di PFS, ancorchè i dati al riguardo provengano da casistiche limitate [171] (**Livello di evidenza 3**).

La verifica del calo del testosterone è presupposto indispensabile alla definizione dello stato di resistenza alla castrazione, e in generale in pazienti con un aumento del PSA e/o segni clinici di progressione in corso di terapia androgeno-deprivativa, è ampiamente condiviso che il testosterone sierico debba essere valutato per confermare lo stato di effettiva refrattarietà alla deprivazione androgenica. A parere degli esperti, qualora i livelli di testosterone si dimostrino al di sopra della soglia di castrazione (intesa come livelli <50 ng/dl), si rende consigliabile l'adeguamento della terapia androgeno-soppressiva, secondo varie modalità (sostituzione dell'LH-RH analogo, passaggio ad LH-RH antagonista, eventuale castrazione chirurgica), per quanto tutte dotate di bassi livelli di evidenza [171,176] (**Livello di evidenza: 4**).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti con aumento del PSA e/o segni clinici di progressione in corso di terapia androgeno-deprivativa, il testosterone sierico dovrebbe essere valutato per confermare lo stato di effettiva refrattarietà alla deprivazione androgenica.	Positiva debole
D	Nei pazienti con livelli sierici di testosterone persistentemente al di sopra dei valori limite del range di castrazione (>50 ng/dl), è consigliabile l'adeguamento della terapia androgeno-soppressiva, secondo modalità differenti (sostituzione dell'LH-RH analogo, passaggio ad LH-RH antagonista, eventuale castrazione chirurgica)	Positiva debole

5.4.2.3 Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di I generazione

È bene precisare che il concetto di resistenza alla castrazione non coincide pienamente con quello di "ormono-indipendenza". L'alterazione delle vie di segnale del recettore androgenico (AR), ritenuta tappa essenziale nell'evoluzione verso il CRPC, può verificarsi secondo due principali meccanismi, uno AR-indipendente e l'altro AR-dipendente [177-179]. Il primo è legato a mutazioni a carico di differenti geni (tra quelle più accreditate, l'overespressione di bcl-2 e tutte le mutazioni a carico di geni oncosoppressori quali PTEN e p53) [180-182], avente come risultato finale la sottrazione della cellula neoplastica alla fisiologica dipendenza dallo stimolo proliferativo mediato dagli androgeni. Il secondo è invece diretta conseguenza di una o più alterazioni a carico della via del segnale mediata dal recettore androgenico, che risulta in questo caso attivata in modo abnorme, ad esempio a seguito di mutazioni a carico di AR, di overespressioni e/o amplificazioni di AR o di fenomeni di "supersensibilizzazione" a quote minime di ligando [183,184]. Stante dunque la centralità del ruolo svolto da AR, e sulla base di evidenze precliniche e cliniche, alcuni pazienti che progrediscono ad ADT possono trarre beneficio da una seconda linea di terapia ormonale. Al riguardo le possibilità terapeutiche sono notevolmente aumentate nel corso degli ultimi anni (si veda 5.4.2.4). Una prima opzione è rappresentata dalla possibilità di ottenere una risposta terapeutica dalla sospensione dell'antiandrogeno nei pazienti in blocco androgenico totale (withdrawal response), sulla base della possibile esistenza di mutazioni a carico del recettore androgenico responsabili di una stimolazione (invece che dell'attesa inibizione) mediata dall'antiandrogeno stesso [176,185,186]. Tale manovra terapeutica induce una riduzione dei valori sierici di PSA nel 15-35% dei pazienti ed è pertanto consigliata, prima di avviare il paziente a manipolazioni ormonali di II linea (essa deve anzi essere attuata prima di poter definire la malattia come resistente alla castrazione, si veda 5.4.2.1) (**Livello di Evidenza: 3**). Ulteriori possibili manipolazioni

ormonali, oggi meno “attuali”, anche alla luce della nuove molecole disponibili (in particolare abiraterone acetato - si veda 5.4.2.4 - indicato nel trattamento della malattia metastatica, sia prima che dopo docetaxel, ed enzalutamide) prevedono la sostituzione dell’antiandrogeno puro o la somministrazione di corticosteroidi, estrogeni, progestinici o inibitori della steroidosintesi surrenalica come ketoconazolo. Tali approcci, ancorchè validati su casistiche limitate di pazienti e dotati di bassi livelli di evidenza, inducono una risposta del PSA, a volte associata ad un beneficio clinico, in circa il 25% dei pazienti [176,187,188] (**Livello di Evidenza: 3**).

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nei pazienti in progressione durante BAT è raccomandabile un periodo adeguato (4-6 settimane) di sospensione del trattamento con l’antiandrogeno puro che si sta utilizzando	Positiva debole
D	In pazienti in progressione dopo withdrawal dell’antiandrogeno, sono possibili ulteriori manipolazioni ormonali con farmaci di I generazione purchè non sia presente un’evoluzione troppo rapida di malattia	Positiva debole

5.4.2.4 Terapia ormonale di seconda linea con farmaci di nuova generazione

Contrariamente a quanto precedentemente riportato per i farmaci di I generazione (di cui si è trattato al paragrafo 5.4.2.3), una chiara evidenza di efficacia è stata dimostrata per due nuove molecole più recentemente introdotte in commercio: abiraterone acetato, un potente e selettivo inibitore del citocromo P (CYP) 17, enzima chiave della steroidogenesi surrenalica, ed enzalutamide, un antiandrogeno di II generazione, inizialmente testate a fallimento di una terapia di I linea con docetaxel.

La commercializzazione di abiraterone acetato in Italia (in combinazione con basse dosi di prednisone), nel 2013, è seguita alla sua approvazione da parte dell’FDA e quindi dell’EMA, “*per il trattamento di pazienti con neoplasia prostatica metastatica, in fase di resistenza alla castrazione, e già sottoposti a precedente linea di trattamento antitumorale con docetaxel*”. Agli studi che hanno portato a tale registrazione, quindi, si farà più ampiamente riferimento nel paragrafo del testo dedicato alle risorse terapeutiche disponibili a progressione dopo la chemioterapia di I linea con docetaxel (si veda 5.4.2.6), setting nel quale la molecola è stata inizialmente testata. E’ pur vero che la più corretta collocazione del farmaco nello scenario delle terapie a disposizione nel trattamento della malattia resistente alla castrazione debba essere ancora pienamente definita, alla luce della comprovata efficacia anche in pazienti “chemo-naive”. E’ infatti indiscutibile che, in questa fase della storia naturale della malattia, vi sia una quota di pazienti non candidabili a chemioterapia (o perché in condizioni generali scadute, o, al contrario, perché affetti da una malattia oligometastatica e paucisintomatica) nei quali il poter dilazionare o evitare l’avvio di un trattamento chemioterapico sia un obiettivo importante. In tali casi un farmaco come abiraterone acetato può rappresentare una valida opzione terapeutica, anche in ragione dell’accettabile profilo di tossicità. Del resto, i dati di efficacia della molecola nei pazienti resistenti alla castrazione ma chemo-naive (provenienti da uno studio randomizzato di fase III di confronto con il placebo) indicano una efficacia di abiraterone anche in questo setting di popolazione (malattia metastatica asintomatica o tutt’al più paucisintomatica, assenza di metastasi viscerali), garantendo un incremento significativo della PFS radiologica, end-point primario dello studio (16.5 mesi con abiraterone acetato + prednisone vs 8.3 mesi col solo prednisone; hazard ratio 0.53; 95% CI, 0.45-0.62; P<0.001), e, come più recentemente riportato (congresso ESMO 2014) anche della speranza di vita (altro end-point primario; mediana, 34.7 vs 30.3 mesi, rispettivamente; hazard ratio 0.81 [95% CI, 0.70-0.93]; p = 0.0033), oltre che un effettivo allungamento del tempo a inizio della chemioterapia (endpoint secondario dello studio) [189,190] (**Livello di Evidenza: 1+**). Tali risultati hanno contribuito all’approvazione da parte dell’FDA, e successivamente anche dell’EMA, della molecola “*nel trattamento del carcinoma metastatico della prostata*”.

resistente alla castrazione in uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è ancora indicata clinicamente”, indicazione che è stata recentemente recepita anche dall’AIFA.

Enzalutamide è invece un “nuovo” antiandrogeno con maggiore affinità per l’AR rispetto alle molecole di I generazione e dotato della capacità di prevenirne la traslocazione nucleare. Anche in questo caso la molecola è stata inizialmente testata e registrata nel setting dei pazienti in progressione dopo una I linea di trattamento con docetaxel (si veda 5.4.2.6). Sempre in analogia a quanto sopra riportato per abiraterone acetato, anche enzalutamide è stata poi valutata nei pazienti “chemo-naive”, mediante un ampio studio di fase 3, randomizzato vs placebo (PREVAIL), che ha arruolato pazienti affetti da CRPC non precedentemente trattati con chemioterapia (N=1680), asintomatici o lievemente sintomatici [191] (**Livello di Evidenza: 1+**). I risultati di questo studio mostrano un vantaggio significativo di enzalutamide rispetto a tutti gli end-point, compreso il rischio di morte ed il rischio di progressione radiografica, che rappresentavano gli endpoint co-primari dello studio. Lo studio è stato interrotto dopo che un’analisi ad interim, condotta dopo i primi 540 decessi, ha mostrato un tasso di sopravvivenza libera da progressione radiografica a 12 mesi del 65% tra i pazienti trattati con enzalutamide, rispetto al 14% tra i pazienti trattati con placebo (riduzione del 81% del rischio di progressione; $p < 0.001$). Un totale di 626 pazienti (72%) nel gruppo enzalutamide, rispetto a 532 pazienti (63%) nel gruppo placebo, erano vivi al momento dell’analisi (riduzione del 29% del rischio di morte, $p < 0.001$). Il vantaggio di enzalutamide è stato dimostrato inoltre nei confronti del tempo all’inizio della chemioterapia citotossica (HR, 0,35), del tempo al primo evento scheletrico (HR, 0,72), del tempo alla progressione del PSA (HR, 0,17) e del tasso di riduzione di almeno il 50% del PSA stesso (78% vs 3%) ($p < 0,001$ per tutti i confronti). Sulla scorta di questi risultati, la richiesta di estensione dell’indicazione per enzalutamide anche ai pazienti chemo-naive è stata recentemente accolta da parte dell’FDA (il farmaco non risulta ancora disponibile in Europa per questa indicazione).

Qualità dell’evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti metastatici resistenti alla castrazione e affetti da malattia asintomatica o paucisintomatica, a progressione di malattia dovrebbero essere valutati per il trattamento con abiraterone acetato (e prednisone), farmaco in grado di influenzare favorevolmente la loro speranza di vita e di ritardare nel tempo la necessità di ricorrere alla chemioterapia.	Positiva debole

5.4.2.5 Chemioterapia di I linea

Come già accennato, la chemiosensibilità del carcinoma prostatico è stata a lungo ritenuta sostanzialmente modesta. Due studi di fase III hanno dimostrato, nei pazienti sintomatici, la netta superiorità della combinazione di mitoxantrone e corticosteroidi (prednisone o idrocortisone) rispetto allo steroide da solo nel controllare il dolore, migliorare la qualità di vita e ridurre i livelli di PSA, pur essendo la sopravvivenza dei gruppi a confronto comparabile [192,193]. Nonostante il mancato effetto sulla sopravvivenza, la combinazione mitoxantrone + prednisone è stata ritenuta a lungo lo standard terapeutico con il quale trattare i pazienti resistenti alla castrazione sintomatici.

Nel 2004 sono stati pubblicati i risultati di due studi randomizzati che hanno confrontato la combinazione mitoxantrone + prednisone vs la combinazione estramustina + docetaxel (studio SWOG 99-16) o vs docetaxel (scheda settimanale o trisettimanale) + prednisone (studio TAX 327) [194,195]. Questi due studi hanno dimostrato, per la prima volta, la capacità del docetaxel di aumentare la speranza di vita (nello studio TAX 327 la superiorità del docetaxel è stata dimostrata solo per la scheda trisettimanale). In entrambi i trials, tuttavia, l’obiettivo della palliazione dei sintomi è stato raggiunto in tutte le braccia di trattamento (**Livello di Evidenza: 1++**).

Per quanto riguarda le tossicità, nello studio SWOG 99-16 la neutropenia febbrile (5 vs 2%, $P = 0,01$), gli eventi cardiovascolari (15 vs 7%, $P=0.001$), la nausea e il vomito (20 vs 5%, $P<0.001$), i disordini metabolici (6 vs 1%, $P<0.001$) e le tossicità neurologiche (7 vs 2%, $P=0.001$) sono risultati tutti più frequenti nel gruppo estramustine + docetaxel rispetto al gruppo mitoxantrone e prednisone. Nello studio TAX 327 l'incidenza di neutropenia di grado 3-4 è risultata pari al 32% nel gruppo docetaxel trisettimanale, 22% nel gruppo mitoxantrone, 5% nel gruppo docetaxel settimanale; relativamente rara l'evenienza di neutropenia febbrile (3% nel gruppo taxotere trisettimanale, 2% nel gruppo mitoxantrone, 0% nel gruppo taxotere settimanale). Molti degli effetti collaterali riportati erano più frequenti tra i pazienti sottoposti a trattamento con docetaxel ("fatigue", diarrea, neuropatia periferica, stomatite, alterazioni del gusto, edema periferico), senza tuttavia differenze significative di incidenza fra il braccio trisettimanale e quello settimanale.

Alla luce dei risultati di questi studi, il trattamento con docetaxel e prednisone secondo schedula trisettimanale è diventato il trattamento standard di I linea nei pazienti metastatici resistenti alla castrazione. Recentemente sono stati pubblicati anche i risultati di uno studio che ha valutato favorevolmente l'uso di una schedula a dosaggio intermedio, ogni due settimane [196]. Per quanto riguarda, infine, la durata del trattamento stesso, intesa come numero di cicli consigliabile, in assenza di ulteriori dati più specifici al riguardo non si può che far riferimento al fatto che nello studio TAX 327 il numero medio di cicli somministrati è risultato pari a 9,5 [195].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	I pazienti metastatici resistenti alla castrazione, in progressione di malattia, devono essere valutati per un trattamento con docetaxel e prednisone, quando possibile secondo schedula trisettimanale.	Positiva forte

5.4.2.6 Terapia dopo docetaxel

Nuovi farmaci ormonali

Già si è fatto riferimento (5.4.2.4) alla disponibilità di nuove molecole di tipo endocrino (nella fattispecie abiraterone acetato ed enzalutamide) nel trattamento della malattia resistente alla castrazione, che, al di là delle specifiche indicazioni con cui sono registrate, di fatto hanno evidenziato la propria efficacia, rispetto al placebo, sia nei pazienti chemo-naïve che in quelli in progressione dopo una prima linea di chemioterapia con docetaxel.

Come già ricordato, l'iniziale commercializzazione di abiraterone acetato in Italia (in combinazione con basse dosi di prednisone), avvenuta nel 2013, ha fatto seguito alla sua approvazione da parte dell'FDA e quindi anche dall'EMA, "per il trattamento di pazienti con neoplasia prostatica metastatica, in fase di resistenza alla castrazione, e già sottoposti a precedente linea di trattamento antitumorale con docetaxel".

Tale approvazione è basata sui risultati di uno studio di fase III, randomizzato vs placebo, nel quale i pazienti, già sottoposti a chemioterapia con taxani (si veda 5.6.5), sono stati randomizzati a ricevere abiraterone acetato 1000 mg totali/die per os ($N= 797$) oppure placebo ($N= 398$), in entrambi i casi in associazione a prednisone 5 mg per os, 2 volte al giorno [197]. La mediana di sopravvivenza globale, end point primario dello studio, è risultata di 14.8 mesi nel gruppo abiraterone vs 10.9 nel gruppo placebo (HR 0.646; 95% CI, 0.54-0.77; $P< 0.0001$), nonostante fosse stata consentita l'apertura del cieco dopo che una interim analisi, pre-pianificata, aveva dimostrato il beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti in trattamento con abiraterone. Il tempo a progressione radiologica (5.6 mesi nel gruppo abiraterone vs 3.6), la risposta del PSA (29% nel gruppo abiraterone vs 6%) e il controllo del dolore (44% nel gruppo abiraterone vs 27%) sono risultati tutti a favore dell'abiraterone in maniera significativa [197] (**Livello di Evidenza: 1+**). Il profilo di tossicità è risultato relativamente rassicurante, specie in relazione agli effetti collaterali

secondari all'aumentata escrezione di mineralcorticoidi (ipertensione, ipokaliemia, ipomagnesiemia, ritenzione idrica) già evidenziati negli studi di fase I/II, che sono risultati ampiamente mitigati dalla contemporanea assunzione di prednisone a basse dosi.

Abiraterone acetato può pertanto oggi essere considerato, in associazione a prednisone, una delle opzioni terapeutiche disponibili dopo fallimento della chemioterapia con docetaxel nel paziente resistente alla castrazione.

Per quanto riguarda invece enzalutamide, un antiandrogeno con maggiore affinità per l'AR rispetto alle molecole di I generazione, sulla base dei promettenti risultati provenienti dagli studi di fase I/II, la molecola è stata testata (al dosaggio di 160 mg/die per os) in un ampio studio di fase III (AFFIRM), vs placebo, con randomizzazione 2:1, in pazienti (N=1199) metastatici, resistenti alla castrazione, in progressione di malattia dopo chemioterapia con docetaxel, avendo come end-point primario l'OS [198]. Dopo un follow-up mediano di 14.4 mesi, la mediana di sopravvivenza globale è risultata di 18.4 mesi nel gruppo enzalutamide vs 13.6 nel gruppo trattato con placebo (HR: 0.631; 95% CI: 0.529-0.752; $P < 0.0001$), nonostante, anche in questo studio, l'apertura del cieco e il cross-over a enzalutamide fossero stati consentiti dopo che una interim analisi pre-pianificata aveva dimostrato il beneficio in termini di OS per i pazienti in trattamento con il farmaco [198] (**Livello di Evidenza: 1+**). Il tempo a progressione radiologica (8.3 mesi nel gruppo enzalutamide vs 2.9) e quello a progressione biochimica (8.3 mesi nel gruppo enzalutamide vs 3.0) sono risultati inoltre a favore di enzalutamide in maniera significativa.

Per quanto riguarda il profilo di tossicità, nel gruppo di pazienti sottoposti a terapia con enzalutamide si sono registrati con maggiore incidenza (qualsiasi grado) fatigue, diarrea, dolore muscolo-scheletrico e hot flushes. Cinque degli 800 pazienti assegnati al trattamento con enzalutamide (0.6% dei casi) hanno sviluppato crisi comiziali, benché sulla scorta dei dati provenienti dallo studio di fase I/II non fossero stati arruolati pazienti potenzialmente a rischio, per anamnesi personale, di tale effetto collaterale.

In modo analogo a quanto già descritto per l'abiraterone, la recente commercializzazione di enzalutamide in Italia [attualmente il farmaco è in fascia C(nn)] ha fatto seguito alla sua approvazione da parte dell'FDA e successivamente anche dall'EMA, *“per il trattamento di soggetti adulti con cancro della prostata metastatico resistente alla castrazione nei quali la patologia è progredita durante o al termine della terapia con docetaxel”*.

Enzalutamide è pertanto una delle opzioni terapeutiche disponibili dopo fallimento della chemioterapia con docetaxel nel paziente resistente alla castrazione.

Ovviamente, in attesa di ulteriori evidenze sull'attività delle diverse possibili sequenze di trattamento e dell'esito delle sperimentazioni condotte su altre promettenti molecole di questo tipo, i criteri di scelta per l'impiego dei farmaci ormonali di seconda linea oggi disponibili, qualunque sia il momento della storia naturale della malattia in cui esse possono essere prese in considerazione (progressione dopo una prima linea ormonale, o progressione dopo chemioterapia per quelle molecole finora studiate e validate in questo preciso contesto), sono il diverso profilo farmacologico e la diversa incidenza di effetti collaterali, nonché le condizioni cliniche del paziente. Concentrandosi sui profili di tollerabilità delle molecole più recentemente entrate in commercio, abiraterone acetato ed enzalutamide, giova sottolineare che l'incidenza degli effetti indesiderati più frequentemente riportati negli studi randomizzati cui si è fatto riferimento è sostanzialmente paragonabile fra le due molecole, soprattutto facendo riferimento agli eventi di grado ≥ 3 , ove non vi è sostanziale differenza tra i due farmaci. Come previsto, sulla base dei rispettivi meccanismi di azione, effetti collaterali quali l'ipopotassiemia, l'aumentata ritenzione idrica e l'ipertensione sono stati riportati più frequentemente o esclusivamente nei pazienti trattati con abiraterone acetato. Gli eventi avversi di tipo cardiovascolare sono stati osservati più frequentemente con abiraterone acetato che con enzalutamide (13-19% vs 6-10%, rispettivamente); tuttavia è anche evidente una certa variabilità tra gli studi nella definizione di questi eventi e va sottolineato che una percentuale relativamente alta di questi effetti sia stata osservata anche nei rispettivi gruppi di controllo (placebo o prednisone), talora in una percentuale ancora più elevata rispetto al relativo braccio sperimentale. Anche l'incidenza di alterazioni a carico degli indici di funzionalità epatica è stata maggiore nei pazienti trattati con abiraterone (10-12% tutti i gradi, 3-5% di grado ≥ 3 vs 1% tutti i gradi, <1% di grado ≥ 3 con enzalutamide).

Chemioterapia di II linea

Nei pazienti responsivi ad una prima linea con docetaxel, è stato dimostrato che il rechallenge con docetaxel, dopo un certo intervallo di tempo, possa indurre nuovamente una risposta, talvolta anche di lunga durata. Purtroppo questi studi, non avendo un braccio di controllo, non consentono di stabilire se il rechallenge con il docetaxel sia in grado di prolungare la speranza di vita di questi pazienti (**Livello di Evidenza: 3**) [199,200].

Diverse sono invece le considerazioni relative ad un nuovo taxano semi-sintetico di recente introduzione, il cabazitaxel, che da studi preclinici si era dimostrato attivo anche in linee cellulari resistenti al docetaxel [201]. Sono stati infatti pubblicati nel 2010 i risultati di un ampio studio prospettico, randomizzato, di fase III, volto a confrontare l'efficacia terapeutica di cabazitaxel in associazione a prednisone rispetto al mitoxantrone, anch'esso in associazione al prednisone, in pazienti affetti da carcinoma della prostata metastatico, ormonorefrattario, in progressione durante o dopo trattamento con docetaxel [202].

I pazienti hanno ricevuto un massimo di 10 cicli di cabazitaxel (25 mg/m²) o mitoxantrone (12 mg/m²); la sopravvivenza globale costituiva l'endpoint primario dello studio, mentre la sopravvivenza libera da progressione, la risposta al trattamento e la sicurezza erano gli endpoint secondari.

Lo studio, che ha arruolato 755 pazienti in tutto il mondo, ha evidenziato un vantaggio significativo in termini di OS (mediana 15.1 vs 12.7 mesi, $p < 0,0001$) e PFS (2.8 vs 1.4 mesi, $p = 0.0002$) a favore del braccio di trattamento con cabazitaxel. Sempre a favore di quest'ultimo sono risultati anche il tasso di risposte obiettive secondo i criteri RECIST (14,4% vs 4,4%, $p < 0,005$) e il tasso di risposta del PSA (39,2% vs 17,8%, $p < 0,0002$), a fronte di un beneficio in senso antalgico sostanzialmente equiparabile nei due bracci di trattamento. Non irrilevante è risultata tuttavia la tossicità del farmaco, specie in termini di tossicità ematologica (neutropenia febbrile di grado ≥ 3 pari al 7% per cabazitaxel, vs 1% per mitoxantrone, con 7 pazienti morti [2%] a seguito di complicanze legate a questo evento avverso nel gruppo cabazitaxel vs 1 [$< 1\%$] nel gruppo mitoxantrone) [202] (**Livello di Evidenza: 1++**). In quest'ottica sono stati oggetto di giustificato interesse i risultati degli studi di accesso allargato al farmaco, che, coinvolgendo una popolazione ben più ampia di quella presa in considerazione nello studio di fase III, hanno fornito importanti informazioni circa l'effettiva sicurezza del farmaco, in una popolazione in vero meno "selezionata", ma nella quale maggiore attenzione è stata posta alle problematiche precedentemente riscontrate, in primis attraverso un più appropriato utilizzo della profilassi con fattori di crescita emopoietici [203].

I risultati dello studio TROPIC sono robusti e convincenti. Tuttavia va ricordato come non esistano studi di confronto fra cabazitaxel e le altre opzioni terapeutiche di cui si è trattato precedentemente in questo stesso paragrafo, che consentano di dimostrare la superiorità di questa opzione rispetto ad abiraterone o enzalutamide.

Si può concludere che la mancanza di studi di confronto fra le diverse molecole, la differente casistica arruolata nei rispettivi trials registrativi, i differenti "comparator" utilizzati, l'attuale mancanza di fattori predittivi di risposta validati, non consentono di fornire una raccomandazione basata sull'evidenza sulla scelta e il posizionamento più corretto dei diversi trattamenti nell'ambito delle opzioni disponibili a progressione di una linea di trattamento con docetaxel, scelta che pertanto dovrà basarsi, come già ricordato, sulle caratteristiche del singolo paziente in questione (le sue preferenze, le sue aspettative, gli effetti collaterali attesi) e su quelle della sua malattia (sintomatica o meno, a maggiore o minore aggressività, in sola progressione biochimica o anche strumentale).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	I pazienti con malattia metastatica, resistente alla castrazione, in progressione dopo una linea di trattamento con docetaxel, devono essere sottoposti a trattamento con uno dei nuovi farmaci la cui efficacia è stata dimostrata nell'ambito di studi clinici controllati e che, attualmente, sono registrati per questa indicazione (Abiraterone acetato, Cabazitaxel, Enzalutamide).	Positiva forte

5.4.2.7 Immunoterapia

Da tempo l'immunoterapia è stata oggetto di studio nel trattamento del carcinoma prostatico, inizialmente con risultati relativamente deludenti. Più recentemente, l'interesse verso questo approccio terapeutico, eventualmente integrato anche con altre forme di trattamento, è cresciuto notevolmente sulla base della disponibilità di nuovi vaccini (GVAX, Sipuleucel-T, PROSTVAC-VF) e/o molecole ad azione immunomodulatoria (ipilimumab), i cui risultati in studi preclinici hanno motivato l'avvio di trials clinici che, nel caso della vaccinoterapia con Sipuleucel-T, hanno prodotto risultati maturi. Lo studio IMPACT, un ampio studio di fase III (N = 512) [204], ha confermato i risultati di un precedente studio di fase III, APC8015 [205], dimostrando un beneficio di sopravvivenza a favore del trattamento con Sipuleucel-T verso placebo nel trattamento dei pazienti con malattia resistente alla castrazione non pretrattati con chemioterapia e favorevolmente selezionati, beneficio peraltro in entrambi gli studi non correlato alla risposta biochimica né alla PFS.

Il Sipuleucel-T è un vaccino a cellule dendritiche, ovvero cellule mature autologhe presentanti l'antigene (APC) ottenute dal singolo paziente mediante leucaferesi e coltivate insieme ad una proteina di fusione ricombinante contenente fosfatasi prostatica acida; le APC caricate con l'antigene vengono quindi reinfuse nel paziente in 3 somministrazioni e.v.

Nel primo degli studi sopra menzionati, APC8015, 127 pazienti affetti da malattia resistente alla terapia ormonale erano stati randomizzati a ricevere Sipuleucel-T o placebo, con la possibilità di cross-over a progressione. L'end-point primario non è stato raggiunto (il tempo alla progressione è risultato di 11,7 settimane per il braccio sperimentale, di 10,0 settimane per il placebo, $p = .052$), ma è stata dimostrata una significativa differenza in termini di OS (25,9 mesi per Sipuleucel-T contro 21,4 mesi per il placebo; $p = .01$, HR 0,70) [205] (**Livello di Evidenza: 1-**). Questo ha motivato un secondo studio randomizzato su oltre 500 pazienti, che aveva come end-point primario OS. Ancora una volta è stata osservata una differenza statisticamente significativa in termini di OS (25,8 mesi nel braccio sperimentale rispetto a 21,7 mesi, HR 0,77; $p = 0,03$), ma un effetto non statisticamente significativo sugli altri end-points, tra i quali PFS [204] (**Livello di Evidenza: 1+**). I risultati degli studi APC8015 e IMPACT forniscono dunque le prime evidenze positive sull'efficacia della vaccinoterapia nel carcinoma della prostata. Sipuleucel-T non è comunque disponibile in commercio in Italia. I risultati ottenuti con Sipuleucel-T, comunque da rivalutare alla luce dei risultati degli studi con abiraterone acetato ed enzalutamide nel setting pre-chemioterapia, non sono peraltro confrontabili con quelli derivanti da altre forme di immunoterapia, quali altri tipi di vaccini o molecole ad azione immunoregolatoria come ipilimumab [206,207].

Benché FDA ed EMA, pur con alcune differenze, abbiano autorizzato Sipuleucel-T nel trattamento della malattia metastatica ormonorefrattaria asintomatica o minimamente sintomatica, giova sottolineare la necessità di una certa cautela nel traslare nella pratica clinica le informazioni provenienti dagli studi clinici, anche alla luce della discordanza dei dati di mortalità con quelli di PFS e progressione biochimica.

Al riguardo, non si può infatti trascurare che alcune importanti critiche metodologiche sono state mosse agli studi con Sipuleucel-T: anche alla luce di una significativa differenza di mortalità riscontrata nel gruppo placebo tra i pazienti più giovani e quelli più anziani, mai evidenziata nel gruppo placebo di altri studi riguardanti pazienti affetti da CRPC, una particolare attenzione è stata posta al fatto che i due terzi delle cellule dendritiche raccolte dai pazienti nel gruppo placebo, diversamente che nel braccio di trattamento con Sipuleucel-T, sono stati congelati e, di fatto, non reinfusi, non potendosi quindi escludere un effetto detrimentalmente proveniente dalle procedure (peraltro ripetute) di leucaferesi, nei pazienti arruolati nel braccio di trattamento con placebo [208].

5.4.3 Trattamento delle metastasi ossee

Il tessuto osseo è sede predominante, e a volte esclusiva, delle localizzazioni secondarie da neoplasia prostatica [209]. Il trattamento specifico delle metastasi ossee, avente come scopo il controllo del dolore e la prevenzione o ritardata comparsa delle complicanze scheletriche, riveste quindi una particolare importanza in questa patologia. Le possibilità terapeutiche esistenti contemplano l'utilizzo di farmaci "osteoprotettori"

(disfosfonati, inibitori di RANKL), il trattamento radiante esterno e l'utilizzo della terapia radiometabolica, senza trascurare l'importanza della terapia oncologica "primaria" e dell'approccio multidisciplinare nella gestione di questi pazienti.

5.4.3.1 Terapia con difosfonati e inibitori di RANKL

I difosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso svariati meccanismi [210,211]:

- 1) inibizione dell'osteoclastogenesi,
- 2) induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo,
- 3) ostacolo meccanico all'osteolisi della matrice ossea.

L'aspetto addensante della stragrande maggioranza delle lesioni ossee da carcinoma prostatico ha fatto inizialmente ritenere che la componente osteolitica fosse marginale, ritardando l'utilizzo dei difosfonati in questa patologia. In realtà studi biochimici e istomorfometrici hanno chiaramente evidenziato come le metastasi ossee da carcinoma prostatico, apparentemente osteoblastiche, siano in realtà miste, coesistendo nel contesto di esse un'esuberante attività osteoblastica e una componente litica rilevante [212,213]. Da ciò consegue un'aumentata fragilità del tessuto osseo colpito e delle lesioni ossee che ne derivano, a dispetto della densità ossea apparentemente aumentata, e un aumentato rischio di complicanze scheletriche come fratture, compressione midollare, cedimenti vertebrali, in maniera analoga alle lesioni di tipo prevalentemente osteolitico. Recentemente è stato altresì evidenziato come la stimolazione dell'attività osteoclastica, nei pazienti con carcinoma prostatico ormono-refrattario, sia un fenomeno generalizzato e non limitato alle sedi di metastatizzazione ossea, coinvolgendo cioè tutto lo scheletro, ad opera di due meccanismi [214]:

- 1) iperparatiroidismo secondario, in risposta all'abnorme fissazione di calcio nel tessuto osseo indotta dall'incrementata stimolazione osteoblastica;
- 2) incrementato riassorbimento osseo, con osteoporosi secondaria, come effetto indotto dall'androgeno deprivazione.

Tra i difosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. I risultati di uno studio di fase III, che ha reclutato 643 pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere in doppio cieco acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 milligrammi o placebo dimostrano come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione statisticamente significativa della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche pari al 25% rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche ed ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico; evidenziando inoltre un trend nella mediana di sopravvivenza a favore dei pazienti che hanno ricevuto l'acido zoledronico rispetto al placebo (18.2 mesi contro 15.6 mesi, rispettivamente) e una significativa riduzione degli scores legati alla presenza di dolore nei questionari sulla qualità di vita compilati dai pazienti. Sebbene l'incidenza di fratture sia strettamente correlata al rischio di morte, il tasso di mortalità si è dimostrato solo lievemente inferiore nei pazienti trattati con acido zoledronico rispetto al gruppo placebo (66% contro 73%, rispettivamente) [215,216] (**Livello di Evidenza: 1+**).

I risultati di questo studio, uniti a quelli degli studi effettuati nell'ambito di differenti patologie neoplastiche, hanno condotto all'autorizzazione in Italia all'uso dell'acido zoledronico nella *"Prevenzione di eventi correlati all'apparato scheletrico (fratture patologiche, schiacciamenti vertebrali, radioterapia o interventi chirurgici all'osso, ipercalcemia neoplastica) in pazienti affetti da tumori maligni allo stadio avanzato che interessano l'osso"*

La dose raccomandata è 4 mg in infusione endovenosa della durata di 15 minuti ogni 28 giorni. La somministrazione di acido zoledronico non risulta comunque scevra di effetti collaterali, in particolare l'effetto più comunemente associato è una sindrome simil-influenzale in circa il 9% dei pazienti, che comporta dolore alle ossa (9,1%), febbre (7,2%), affaticamento (4,1%) e brividi (2,9%). Sotto l'azione del farmaco la calcemia può diminuire fino a livelli di ipocalcemia (asintomatica) in circa il 3% dei pazienti, per cui è raccomandata la supplementazione con 500 mg/die di calcio per via orale e 400 UI/die di vitamina D.

Come con altri bisfosfonati, il trattamento con acido zoledronico è stato associato a riduzione della funzionalità renale (2-5%); i fattori che possono aumentare il rischio di deterioramento della funzionalità renale comprendono la disidratazione, una preesistente disfunzione renale, cicli ripetuti di acido zoledronico e di altri bisfosfonati così come l'uso concomitante di altri farmaci nefrotossici. Sebbene il rischio sia ridotto con l'utilizzo della dose più bassa fra quelle testate (4 mg di acido zoledronico nell'arco di 15 minuti), il peggioramento della funzionalità renale può comunque verificarsi, per cui è raccomandata la verifica, prima della somministrazione di ciascuna dose di acido zoledronico, dei livelli sierici di creatinina del paziente. In generale l'uso di acido zoledronico non è raccomandato in pazienti con insufficienza renale grave.

Nel 2002, l'FDA ha ricevuto segnalazioni di diversi pazienti con cancro, trattati con acido zoledronico per via endovenosa, che hanno sviluppato osteonecrosi della mandibola (osteonecrosis of the jaw, ONJ). In seguito, è stata riportata una serie di 36 casi con ONJ che erano stati trattati con pamidronato o acido zoledronico [217]. Un secondo report nel 2004 ha incluso 63 pazienti con ONJ, di cui 56 avevano ricevuto somministrazione endovenosa di bifosfonati per cancro e 7 trattati con bifosfonati per via orale per osteoporosi [218]. In altro report su 252 pazienti con diverse neoplasie trattati con bifosfonati, 17 (6,7%) hanno sviluppato ONJ [219]. Da notare, l'incidenza di ONJ aumentava con la durata dell'esposizione ai farmaci (1,5% tra i pazienti trattati per 4 - 12 mesi; 7,7% nei pazienti trattati per 37 - 48 mesi).

I fattori di rischio specifici per ONJ includono radioterapia a livello di testa e collo (osteoradionecrosi), malattia periodontale, procedure dentali che implicano interventi all'osso e traumi da protesi [220].

Fattori di rischio aggiuntivi in pazienti con cancro includono la chemioterapia concomitante, l'utilizzo di corticosteroidi o di farmaci antiangiogenici e le infezioni, specie nei pazienti immunocompromessi.

Fattori di rischio legati al farmaco includono la potenza dei singoli bifosfonati (quelli somministrati per via endovenosa, quali acido zoledronico e pamidronato, sono più potenti dei bifosfonati orali) e la durata della terapia [221]. In generale, i pazienti con una storia di malattia infiammatoria dentale, per esempio con ascessi peridontali e dentali, presentano un aumento di 7 volte del rischio di sviluppare ONJ.

Diabete, abitudine al fumo, consumo di alcool e scarsa igiene orale sembrano rappresentare fattori di rischio aggiuntivi.

Le misure preventive in grado di ridurre il rischio di ONJ legato all'uso dei bifosfonati comprendono l'effettuazione di una RX ortopantomografia e di una visita odontoiatrica di routine prima di programmare la terapia con bifosfonati, con l'indicazione a rimandare la terapia fino a che l'eventuale bonifica dentale non sia stata completata, e la sospensione del trattamento per un periodo di tempo adeguato in caso di intervento chirurgico elettivo dentale di tipo invasivo in corso di terapia; ovviamente, essenziali i controlli periodici.

Per questo, così come per altri effetti collaterali (si pensi al peggioramento della funzionalità renale), uno dei fattori determinanti appare essere la durata complessiva del trattamento: al riguardo, non esistono tuttavia indicazioni precise, per quanto sia prassi comune non prolungare il trattamento oltre i 24 mesi [222].

Meccanismo d'azione differente caratterizza invece i più recenti inibitori di RANKL, come denosumab, anticorpo monoclonale interamente umano, avente come target la proteina ligando di RANK (RANKL).

Denosumab interferisce con la maturazione degli osteoclasti legandosi a RANKL e inibendone il segnale, proteggendo di fatto l'osso dall'eccesso di riassorbimento mediato dall'iperattivazione osteoclastica, responsabile del danno scheletrico.

Il farmaco è stato approvato dall'FDA, dall'EMA, e più recentemente dall'AIFA, per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da patologia tumorale con localizzazioni ossee. Per quanto riguarda il carcinoma prostatico, i risultati più importanti sono forniti da uno studio di fase III, in doppio cieco, che ha arruolato 1904 pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione e metastatica all'osso, randomizzati a ricevere acido zoledronico o denosumab (120 mg sotto cute). Questo studio ha valutato il tempo di insorgenza di eventi scheletrici (SRE, skeletal-related events: frattura patologica dell'osso, necessità di trattamenti chirurgici o radioterapici, compressione midollare) [223]. Denosumab ha ritardato in modo statisticamente significativo la comparsa di SRE rispetto all'acido zoledronico (20.7 mesi vs 17.1, rispettivamente; HR 0.82, 95% CI 0.71-0.95, $p=0.008$) (**Livello di Evidenza: 1+**).

Al di là del dato di efficacia è difficile fornire indicazioni perentorie sul corretto posizionamento di queste due opzioni nell'ambito della prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti con metastasi ossee. Sta di fatto che alcune differenze sostanziali fra i due trattamenti risultano evidenti, a partire dalla diversa formulazione

(sottocute per denosumab, endovena per acido zoledronico) e da alcune tossicità: nello studio di fase III sopra riportato si è infatti osservato con denosumab un maggior numero di casi di osteonecrosi mandibolare (2.3% vs 1.3%) e di ipocalcemia (13% vs 6%, anche per denosumab è consigliata adeguata supplementazione di calcio e Vitamina D), potendosi tuttavia escludere per denosumab una specifica nefrotossicità.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	In pazienti con evidenza di metastasi ossee può essere preso in considerazione un trattamento per la prevenzione degli eventi scheletrici con denosumab o con acido zoledronico.	Positiva debole

5.4.3.2 Radioterapia palliativa

La radioterapia è un importante strumento di controllo dei sintomi derivanti dalle metastasi ossee da cancro prostatico.

Possono essere usati con sicurezza schemi di trattamento ipofrazionati (che cioè suddividono la dose totale in un numero limitato di frazioni), che hanno il vantaggio di ridurre gli accessi in ospedale o la durata del ricovero.

Una review della Cochrane Library ha preso in considerazione 11 studi che hanno confrontato l'ipofrazionamento con frazione singola vs il frazionamento standard con finalità palliative sull'osso. Malgrado una dimostrata pari efficacia sulla palliazione del dolore osseo a breve termine, nel medio e lungo termine, è stato tuttavia osservato un significativo numero di ritrattamenti (26% vs 7.4%) e una differenza statisticamente significativa nell'incidenza di eventi scheletrici (3% vs 1.6%) a svantaggio dei pazienti trattati con ipofrazionamento rispetto alla schedula classica [224] (**Livello di Evidenza: 1+**). Nei pazienti con speranza di vita adeguata è pertanto preferibile non utilizzare trattamenti in frazione singola.

5.4.3.3 Terapia radiometabolica

La terapia radiometabolica è un'opzione appropriata per i pazienti con malattia sintomatica e diffusa a più sedi scheletriche. I radiofarmaci più utilizzati in passato sono stati i difosfonati marcati con ¹⁵³Sm (Samarium) o con ⁸⁹Sr (Stronzio), che hanno dimostrato buona efficacia come trattamento palliativo antalgico in pazienti con metastasi osteoblastiche multiple [225,226].

Se in passato la terapia radiometabolica ha rivestito, almeno in questa patologia, un ruolo esclusivamente palliativo antalgico, nuove prospettive sono emerse dai risultati dello studio di fase III denominato ALSYMPCA (ALpharadin in SYMptomatic Prostate CAncer), pubblicati nel 2013, relativi al Radium223 (radio-223 cloruro), un radio-farmaco ad emissioni di radiazioni alfa [227-229].

Lo studio (di fase III, randomizzato in doppio-cieco, controllato verso placebo), ha arruolato 922 pazienti in più di 100 centri di 19 paesi, con malattia resistente alla castrazione, non eleggibili, intolleranti o che avessero fallito una chemioterapia precedente con docetaxel [229]. Il trattamento prevedeva fino a 6 somministrazioni endovenose di Radium 223 (o placebo, ogni 4 settimane).

Endpoint primario dello studio era la sopravvivenza globale. Gli endpoint secondari includevano il tempo alla comparsa di SRE (eventi scheletrici), il tempo alla progressione del PSA, la sicurezza e l'impatto sulla qualità di vita di Radium 223 associato alla terapia standard rispetto al placebo associato alla terapia standard.

Per la prima volta, in pazienti con cancro alla prostata resistente alla castrazione e metastasi ossee sintomatiche, una terapia radiometabolica ha migliorato significativamente l'OS del 44% ($p = 0,0018$, HR =

0,695), Tutti gli endpoint secondari sono stati soddisfatti, incluso il prolungamento del tempo al primo evento scheletrico [229] (**Livello di Evidenza: 1++**).

In particolare i pazienti trattati con Radium 223 hanno avuto i seguenti risultati:

- L'OS è risultata di 14 mesi, rispetto a 11,2 mesi per i pazienti trattati con il placebo.
- Il tempo mediano a SRE è risultato di 13,6 vs 8,4 mesi (HR = 0,61, p = 0,0004).
- La totale normalizzazione della fosfatasi alcalina (ALP) è stata osservata nel 33% dei pazienti che hanno assunto Radium 223 rispetto all'1% osservato nei pazienti trattati con placebo (p < 0,001).
- Un miglioramento del 49% del tempo alla progressione biochimica (HR = 0,67, p = 0,0001).

Il profilo di tollerabilità e di sicurezza generale di Radium 223 è decisamente migliore rispetto a quello degli altri radiofarmaci oggi disponibili (caratterizzato da una spiccata tossicità midollare).

Sulla base di questi risultati, di indubbio interesse, il farmaco ha già ricevuto l'approvazione EMA e più recentemente AIFA con l'indicazione al *“trattamento di soggetti adulti affetti da carcinoma prostatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note”*, e, con tale indicazione, è pertanto divenuto disponibile anche in Italia [attualmente il farmaco è in fascia C(nn)]. Peraltro, al di là di queste indicazioni, giova ricordare come la presenza di malattia evolutiva a sede linfonodale o pelvica (prostatica per i pazienti inizialmente sottoposti a RT definitiva, a livello della loggia per i pazienti sottoposti in precedenza a prostatectomia radicale) sia anch'essa da valutare sempre attentamente prima di candidare un paziente a trattamento con Ra-223.

Come già ribadito in precedenza (si veda 5.4.2.4), nello studio ALSYMPCA Radium-223 è stato confrontato con placebo e mancano studi randomizzati di confronto con le altre possibili opzioni terapeutiche (chemioterapia, trattamenti ormonali di nuova generazione). Stante dunque l'impossibilità di affidarsi a confronti indiretti tra i vari studi che hanno testato queste diverse terapie in popolazioni sostanzialmente differenti, mancano evidenze adeguate per il corretto posizionamento della terapia radiometabolica con Radium-223 nei pazienti M1, affetti da malattia resistente alla castrazione e localizzazioni ossee diffuse.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
B	Radium-223 può essere considerato una delle opzioni terapeutiche disponibili nei pazienti resistenti alla castrazione con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi linfonodali o viscerali o concomitante progressione a livello prostatico (per i pazienti inizialmente sottoposti a RT definitiva) o a livello della loggia prostatica (nei pazienti sottoposti in precedenza a prostatectomia radicale).	Positiva debole

6. Follow-Up

Attualmente non si dispone di studi randomizzati che dimostrino chiare evidenze di miglioramento della sopravvivenza tra diverse strategie di follow up. Solo nel sottogruppo dei pazienti in ricaduta biochimica dopo chirurgia radicale (15-40% dei pazienti), da uno studio retrospettivo l'applicazione di una RT di salvataggio dimostra un aumento significativo della sopravvivenza cancro-specifica rispetto ai pazienti non avviati a tale procedura (HR 0,32, p < 0,001) [1]. Anche se non esiste un consenso unanime sul tipo e sulla periodicità degli esami da eseguire nei pazienti con carcinoma prostatico, la maggior parte dei medici e dei pazienti ritiene opportuna una valutazione periodica dello stato di malattia [2,3].

Nei pazienti operati e in quelli trattati con radioterapia con fini di radicalità, lo scopo del follow-up è fondamentalmente quello di identificare l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza. Nei pazienti con malattia avanzata in trattamento con terapia ormonale e/o chemioterapia, il follow-up ha lo scopo di valutare la risposta alle terapie.

In tutti i casi, inoltre, il follow-up del paziente ha lo scopo di valutare l'incidenza e di controllare, se possibile, l'evoluzione degli effetti collaterali indotti dai vari tipi di trattamento o delle complicanze causate

dalla malattia. Si rimanda al paragrafo 5.1.3 per le tossicità correlate al trattamento chirurgico e radioterapico, di cui bisogna tener conto anche nei controlli di follow up. Anche se la maggior parte dei pazienti è rassicurata da un follow-up assiduo e dalla periodica ripetizione di esami in grado di valutare lo stato di salute, occorre considerare tuttavia che la ripetizione troppo frequente di esami clinici e strumentali può in realtà essere un disagio per i pazienti stessi, di solito per quelli più anziani. Pertanto, a prescindere dall'esame clinico, di fatto indispensabile nella rivalutazione periodica di questi pazienti, è oggi proponibile modulare, in linea generale, l'esecuzione degli esami strumentali sulla base dei livelli di PSA. Il comportamento dei livelli di PSA si correla, infatti, piuttosto fedelmente con il decorso della malattia, sia dopo i trattamenti locoregionali sia in corso di terapia ormonale.

6.1 PSA dopo prostatectomia radicale

Dopo chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard (non ultrasensibili) deve scendere a valori indosabili. L'emivita del PSA (circa 3 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità dell'atto chirurgico sia già possibile a 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente più affidabile, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore. Il minimo livello di PSA misurabile dipende dal metodo di misura e dal criterio decisionale adottato. Livello, metodo analitico e criterio dovrebbero essere riportati nel referto del PSA. Si raccomanda comunque di confrontarsi con il laboratorio per definire un livello concordato [1,4-7].

Qualora si riscontrino livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia radicale, è raccomandabile considerare le variazioni nel tempo del biomarcatore in prelievi seriati; se livelli minimi dosabili rimangono stabili, è possibile che non si tratti di malattia residua, ma di un rilascio da parte di tessuto prostatico residuo o di tessuti extraprostatici. Per contro, se i livelli mostrano una tendenza verso l'incremento è ipotizzabile la presenza di malattia residua. E' comunque necessario un livello di PSA $>0,2/ >0,4$ ng/ml confermato a un successivo prelievo eseguito a 4 settimane dal precedente controllo per definire la ripresa biochimica di malattia. Il monitoraggio nel tempo può aiutare a discriminare fra incrementi spuri e incrementi legati alla ripresa di malattia. L'analisi dei dati seriati ed il calcolo del tempo di raddoppiamento è un criterio che permette di prevedere con ragionevole probabilità il rischio di ricaduta clinica; tuttavia, l'affidabilità del tempo di raddoppiamento è elevata per valori estremi (molto rapido o molto lento), mentre rimane controversa per valori intermedi, che sfortunatamente sono di più frequente riscontro [8].

6.2 PSA dopo radioterapia con intenti curativi

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico. Le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato. Tuttavia, dai risultati riportati in letteratura si possono trarre le seguenti indicazioni [9-13]:

1. Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA < 1.0 ng/ml riflette la "radicalità" del trattamento ed è associato ad una prognosi migliore
2. La riduzione dei livelli di PSA richiede un tempo piuttosto lungo: infatti, il nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è di solito caratteristico delle neoplasie più differenziate ed è un indice prognostico favorevole.
3. Secondo il Consensus Panel della Società americana ASTRO (American Society of Therapeutic Radiology and Oncology) la recidiva biochimica corrisponde al valore intermedio fra il nadir del PSA e il primo di tre aumenti consecutivi del PSA. E' tuttavia ampiamente riconosciuto che tale definizione ha in realtà diversi punti critici, quali ad esempio il mancato "utilizzo" del livello di PSA al nadir come parametro di nota e l'obbligo, di fatto, di retrodatare il tempo della recidiva biochimica, senza contare l'indaginosità delle tre ripetizioni seriali del PSA, che devono essere tutte in incremento per soddisfare la definizione. Una definizione alternativa (detta "di Phoenix") prevede che il valore del PSA alla recidiva biochimica sia raggiunto alla progressione del PSA stesso oltre i 2 ng/ml rispetto al nadir postradioterapico. Tale criterio, già adottato da altre autorevoli società scientifiche, quali ad esempio EAU (European Urology Association),

oltre ad una maggiore semplicità ed immediatezza nel calcolo, ha mostrato una maggiore precisione rispetto a quello ASTRO nel predire i fallimenti clinici e appare come il criterio più valido per “identificare” la recidiva biochimica.

6.3 PSA in corso di terapia ormonale

Numerose dimostrazioni sperimentali indicano che la deprivazione androgenica può inibire il PSA in modo indipendente rispetto al blocco della crescita cellulare. Queste informazioni, indubbiamente rilevanti dal punto di vista conoscitivo, hanno per altro un’influenza non critica sull’utilizzo clinico del marcatore. Infatti, il PSA rimane un ottimo indicatore di risposta alla terapia o di progressione [14-17]. Pur non essendo disponibili ancora algoritmi d’interpretazione standardizzati, si può concordare sui seguenti punti:

- Se il PSA raggiunge valori prossimi allo zero, la durata della risposta è maggiore;
- La rapidità della riduzione dei valori di PSA è un indice prognostico favorevole;
- La progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia;
- Nei pazienti con PSA stabilmente ai livelli di nadir la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali (incluso PETcolina) sono superflui (essendo molto poco probabile, anche se non impossibile, che la progressione di malattia avvenga senza un concomitante rialzo anche del PSA, per quanto possano fare eccezione le forme di alto grado).

6.4 PSA in corso di chemioterapia

In corso di chemioterapia, l’utilizzo del PSA come indice di risposta al trattamento deve essere sempre considerato con molta attenzione: sono infatti note oscillazioni del marcatore in corso di trattamento indipendenti dall’evoluzione della malattia, ma correlate all’effetto dei farmaci citotossici stessi sulla produzione del PSA.

È stato infatti evidenziato che fino al 20% dei pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico con beneficio in termini di risposta del PSA a completamento della terapia stessa (decremento del PSA $\geq 50\%$, confermato a 4 settimane) o quantomeno una sua stabilizzazione, possono tuttavia presentare un incremento del marcatore all’inizio della terapia (per lo più nelle prime 8 settimane), talora anche considerevole (fino a due volte rispetto al valore basale), secondo quella che è stata denominata “PSA surge syndrome” [18].

L’effetto dei farmaci citotossici sull’espressione del PSA deve pertanto essere attentamente considerato allorché si debba interpretare l’andamento del marcatore come indice di risposta ai trattamenti: questo infatti va sempre confrontato e contestualizzato con l’andamento degli altri parametri clinico-strumentali.

Peraltro è stato anche dimostrato che decrementi del PSA $\geq 50\%$ rispetto ai valori pre-trattamento si accompagnano ad un significativo vantaggio di sopravvivenza [19,20]. Kelly e coll., in una casistica di 110 pazienti, hanno riportato un vantaggio di sopravvivenza statisticamente significativo per coloro che hanno sperimentato un decremento del PSA $\geq 50\%$ (> 25 mesi) rispetto a quelli senza tale declino (sopravvivenza media di 8,6 mesi) [19]. Smith e coll. hanno invece dimostrato che una riduzione del PSA $\geq 50\%$ per almeno 8 settimane, a seguito della chemioterapia, correla con una mediana di sopravvivenza significativamente maggiore (91 settimane vs 38) rispetto a pazienti che non hanno raggiunto tale riduzione [20].

Un miglioramento della sopravvivenza correlabile alla risposta del PSA è stato anche osservato nello studio TAX 327, con una mediana di sopravvivenza di 33 mesi quando il PSA è sceso a valori <4 ng/mL, rispetto ai 15,8 mesi per PSA superiori a tale soglia. Peraltro va sottolineato che, sempre in questo studio, benché una risposta biochimica sia stata evidenziata in entrambi i bracci di trattamento con docetaxel, quello settimanale e quello trisettimanale, e con percentuali di risposta del marcatore sostanzialmente sovrapponibili, il miglioramento della sopravvivenza si è poi dimostrato solo per il regime trisettimanale.

Come ulteriore elemento di riflessione, giova ricordare che, per quanto il PSA venga utilizzato come strumento di screening rapido per verificare l’attività di nuovi agenti oggetto di ricerca, ci sono prove contraddittorie sul suo ruolo come marcatore di risposta in tali contesti, specie laddove vengano sperimentati farmaci non chemioterapici a bersaglio molecolare o ad azione immunomodulatoria: si consideri ad esempio il fatto che i vaccini Sipuleucel-T (Provenge) e TRICOM (PROSTVAC) hanno dimostrato un vantaggio

significativo in termini di sopravvivenza globale senza alcun cambiamento nei valori di PSA, sollevando dubbi circa il suo reale valore in tale ambito.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Livello di evidenza	Forza della Raccomandazione
D	Esame clinico ed esplorazione rettale dovrebbero essere effettuati ogni 3 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi fino al quinto anno, poi ogni anno.	4	Positiva debole
D	Il dosaggio del PSA dovrebbe essere ripetuto ogni 3 mesi nei primi due anni dal trattamento primario, ogni 6 mesi fino al quinto anno, poi ogni anno. In caso di controllo post-chirurgico, è necessaria una prima valutazione del PSA dopo quattro-otto settimane, per la definizione della recidiva biochimica (Skolarus TA et al. CA Cancer J Clin 2014)	3	Positiva debole
D	<u>In assenza di indicazioni cliniche</u> i seguenti esami sono sconsigliati: scintigrafia ossea, TC-PET con colina; radiografia del torace; ecografia addominale	4	Negativa debole

7. Figure

Figura 1.1 - Terapia della malattia organo-confinata

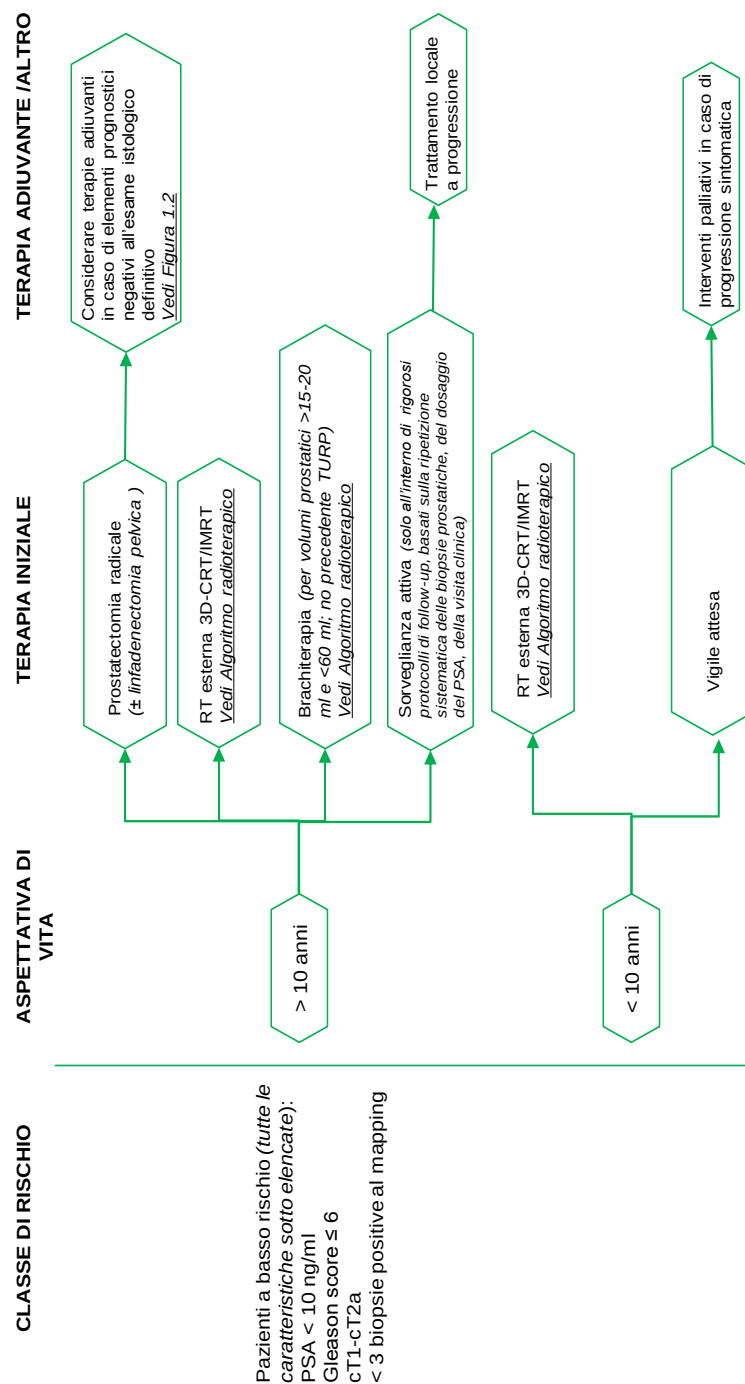


Figura 1.2 - Terapia della malattia organo-confinata

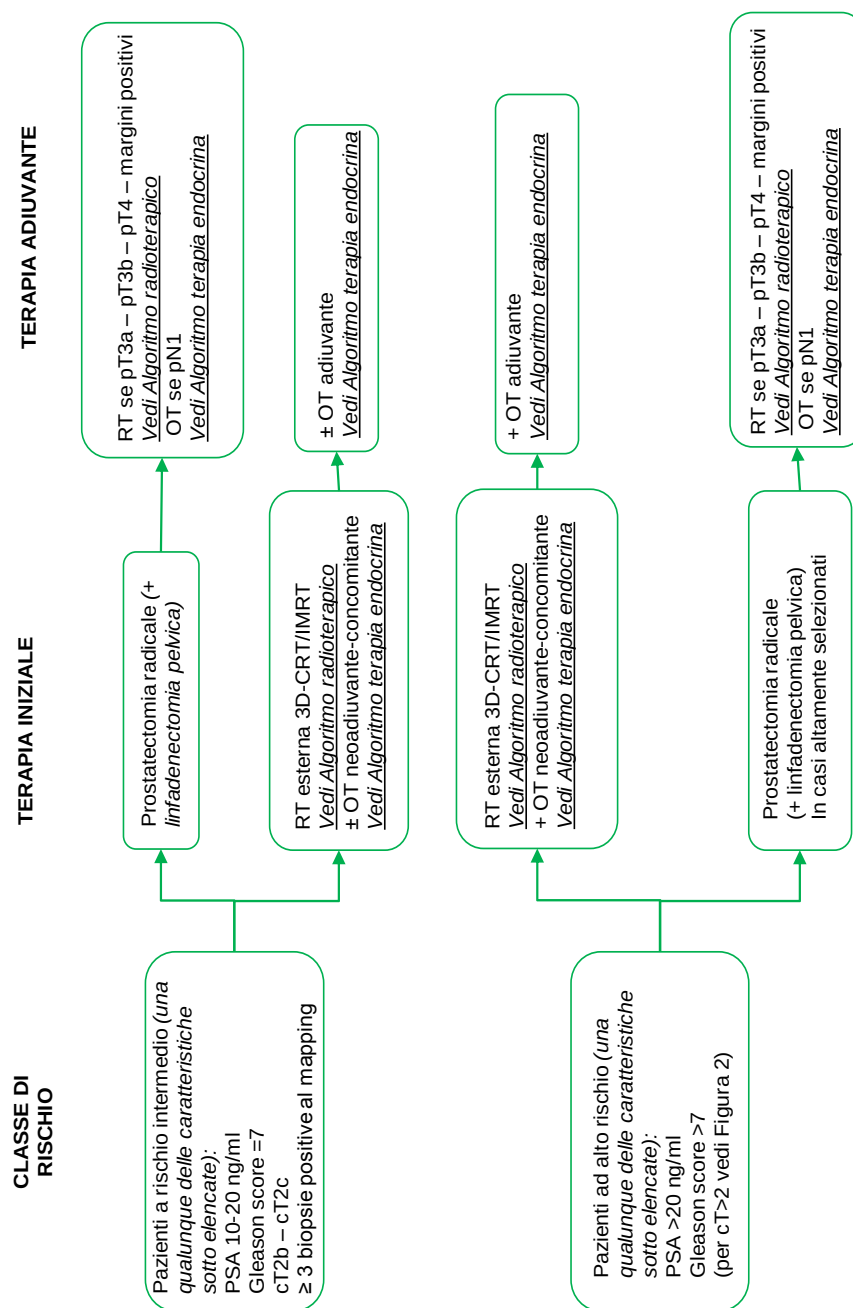


Figura 2 - Terapia della malattia extra-prostatica

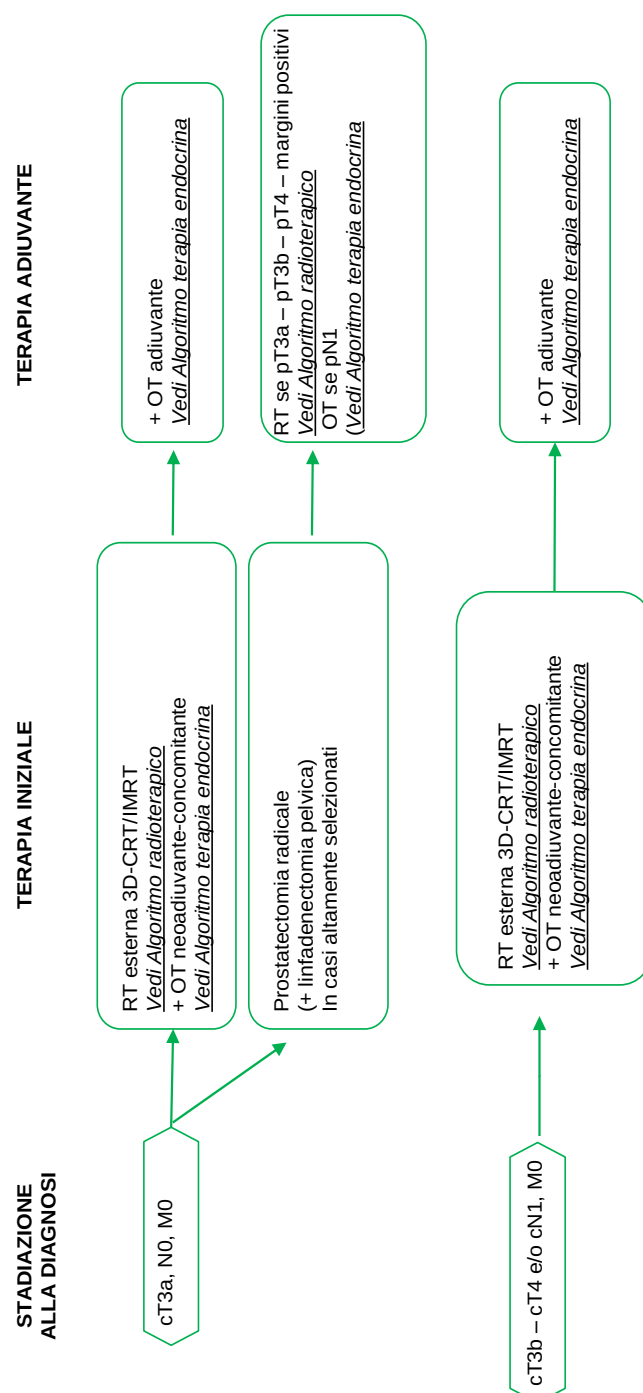
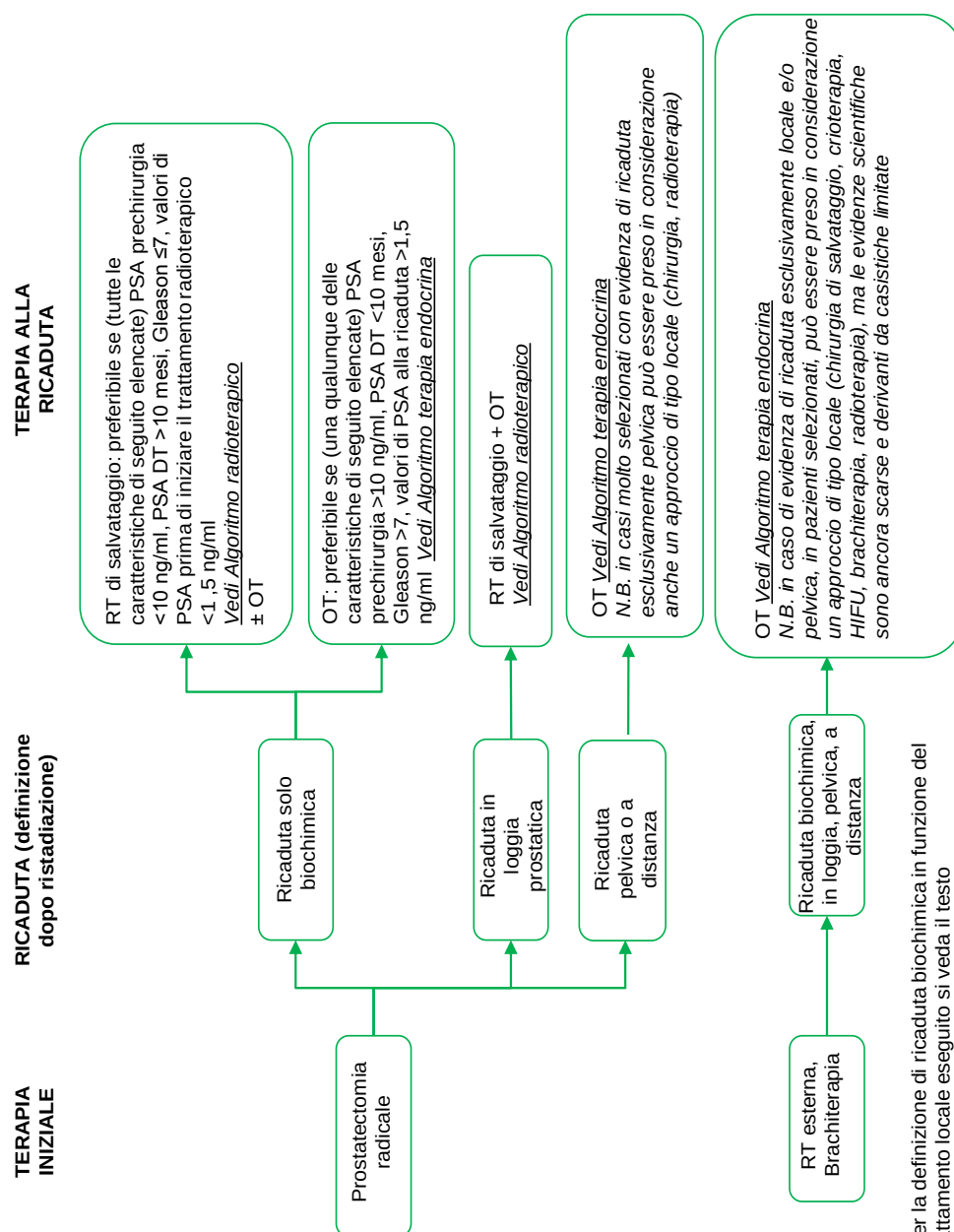
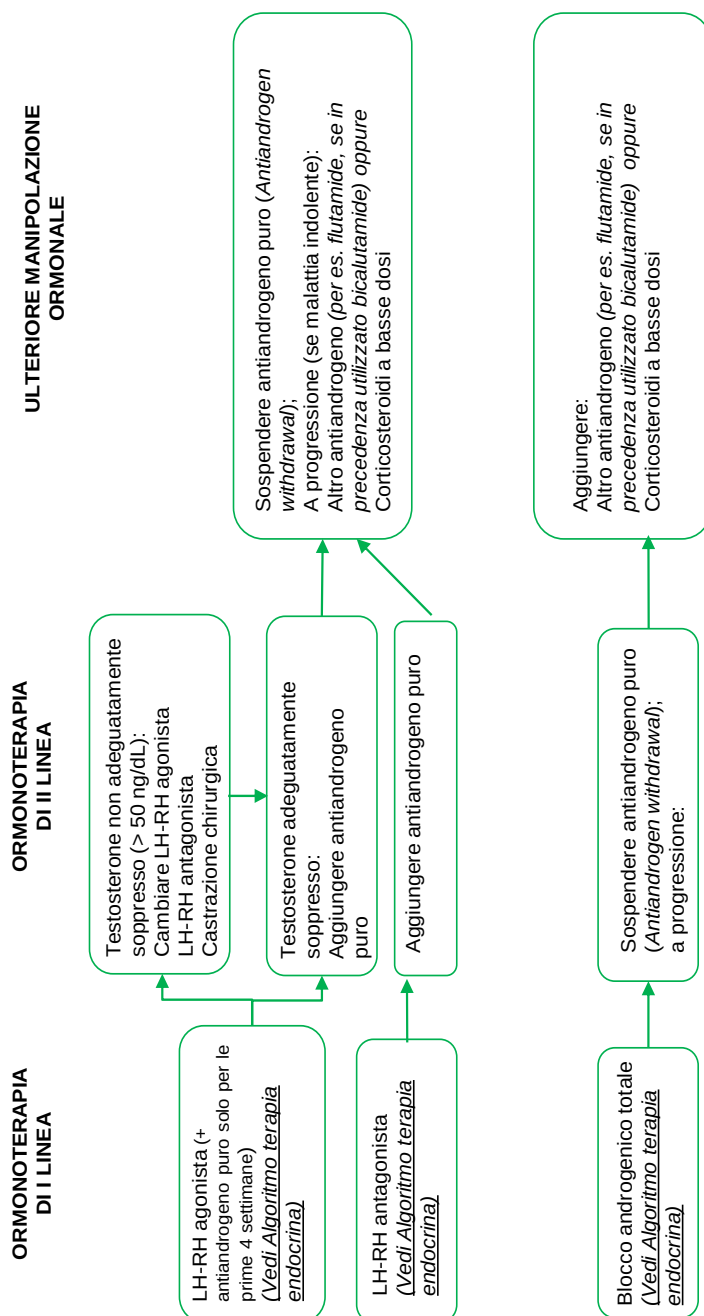


Figura 3 - Terapia della malattia recidiva dopo i trattamenti locali*



*per la definizione di ricaduta biochimica in funzione del trattamento locale eseguito si veda il testo

Figura 4 - Malattia ormonosensibile (M1)*



*In linea di principio, i pazienti M1a dovrebbero essere trattati come gli altri pazienti metastatici ovvero avviati a terapia endocrina secondo le modalità previste nella Figura. Tuttavia, pur in assenza di studi prospettici e tantomeno controllati, singoli "case report" e analisi di serie retrospective indicano che in casi molto selezionati, con malattia linfonodale iuxta-regionale, che abbiano risposto in maniera adeguata alla terapia endocrina di prima linea, possa essere utilizzata in aggiunta anche la RT esterna, eventualmente con "boost" sulle sedi di malattia, in analogia a quanto avviene per i tumori extra-prostatici cN1

Figura 5 - Malattia resistente alla castrazione (CRPC) (M0/M1)

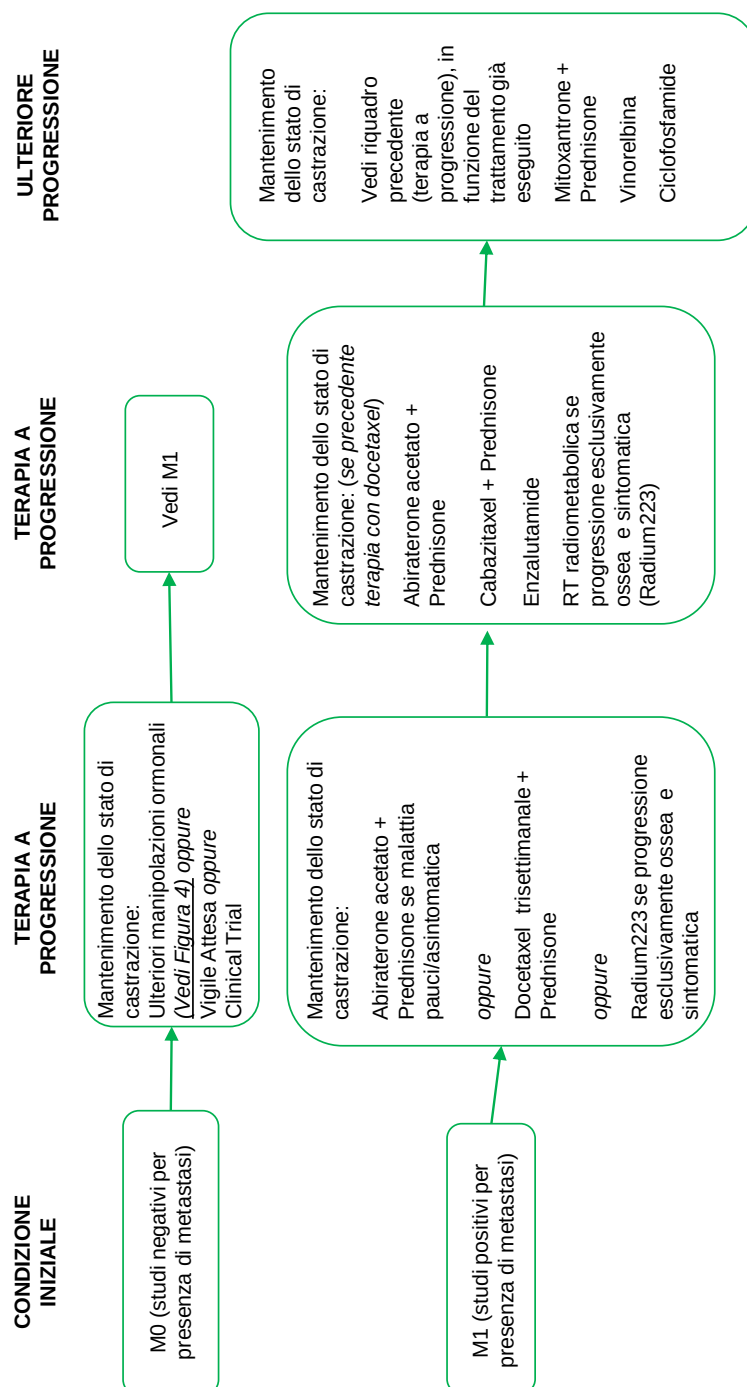


Figura 6 - Algoritmo radioterapico

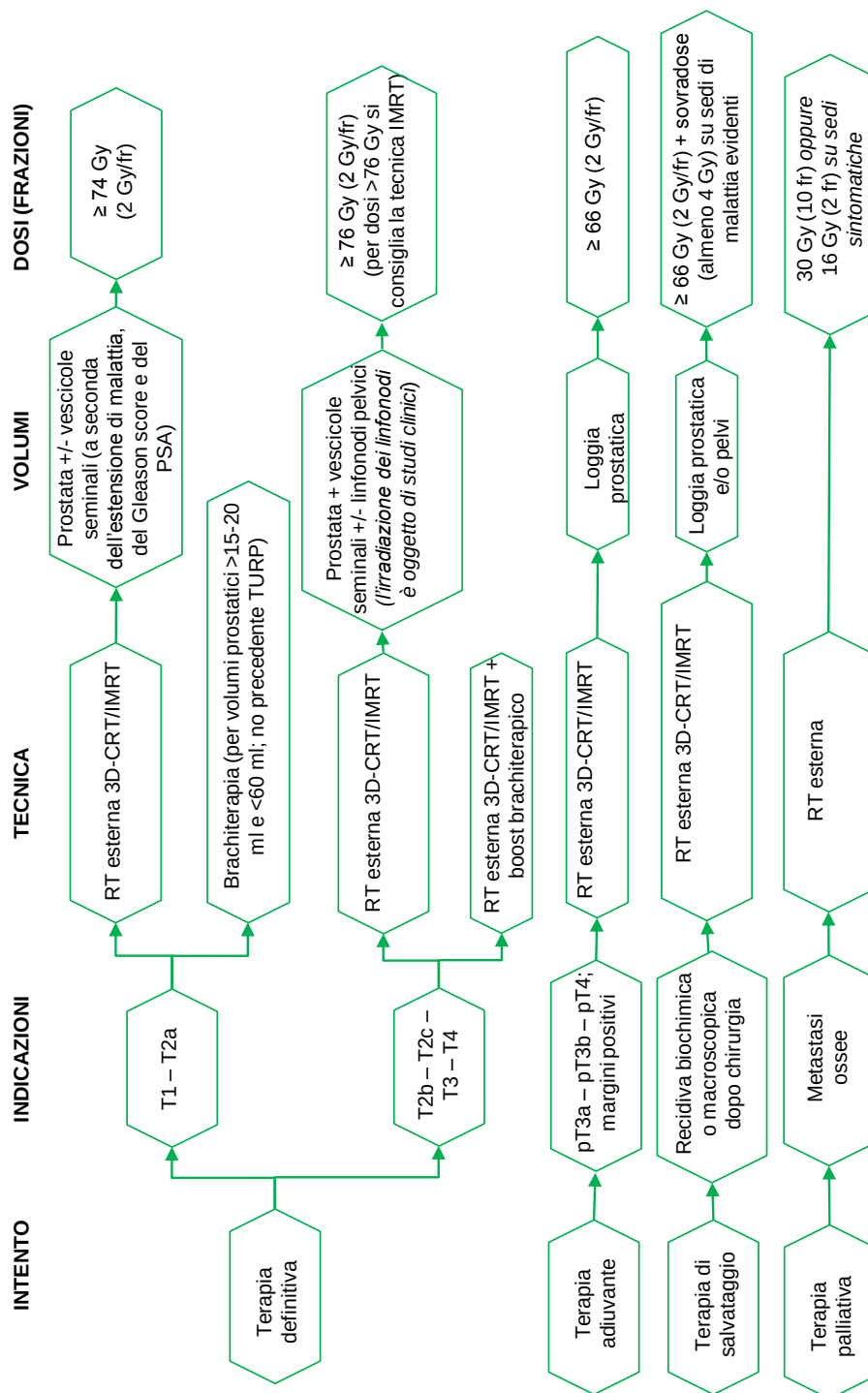
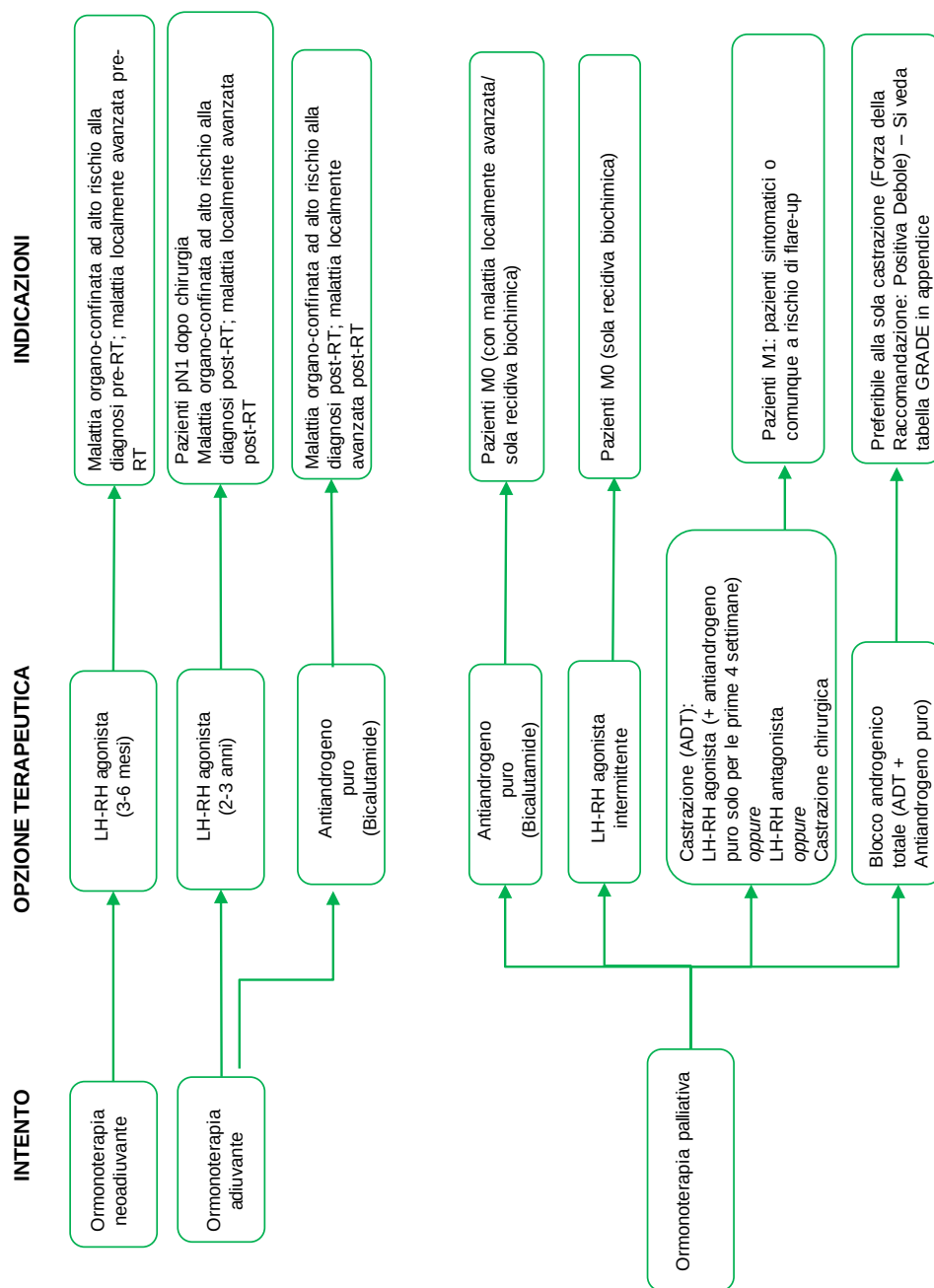


Figura 7 - Algoritmo di terapia endocrina



8. Raccomandazioni prodotte con metodologia GRADE

Questa raccomandazione è stata prodotta con metodo GRADE.

In appendice online: quesito clinico all'origine della raccomandazione, votazione della criticità degli outcome, tabella GRADE completa e caratteristiche del panel.

QUESITO 1: Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati all'inizio di una terapia endocrina, è raccomandabile l'impiego di un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale)?						
RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) <u>dovrebbe essere utilizzato</u> , in assenza di controindicazioni e se ben tollerato						
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE						
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: L'effetto è evidente per ogni singolo outcome, sempre in senso favorevole; l'entità non è trascurabile, specie considerando gli outcome di maggior "peso" (si veda anzitutto il dato sulla OS a 5 anni). Nessuno degli studi inclusi nella meta-analisi riportava dati relativi agli eventi avversi non rendendo possibile una valutazione esaustiva del bilancio beneficio/danno.						
Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	Positiva debole	Negativa debole	Negativa forte	Favorevole	Incerto	Sfavorevole
	7			7		
Implicazioni per le ricerche future: Ad oggi non esistono studi potenziati per questo tipo di confronto. I dati ad oggi disponibili sono stati inseriti in una metanalisi in cui tuttavia non sono riportate le informazioni relative agli eventi avversi. Entrambi questi aspetti devono essere oggetto di valutazione.						
Qualità delle Evidenze La qualità globale delle evidenze è risultata MOLTO BASSA in quanto gli studi valutati erano affetti da sostanziali rischi di bias: allocation concealment non riportato nella maggior parte degli studi inclusi e possibile detection bias nella valutazione della progression free survival dovuta alla mancanza di mascheramento del valutatore. Per quanto riguarda l'overall survival a 5 anni la meta-analisi includeva 7 studi con risultati favorevoli al BAT (HR1.29 [95%CI 1.11, 1.50]), mentre i risultati dell'analisi di sensitività che includeva solo i due studi di elevata qualità metodologica non mostrava più il vantaggio riportato in precedenza.						
Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA						

9. Bibliografia

9.1 EPIDEMIOLOGIA

- 1- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jan-Feb;64(1):9-29.
- 2- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-592.
- 3- Documento AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia, 2013. Intermedia Editore (<http://www.aiom.it>)

9.2 EZIOLOGIA, CHEMIOPREVENZIONE, DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING

- 1- Shaneyfelt T, Husein R, Bubley R, Mantzoros C. Hormonal Predictors of Prostate Cancer: A Meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847-853.
- 2- Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. *Urology* 1994; 44:2-8.
- 3- Hemminki K. Familial risk and familial survival in prostate cancer. *World J Urol* 2012 Apr;30(2):143-8.
- 4- Kheirandish P, Chingwundoh F. Ethnic differences in prostate cancer. *Br J Cancer* 2011 Aug;105(4):481-5.
- 5- Leitzmann MF, Rohrmann S. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location, and behavioral correlates. *Clin Epidemiol* 2012;4:1-11.
- 6- Laurence N, Kolonel, Nomura A. M. Y., Cooney R.V. Dietary fat and prostate cancer: current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:414-428.
- 7- Gallagher RP, Kutynec CL. Diet, micronutrients and prostate cancer: a review of the evidence. *Can J Urol.* 1997; 4:22-27.
- 8- Schmid HP, Engeler DS, Pummer K, et al. Prevention of prostate cancer: more questions than data. *Recent Results Cancer Res* 2007;174:101-7.
- 9- Klein EA, Thompson IM. Update on chemoprevention of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2004; 14:143-149.
- 10- Bostwick DG, Neumann R, Qian J, Cheng L. Reversibility of prostatic intraepithelial neoplasia: implications for chemoprevention. *Eur Urol* 1999; 35: 492-495.
- 11- Taneja Samir S. Drug Therapies for Eradicating High-Grade Prostatic Intraepithelial Neoplasia in the Prevention of Prostate Cancer. *Rev Urol.* 2005; 7(Suppl 3): S19–S29.
- 12- Thompson I, Goodman PM, Tangen CM. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003, 349: 335-342.
- 13- Andriole GL, Bostwick DG, Brawley OW, Gomella LG, Marberger M, Montorsi F, Pettaway CA, Tammela TL, Teloken C, Tindall DJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler IL, Rittmaster RS. Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1192-2002.
- 14- Thompson I. Chemoprevention of prostate cancer: agents and study designs. *J Urol* 2007 Sep;178(3 Pt 2):S9-S13.
- 15- Lippmann SM, Goodman PJ, Klein EA, et al: Designing the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *J Natl Cancer Inst* 2005, 97: 94-102.
- 16- Andriole G, Bostwick D, Brawley O, et al; REDUCE study Group: Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE trial). *J Urol* 2004, 172: 1314-1317.
- 17- Thorpe JF, Jain S, Marczylo TH, Gescher AJ, Steward WP, Mellon JK. A review of phase III clinical trials of prostate cancer chemoprevention. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 207–211.
- 18- Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and Prostate-Cancer Mortality in a Randomized European Study. *N Engl J Med* 2009;360:1320-8.
- 19- Andriole GL, Grubb RL III, Buys SS, et al. Mortality Results from a Randomized Prostate-Cancer Screening Trial. *N Engl J Med* 2009;360:1310-9.
- 20- Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, Buys SS, Chia D, Church TR, Fouad MN, Isaacs C, Kvale PA, Reding DJ, Weissfeld JL, Yokochi LA, O'Brien B, Ragard LR, Clapp JD, Rathmell JM, Riley TL, Hsing AW, Izmirlian G, Pinsky PF, Kramer BS, Miller AB, Gohagan JK, Prorok PC; PLCO Project Team. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Jan 18;104(2):125-32.

- 21-Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al.; ERSPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15;366(11):981-90.
- 22-Hugosson J, Carlsson S, Aus G, Bergdahl S, Khatami A, Lodding P, Pihl CG, Stranne J, Holmberg E, Lilja H. Mortality results from the Göteborg randomized population-based prostate-cancer screening trial. *Lancet Oncol*. 2010 Aug;11(8):725-32
- 23-Neal DE. PSA testing for prostate cancer improves survival—but can we do better? *Lancet Oncology*. 2010 Aug;11(8):702-3.
- 24-Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G. Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening. *Eur J Cancer* 2000; 36:1347-1350.
- 25-Bartsch G, Horniger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D et al. Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria. *Urology* 2002; 58:417-424.
- 26-Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Crkery ES, Barry MJ. Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut. *BMJ* 2002; 325:740.
- 27-Connolly D, Black A, Gavin A, Keane PF, Murray LJ. Baseline Prostate-Specific Antigen Level and Risk of Prostate Cancer and Prostate-Specific Mortality: Diagnosis Is Dependent on the Intensity of Investigation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:271–8.
- 28-Cooper GS, Yuan Z, Jethva RN, Rimm AA. Determination of county-level prostate carcinoma incidence and detection rates with Medicare claims data. *Cancer* 2001; 92:102-109.
- 29-Melia J and Moss S. Survey of the rate of PSA testing in general practice. *British J Cancer* 2001; 85:656-6657.
- 30-Ciatto S. Screening for prostate cancer by PSA determination: a time for caution. *Int J Biol Markers* 2000, 15:285-287.
- 31-Moyer VA; U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2012 Jul 17;157(2):120-34.
- 32-Advisory Committee on Cancer Prevention. Position paper. Recommendations on cancer screening in European Union. *Eur J Cancer* 2000; 36:1473-1478.
- 33-Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study. *Ann Oncol* 1998; 9:1297-1300.
- 34-MacKenzie R, Chapman S, Holding S, McGeechan K. Matter of faith, not science’: analysis of media coverage of prostate cancer screening in Australian news media 2003–2006. *J R Soc Med* 2007;100:513–521.
- 35-Farwell WR, Linder JA, Jha AK. Trends in Prostate-Specific Antigen Testing From 1995 Through 2004. *Arch Intern Med*. 2007;167(22):2497-2502.

9.3 INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO: ANATOMIA PATOLOGICA E CLASSIFICAZIONE

- 1- Young RH, Srigley JR, Amin MB, Ulbright TM, Cubilla A. Atlas of Tumor Pathology Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis. AFIP Washington D.C.; 2000.
- 2- Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009 Dec; pp. 243-248.
- 3- Bostwick DG, Foster CS, Algaba F, Hutter RVP, Montironi R, Mostofi FK et al. Prostate cancer. Second International Consultation on prostate cancer, Co-Sponsored by WHO and UICC London: Plymbridge Distributors Ltd.; 2004
- 4- Montironi R, Mazzucchelli R, van der Kwast TH. Morphological assessment of radical prostatectomy specimens. A protocol with clinical relevance. *Virchows Arch* 2003; 442: 211-217.
- 5- Montironi R, Mazzucchelli R, Scarpelli M, Lopez-Beltram 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;95:1146-1152.
- 6- Epstein JI, Allsbrook WC jr, Amin MB, Egevad LL, The ISUP Grading Committee. The 2005 International Society of Urological Pathology (ISUP) consensus conference on Gleason grading of prostatic carcinoma *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1228-1242.

- 7- Epstein JI. An update of the Gleason grading system. *J Urol*. 2010 Feb;183(2):433-40.
- 8- Amin MB, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Srigley JR, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors and reporting of prostate carcinoma in prostate needle biopsy specimens. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2005; 216:20-33.
- 9- Montironi R, Cheng L, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Mazzucchelli R, Mikuz G, Kirkali Z, Montorsi F. Original Gleason System Versus 2005 ISUP Modified Gleason System: The Importance of Indicating Which System Is Used in the Patient's Pathology and Clinical Reports. *Eur Urol* 2010; 58:369-373.
- 10- Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Algaba F, Scarpelli M, Mikuz G, Boccon-Gibod L. Prostate carcinoma II. Prognostic factors in prostate needle biopsies. *BJU Int* 2006; 97: 492.
- 11- Montironi R, Vela Navarrete R, Lopez-Beltran A, Mazzucchelli R, Mikuz G, Bono VA Histopathology reporting of prostate needle biopsies. 2005 update. *Virchows Arch* 2006; 449: 1-13.
- 12- Feedland SJ, Aronson WJ, Terris MK, Kane CJ, Amling CL, Dorey F, Presti JC jr. The percentage of prostate needle biopsy cores with carcinoma from the more involved side of the biopsy as a predictor of prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy: results from the Shared Equal Access Regional Cancer Hospital (SEARCH) database. *Cancer* 2003; 98:2344-2350.
- 13- Naya Y, Slaton JW, Troncso P, Okihara K, Bbaian RG. Tumor length and location of cancer on biopsy predict for side specific extraprostatic cancer extension. *J Urol* 2004; 171:1093-1097.
- 14- Berman DM, Epstein JI. When is prostate cancer really cancer? *Urol Clin North Am*. 2014 May;41(2):339-46.
- 15- Pierorazio PM, Walsh PC, Partin AW, Epstein JI. Prognostic Gleason grade grouping: data based on the modified Gleason scoring system. *BJU Int*. 2013 May;111(5):753-60.
- 16- Fine SW, Amin MB, Berney DM, Bjartell A, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, Montironi R, Stief C. A contemporary update on pathology reporting for prostate cancer: biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur Urol*. 2012 Jul;62(1):20-39.
- 17- Lewis JS jr, Vollmer RT, Humphrey PA Carcinoma extent in prostate needle biopsy tissue in the prediction of whole gland tumour volume in a screening population. *Am J Clin Pathol* 2002; 118:442-450.
- 18- Epstein JI Diagnosis and reporting of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Mod Pathol* 2004;17:307-315.
- 19- Srigley JR, Amin MB, Boccon-Gibod L, Egevad L, Epstein JI, Humphrey PA, Mikuz G, Newling D, Nilsson S, Sakr W, Wheeler TM, Montironi R. Prognostic and predictive factors in prostate cancer: historical perspectives and recent international consensus initiatives. *Scan J Urol Nephrol Suppl* 2005;216:8-19.
- 20- Anderson PR, Hanlon AL, Patchefsky A, Al-Saleem T, Hanks GE Perineural invasion and Gleason 7-10 tumours predict increased failure in prostate cancer patients with pretreatment PSA<10 ng/ml treated with conformal external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:1087-1092.
- 21- Qinn DI, Henshall SM, Brenner PC, Kooner R, Golovsky D, O'Neil GF, Turner JJ, Delprado W, Grygiel JJ, Sutherland RL, Stricker PD. Prognostic significance of preoperative factors in localized prostate carcinoma treated with radical prostatectomy: importance of percentage of biopsies that contain tumour and the presence of biopsy perineural invasion. *Cancer* 2003; 97:1884-1893.
- 22- Vargas SO, Jiroutek M, Welch WR, Nucci MR, D'Amico AV, Renshaw AA Perineural invasion in prostate needle biopsy specimens. Correlation with extraprostatic extension at resection. *Am J Clin Pathol* 1999;111:223-228.
- 23- Sebo TJ, Cheville JC, Riehle DL, Lohse CM, Pankratz VS, Myers RP, Blute ML, Zincke H Predicting prostate carcinoma volume and stage at radical prostatectomy by assessing needle biopsy specimens for percent surface area and cores positive for carcinoma, perineural invasion, Gleason score, DNA ploidy an proliferation, and preoperative serum prostate specific antigen: a report of 454 cases. *Cancer* 2001;91:2196 -2204.
- 24- Holmes GF, Walsh PC, Pound CR, Epstein JI Excision of the neurovascular bundle at radical prostatectomy in cases with perineural invasion on needle biopsy. *Urology* 1999;53:752-756.
- 25- Ito K, Nakashima J, Mukai M, Asakura H, Ohigashi T, Saito S, Tachibana M, Hata J, Murai M. Prognostic implication of microvascular invasion in biochemical failure in patients treated with radical prostatectomy. *Urol Int* 2003;70:297-302.

- 26-Shariat SF, Khoddami SM, Sabooriam H, Koeneman KS, Sagalowsky AI, Cadeddu JA, McConnel JD, Holmes MN, Roehrborn CG. Lymphovascular invasion is a pathological feature of biologically aggressive disease in patients treated with radical prostatectomy. *J Urol* 2004;171:1122-1127.
- 27-Montironi R, van der Kwast T, Boccon-Gibod L, Bono AV, Boccon-Gibod L. Handling and Pathology Reporting of Radical Prostatectomy Specimens. *European Urology* 2003;44:626-636.
- 28-Gleason DR, Mellinger GT The "Veterans Administration Cooperative Urological research Group". Prediction of prognosis for prostate adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging *J Urol* 1974;111:58-64.
- 29-Steinberg DM, Sauvageot J, Piantadosi S, Epstein JI. Correlation of prostate needle biopsy and radical prostatectomy Gleason grade in academic and community setting. *Am J Surg Pathol* 1997; 21:566-576.
- 30-Mazzuchelli R, Santinelli A, Lopez-Beltran A, Scarpelli M, Montironi R. Evaluation of prognostic factors in radical prostatectomy specimens with cancer. *Urol Int* 2002;68:209-215.
- 31-Grignon DJ, Sakr WA, Pathologic staging of prostate carcinoma. What are the issues. *Cancer* 1996;78:337-340.
- 32-Bostwick DG, Montironi R Evaluating radical prostatectomy specimens: therapeutic and prognostic importance. *Virchows Arch* 1997;430:1-16.
- 33-Sakr WA, Wheeler TM, Blute M et al. Staging and reporting of prostate cancer; sampling of the radical prostatectomy specimens. *Cancer* 1996; 78:366-369.
- 34-Hoedemaeker RF, Vis AN, van der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Technique* 2000;51:423-429.
- 35-True LD Surgical pathology examination of prostate gland. Practice survey by American Society of Clinical Pathologists. *Am J Clin Pathol* 1994;102:572-579.
- 36-Goldstein NS et al. Minimal or no cancer in radical prostatectomy specimens. Report of 13 cases of the "vanishing cancer phenomenon". *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1002-09.
- 37-Di Giuseppe JA et al. Increasing incidence of minimal residual cancer in radical prostatectomy specimens. *AM J Surg Pathol* 1997; 21: 174-78.
- 38-Descasezud A et al. Can pT0 stage of prostate cancer be predicted before radical prostatectomy? *Eur Urol* 2006; 50: 1248-52.
- 39-Bostwick DG et al. "Vanishing" prostate cancer in radical prostatectomy specimens: incidence and long-term follow-up in 38 cases. *BJU Int* 2004; 94:57-58.
- 40-Mazzucchelli R et al. Finding of no tumor (pT0) in patients undergoing radical retropubic prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Anal Quant Cytol Histol* 2007; 29:339-40.
- 41-Duffield AS et al. Detection of cancer in radical prostatectomy specimens with no residual carcinoma in the initial review of slides. *Am J Surg* 2009; 33:120-25.
- 42-Loeb S et al. The vanishing prostate cancer phenomenon. *J Urol* 2010; in press. *Urology*. 2010 Sep;76(3):605-7
- 43-Montironi R et al. Stage pT0 in radical prostatectomy with no residual carcinoma and with a previous positive biopsy conveys a wrong message to clinicians and patients: why is cancer not present in the radical prostatectomy specimen? *Eur Urol*. 2009 Aug;56(2):272-4.
- 44-Bostwick DG, Grignon DJ ,Hammond EH. Amin MB, Cohen M. Crawford D et al. Prognostic factors in prostate cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:995-1000.
- 45-Berruti A, Mosca A, Tucci M, Terrone C, Torta M, Tarabuzzi R, Russo L, Cracco C, Bollito E, Scarpa RM, Angeli A, Dogliotti L. Independent prognostic role of circulating chromogranin A in prostate cancer patients with hormone-refractory disease. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12:109-117.
- 46-Iczkowsky K, MacLennan GT. Bostwick DG. Atypical small acinar proliferation of the prostate suspicious for malignancy in needle biopsies: Histological features and clinical significance in 33 cases. *Am J Surg Pathol* 1997;21:1489-1495.
- 47-Scattoni V, Roscigno M, Freschi M, Raber M, Colombo R, Bertini R, Montorsi F, Rigatti P. Atypical small acinar proliferation (ASAP) on extended prostatic biopsies: predictive factors of cancer detection on repeat biopsies. *Arch Ital Urol Androl* 2005; 77:31-36.
- 48-Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing Prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care *J Urol* 2006;175:820-834.

- 49-Oliai B, Kahane H, Epstein JI Can basal cells be seen in adenocarcinoma of the prostate? An immunohistochemical study using high molecular weight citokeratin (clone 34betaE12) antibody. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1151.
- 50-Halushka M, Kahane H, Epstein JI. Negative 34betaE12 staining in a small focus of atypical glands on prostate needle biopsy a follow-up study of 332 cases. *Hum Pathol* 2004;35:43.
- 51-Zhou M, Chinnaiyan AM, Kleer CG, Lucas PC, Rubin MA. Alpha-Methylacyl-CoARacemase: a novel tumour marker over expressed in several human cancers and their precursor lesions *Am J Surg Pathol* 2002; 26:926-931.
- 52-Bostwick DG High-grade prostatic intraepithelial neoplasia the most likely precursor of prostate cancer. *Cancer* 1995; 75: 1823-1826.
- 53-Bostwick DG, Brawer MK. Prostatic intra-epithelial neoplasia and early invasion in prostate cancer. *Cancer* 1987;59: 788-794.
- 54-Bostwick DG, Pacelli A, Lopez-Beltran A. Molecular biology of prostatic intraepithelial neoplasia. *Prostate* 1996;29: 117-134.
- 55-Epstein JI, Grignon DJ, Humphrey PA, McNeal JE, Sesterhenn IA, Troncoso P et al: Interobserver reproducibility in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1995;19:873.
- 56-Aboseif S, Shinohara K, Weidner N, Narayan P, Carroll PR. The significance of prostatic intra-epithelial neoplasia. *Br J Urol* 1995;76:355.
- 57-Shepherd D, Keetch D, Humphrey PA, Smith DS, Sthal D. Repeat biopsy strategy in man with isolated prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy *J Urol* 1996; 156: 460.
- 58-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; 28:629-633.
- 59-Godken N, Roehl KA, Catalona WJ, Humphrey PA. High-grade prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy as a risk factors for detection adenocarcinoma. Current level of risk in a screening population. *Urology* 2005; 65: 538-542.

9.4 DIAGNOSI E STADIAZIONE

1. Richie JP, Catalona WJ, Ahmann FR, et al. Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate-specific antigen and digital rectal examination. *Urology* 1993 Oct;42(4):365-74.
2. Carvalhal GF, Smith DS, Mager DE, et al. Digital rectal examination for detecting prostate cancer at prostate specific antigen levels of 4 ng/mL or less. *J Urol* 1999 Mar;161:835-9.
3. Okotie OT, Roehl KA, Han M, et al Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology* 2007 Dec;70(6):1117-20.
4. Dettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP. The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project: findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer*, 1991; 67: 2949-2958.
5. American Cancer Society. 1989 survey of physicians' attitudes and practices in early cancer detection. *Cancer*, 1990; 40:79-86.
6. Polascik TJ, Oesterling J.E., Partin AW. Prostate specific antigen: A decade of discovery- What we have learned and where we are going. *J Urol* 1999; 162: 293-306.
7. Stamey TA. Second Stanford Conference on International standardization of Prostate- Specific Antigen immunoassays: Stanford, September 1-2, 1994. *Urology* 1995; 45: 173-184.
8. Semjonow A, De Angelis G, Oberpenning F, Schmid HP, Brandt B, Hertle L. The clinical impact of different assays for prostate specific antigen. *BJU International* 2000; 86, 590-597.
9. Stephan C, Kahrs AM, Klotzek S, Reiche J, Muller C, Lein M, Deger S, Miller K, Ju K. Toward metrological traceability in the determination of PSA: calibrating Beckman Coulter Hybritech Access PSA assays to WHO standards compared with the traditional Hybritech standards. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(5):623–629.
10. Stephan C, Bangma C, Vignati G, Bartsch G, Lein M, Jung K, Philippe M, Semjonow A, Catalona WJ. 20-25% lower concentrations of total and free prostate-specific antigen (PSA) after calibration of PSA assays to the WHO reference materials – analysis of 1098 patients in four centers. *Int J Biol Markers* 2009; 24: 65 – 69).
11. Stephan C, Kramer K, Meyer H-A, Kristiansen G, Ziemer S, Deger S, Lein M, Loening SA, Jung K. Different prostate-specific antigen assays give different results on the same blood sample: an obstacle to recommending uniform limits for prostate biopsies. *BJU International* 99,1427–143, 2007.

12. Stephan C, Klaas M, Muller C, Schnorr C, Loening SA, Jung K. Interchangeability of Measurements of Total and Free Prostate-Specific Antigen in Serum with 5 Frequently Used Assay Combinations: An Update. *Clinical Chemistry* 52:159–64 (2006).
13. Ceriotti F, Pontillo M, Fasoli L, Dorigatti F. La fase preanalitica nella misura del [-2]proPSA e dell'Indice di Salute Prostatica. *Biochimica clinica*, 2011, vol. 35, n. 5; 373-376.
14. Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*. 1993 Nov;20(4):627-36.
15. Choi YH, Cho SY, Cho IR. The different reduction rate of prostate-specific antigen in dutasteride and finasteride. *Korean J Urol*. 2010 Oct;51(10):704-8.
16. Andriole GL, Bostwick D, Brawley OW, Gomella L, Marberger M, Montorsi F, Pettaway C, Tammela TL, Teloken C, Tindall D, Freedland SJ, Somerville MC, Wilson TH, Fowler I, Castro R, Rittmaster RS; REDUCE Study Group. The effect of dutasteride on the usefulness of prostate specific antigen for the diagnosis of high grade and clinically relevant prostate cancer in men with a previous negative biopsy: results from the REDUCE study. *J Urol*. 2011 Jan;185(1):126-31.
17. Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, Tangen CM, Scott Lucia M, Parnes HL, Minasian L, Ford LG, Lippman SM, Crawford ED, Crowley JJ, Coltman CA. Prevalence of Prostate Cancer among Men with a Prostate-Specific Antigen Level ≤ 4.0 ng/mL. *N Engl J Med* 350:2239-46, 2004.
18. Richardson TD, Oesterling JE. Age-specific reference ranges for serum prostate specific antigen. *Urol Clin North Am* 1997; 24:339-351.
19. Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen S.J., et al. Influence of patient age on the serum PSA concentration: An important clinical observation. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 671-680.
20. Bosch JL, Hop WC, Bangma CH, Kirkels WJ, Schröder FH, Prostate specific antigen in a community-based sample of men without prostate cancer: correlations with prostate volume, age, body mass index, and symptoms of prostatism. *Prostate* 1995;25:241-249.
21. Price CP, Allard J, Davies G, et al. Pre- and post-analytical factors that may influence use of serum prostate specific antigen and its isoforms in a screening programme for prostate cancer. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 188-216.
22. Jones JS. Prostate Cancer: Are We Over-Diagnosing or Under-Thinking? *Eur Urol* 2008; 53,10–12).
23. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence clinical guideline. Prostate cancer: diagnosis and treatment. 2008.
24. NCCN 2009 a. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prostate Cancer Early Detection. Version 2.2010 .
25. Sturgeon CM et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines for use of tumor markers in testicular, prostate, colorectal, breast and ovarian cancer. *Clin Chem* 2008; 54(12): e11-79.
26. ACS 2010. American Cancer Society guideline for the early detection of prostate cancer: Update 2010.
27. Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC. Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with or without prostate disease. *JAMA* 1992; 267: 212-219.
28. Berger AP, Deibl M, Strasak A, Bektic J, Pelzer AE, Klocker H, Steiner H, Fritsche G Bartsch G, Horninger W. Large-Scale Study of Clinical Impact of PSA Velocity: Long-Term PSA Kinetics as Method of Differentiating Men with from Those without Prostate Cancer. *Urology* 69:134–138, 2007.
29. Carter HB, Ferrucci L, Kettermann A, Landis P, Wright EJ, Epstein JI, Trock BJ , Metter EJ. Detection of Life-Threatening Prostate Cancer With PSA Velocity During a Window of Curability. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1521 – 27.
30. Schroder FH, Roobol MJ, van der Kwast TH, Kranse R, Bangma CH. Does PSA velocity predict prostate cancer in pre-screened populations? *Eur Urol*. 2006 Mar;49(3):460-5.
31. Wolters T, Roobol M.J., C.H. Bangma, F.H. Schroder. Is PSA Velocity Selective for Clinically Significant Prostate Cancer in Screening? *European Urology*, March 11, 2008.
32. Etzioni RD, Ankerst DP, Weiss NS, Inoue LYT, Thompson IM. Is Prostate-Specific Antigen Velocity Useful in Early Detection of Prostate Cancer? A Critical Appraisal of the Evidence. *J Natl Cancer Inst* 2007;99: 1510 – 5.

33. Soletormos G, Semjonow A, Sibley PEC, Lamerz R, Per H Petersen, Albrecht W, Bialk P, Gion M, Junker F, Schmid H-P, Van Poppel H. On behalf of the European Group on Tumour Markers. Biological variation of total PSA: a survey of published estimates and consequences for clinical practice. *Clinical Chemistry* 51: 1342–1351 (2005).
34. Connolly D, Black A, Murray LJ, Napolitano G, Gavin A, Keane PF. Methods of Calculating Prostate-Specific Antigen Velocity. *Eur Urol* 52, 1044–1051, 2007.
35. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Olsson CA, Cooner WH. Prostate specific antigen density: a means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol* 1992; 147: 815-816.
36. Stephan C, Stroebe G, Heinau M, Lenz A, Roemer A, Lein M, Schnorr D, Loening SA, Jung K. The ratio of prostate-specific antigen (PSA) to prostate volume (PSA density) as a parameter to improve the detection of prostate carcinoma in PSA values in the range of < 4 ng/mL. *Cancer*. 2005 Sep 1;104(5):993-1003.
37. Okihara K, Cheli CD, Partin AW, Fritche HA, Chan DW, Sokoll LJ, Brawer MK, Schwartz MK, Vessella RL, Loughlin KR, Johnston DA, Babaian RJ. Comparative analysis of complexed prostate specific antigen, free prostate specific antigen and their ratio in detecting prostate cancer. *J Urol* 2002; 167: 2017-2023, discussion 2023-2024.
38. Mikolajczyk SD, Catalona WJ, Evans CL, Linton HJ, Millar LS, Marker KM, Katir D, Amirkhan A, Rittenhouse HG. Proenzyme forms of prostate-specific antigen in serum improve the detection of prostate cancer. *Clin Chem*. 2004 Jun;50(6):1017-25.
39. Jansen FH, van Schaik RH, Kurstjens J, Horninger W, Klocker H, Bektic J, Wildhagen MF, Roobol MJ, Bangma CH, Bartsch G. Prostate-specific antigen (PSA) isoform p2PSA in combination with total PSA and free PSA improves diagnostic accuracy in prostate cancer detection. *Eur Urol*. 2010 Jun;57(6):921-7.
40. Catalona WJ, Partin AW, Sanda MG, Wei JT, Klee GG, Bangma CH, Slawin KM, Marks LS, Loeb S, Broyles DL, Shin SS, Cruz AB, Chan DW, Sokoll LJ, Roberts WL, van Schaik RH, Mizrahi IA. A multicenter study of [-2]pro-prostate specific antigen combined with prostate specific antigen and free prostate specific antigen for prostate cancer detection in the 2.0 to 10.0 ng/ml prostate specific antigen range. *J Urol*. 2011 May;185(5):1650-5.
41. Guazzoni G, Lazzeri M, Nava L, Lughezzani G, Larcher A, Scattoni V, Gadda GM, Bini V, Cestari A, Buffi NM, Freschi M, Rigatti P, Montorsi F. Preoperative prostate-specific antigen isoform p2PSA and its derivatives, %p2PSA and prostate health index, predict pathologic outcomes in patients undergoing radical prostatectomy for prostate cancer. *Eur Urol*. 2012 Mar;61(3):455-66 .
42. Filella X, Giménez N. Evaluation of [-2] proPSA and Prostate Health Index (phi) for the detection of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2013; 51(4): 729–739.
43. Sardana G, Dowell B, Diamandis EP. Emerging biomarkers for the diagnosis and prognosis of prostate cancer. *Clin Chem*. 2008 Dec;54(12):1951-60.
44. Ploussard G, de la Taille A. Urine biomarkers in prostate cancer. *Nat Rev Urol*. 2010 Feb;7(2):101-9.
45. Auprich M, Haese A, Walz J, Pummer K, de la Taille A, Graefen M, de Reijke T, Fisch M, Kil P, Gontero P, Irani J, Chun FK. External validation of urinary PCA3-based nomograms to individually predict prostate biopsy outcome. *Eur Urol*. 2010 Nov;58(5):727-32.
46. Tombal B, Ameye F, de la Taille A, de Reijke T, Gontero P, Haese A, Kil P, Perrin P, Remzi M, Schröder J, Speakman M, Volpe A, Meesen B, Stoevelaar H. Biopsy and treatment decisions in the initial management of prostate cancer and the role of PCA3; a systematic analysis of expert opinion. *World J Urol*. 2012Apr;30(2):251-6.
47. Auprich M, Bjartell A, Chun FK, de la Taille A, Freedland SJ, Haese A, Schalken J, Stenzl A, Tombal B, van der Poel H. Contemporary role of prostate cancer antigen 3 in the management of prostate cancer. *Eur Urol*. 2011 Nov;60(5):1045-54.
48. van Poppel H, Haese A, Graefen M, de la Taille A, Irani J, de Reijke T, Remzi M, Marberger M. The relationship between Prostate CAncer gene 3 (PCA3) and prostate cancer significance. *BJU Int*. 2012 Feb;109(3):360-6.
49. Auprich M, Augustin H, Budäus L, Kluth L, Mannweiler S, Shariat SF, Fisch M, Graefen M, Pummer K, Chun FK. A comparative performance analysis of total prostate-specific antigen, percentage free prostate-specific antigen, prostate-specific antigen velocity and urinary prostate cancer gene 3 in the first, second and third repeat prostate biopsy. *BJU Int*. 2011 Sep 21. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10584.x.

50. Bradley LA, Palomaki GE, Gutman S, Samson D, Aronson N. Comparative Effectiveness Review: Prostate Cancer Antigen 3 Testing for the Diagnosis and Management of Prostate Cancer. *J Urol*, 190, 000, August 2013.
51. Tzai ATS, Lin YSN, Yen YC, Chow NH. The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. *Eur Urol*, 1995; 27: 142-145
52. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK. Diagnosis of prostate carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J. Urol*, 1994; 152: 1520-1525.
53. Shapiro A, Lebensart PD, Pode D, Bloom RA,. The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate. *Br J Radiol*, 1994: 67: 668-671.
54. Kravchick S, Cytron S, Peled R, Altshuler A, Ben-Dor. Using grey-scale and two different techniques of color Doppler sonography to detect prostate cancer. *Urology*, 2003 May; 61(5): 977-981.
55. Frauscher F, Klauser A, Volgger H, Halpern EJ, Pallwein L, Steiner H, Schuster A, Horninger W, Rogatsch H, Barsch G. Comparison of contrast enhanced color Doppler target biopsy with conventional systematic biopsy: impact on prostate cancer detection. *J Urol* 2002; 167: 1648-1652.
56. Norming U, Gustafsson G, Nyman CR, Almgard LE et al. Digital rectal examination versus transrectal ultrasound in detection of prostate cancer. *Acta Oncol* 1991; 30: 277-279.
57. Perrin P, Mquet JH, Bringeon G, Devonec M. Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination. *Br J Urol*, 1991; 68: 263-265.
58. Terris MK, Mcneal JE, Stamey TA. Transrectal ultrasound imaging and ultrasound guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage a carcinoma of prostate. *J Urol* 1992; 147: 864-869.
59. Rifkin MD, Alexander A, Pisarchick J, Matteucci T. Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology*, 1991; 179: 41-42.
60. Dell'atti L. Role of transrectal ultrasound in the diagnosis of extracapsular prostate cancer. *J Ultrasound*. 2014 Jan 30;17(1):47-51.
61. Seema S, Sonnad PHD, Curtis P, Langlotz MD. Accuracy of MR Imaging for Staging Prostate Cancer: A Meta-analysis to examine the effect of Technologic Change. *Acad Radiol* 2001; 8: 149-157.
62. Heidenreich A. Consensus criteria for the use of magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of prostate cancer: not ready for routine use. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):495-7.
63. Penzkofer T, Tempny-Afdhal CM. Prostate cancer detection and diagnosis: the role of MR and its comparison with other diagnostic modalities--a radiologist's perspective. *NMR Biomed*. 2014 Jan;27(1):3-15.
64. Bjurlin MA, Meng X, Le Nobin J, Wysock JS, Lepor H, Rosenkrantz AB, Taneja SS. Optimization of Prostate Biopsy: the Role of Magnetic Resonance Imaging Targeted Biopsy in Detection, Localization and Risk Assessment. *J Urol*. 2014 Apr 21. pii: S0022-5347(14)03418-1. doi: 10.1016/j.juro.2014.03.117.
65. Murphy G, Haider M, Ghai S, Sreeharsha B. The expanding role of MRI in prostate cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2013 Dec;201(6):1229-38.
66. Tombal B. Toward the End of Blind Prostate Biopsies? *Eur Urol*. 2012 Aug 2 [Epub ahead of print].
67. Dickinson L, Ahmed HU, Allen C, et al. Magnetic resonance imaging for the detection, localisation, and characterisation of prostate cancer: recommendations from a European consensus meeting. *Eur Urol*. 2011 Apr;59(4):477-94.
68. Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, Choyke P, Verma S, Villeirs G, Rouviere O, Logager V, Fütterer JJ; European Society of Urogenital Radiology. ESUR prostate MR guidelines 2012. *Eur Radiol*. 2012 Apr;22(4):746-57.
69. Park BK, Kim B, Kim CK, Lee HM, Kwon GY. Comparison of phased-array 3.0-T and endorectal 1.5-T magnetic resonance imaging in the evaluation of local staging accuracy for prostate cancer. *J Comput Assist Tomogr*. 2007 Jul-Aug;31(4):534-8.
70. Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45:2-12.
71. Rooble MJ, Steyerberg EW, Kranse R, et al. A risk-based strategy improves prostate specific antigen driven detection of Prostate cancer. *Eur Urol* 2010Jan;57 (1) : 79-85.
72. Hammerer P, and Huland H. Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol* 1994; 151: 99-102.

73. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA. Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J Urol*, 1994; 151: 1571-1576.
74. Applewhite JC, Matlaga BR, McCullough DL. Results of 5 region prostate biopsy method: the repeat biopsy population. *J Urol* 2002; 168: 500-503.
75. Lippman HR, Ghiatas AA, Sarosdy MF. Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after digital directed prostate biopsy. *J Urol* 1992; 147: 827-829.
76. Smith DS, Catalona WJ. Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J Urol* 1994; 152: 1163-1167.
77. Djavan B, Ravery V, Zlotta A, Dobronskki P, Dobrovits M, Fakhari M, Seitz C, Susani M, Borkowski A, Boccon-Gibod L, Schulman CC, Marberger M. Prospective evaluation of prostate cancer detected on biopsies 1 ,2, 3 and 4; when should we stop? *J Urol* 2001; 166: 1679-1683.
78. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH. Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 1991; 38: 103-108.
79. Bostwick DG, Qian J, Frankel K. The diagnosis of high - grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsies. *Mod. Path.*, 1995; 8:73A.
80. Epstein JI, Herawi M. Prostate needle biopsies containing Prostatic intraepithelial neoplasia or atypical foci suspicious for carcinoma: implications for patient care *J Urol* 2006;175:820-834.
81. Spigelman SS, McNeal JE, Freisa FS, Stamey TA. Rectal examination in the volume determination of carcinoma of prostate: clinical and anatomical correlations. *J Urol* 1986; 136: 1228-1234.
82. Sebo TJ, Bock BJ, Cheville JC, Lohse C, Wollan P, Zincke H. The percentage of core positive for cancer in prostate needle biopsy specimens is strongly predictive of tumour stage and volume at radical prostatectomy. *J Urol* 2000; 163: 174-178.
83. Barqawi AB, Rove KO, Gholizadeh S, et al. The role of 3-dimensional mapping biopsy in decision making for treatment of apparent early stage prostate cancer. *J Urol* 2011 Jul;186(1):80-5.
84. 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 Multi-Institutional Update. *JAMA* 1997; 277 (18):1445-1451.
85. Haese A, Epstein JL, Huland H, Partin AW. Validation of a biopsy based pathological algorithm for predicting lymph node metastases in patients with clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 2002, 95: 1016-1021.
86. Partin AW, Mangold LA, Lamm DM, Walsh PC, Epstein JL, Pearson JD. Contemporary update of the prostate cancer staging nomograms (Partin tables) for the new millennium. *Urology*, 2001; 58: 843-848.
87. Briganti A, Chun FK, Salonia A, Gallina A, Farina E, Da Pozzo LF, Rigatti P, Montorsi F, Karakiewicz PI. Validation of a nomogram predicting the probability of lymph node invasion based on the extent of pelvic lymphadenectomy in patients with clinically localized prostate cancer. *BJU Int* 2006 Oct;98(4):788-93.
88. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU Guidelines on Prostate Cancer, 2013. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):124-37.
89. Miki J, Egawa S. The role of lymph node dissection in the management of prostate cancer. *Int J Clin Oncol.* 2011; 16(3):195-202.
90. Allaf ME, Palapattu GS, Trock BJ, Carter HB, Walsh PC. Anatomical extent of lymph node dissection: impact on men with clinically localized prostate cancer. *J Urol.* 2004 Nov;172(5 Pt 1):1840-4.
91. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, et al. Pretreatment nomograms for prostate specific antigen recurrence after radical prostatectomy or external-beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:168-172.
92. Abdollah F, Sun M, Suardi N, Gallina A, Capitanio U, Bianchi M et al. National Comprehensive Cancer Network practice guidelines 2011: Need for more accurate recommendations for pelvic lymph node dissection in prostate cancer. *J Urol.* 2012;188(2):423-8.
93. Heenan SD. Magnetic Resonance imaging in prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004; 7: 282-288.
94. Seema S, Sonnad PHD, Curtis P, Langlotz MD. Accuracy of MR Imaging for Staging Prostate Cancer: A Meta-analysis to examine the effect of Technologic Change. *Acad Radiol* 2001; 8: 149-157.

95. Sciarra A, Barentsz J, Bjartell A, Eastham J, Hricak H, Panebianco V, Witjes JA. Advances in magnetic resonance imaging: how they are changing the management of prostate cancer. *Eur Urol.* 2011 Jun;59(6):962-77.
96. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Prostate Cancer. Version 2.2014. NCCN.org
97. Reinicke K, Sotomayor P, Cisterna P, Delgado C, Nualart F, Godoy A Cellular distribution of Glut-1 and Glut-5 in benign and malignant human prostate tissue. *J Cell Biochem.* 2012;113(2):553-62.
98. Castellucci P, Fuccio C, Nanni C, Santi I, Rizzello A, Lodi F, Franceschelli A, Martorana G, Manferrari F, Fanti S. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-Choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J Nucl Med.* 2009 Sep;50(9):1394-400.
99. Jadvar H. Prostate Cancer: PET with 18F-FDG, 18F- or 11C-Acetate, and 18F-or 11C-Choline. *J Nucl Med.* 2011 January ; 52(1): 81–89.
100. Picchio M, Messa C, Landoni C, Gianolli L, Sironi S, Brioschi M, Matarrese M, Matei DV, De Cobelli F, Del Maschio A, Rocco F, Rigatti P, Fazio F. Value of [11C]choline positron emission tomography for re-staging prostate cancer: a comparison with [18F]fluorodeoxyglucose-positron emission tomography. *J Urol.* 2003; 169: 1337-1340.
101. Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, Möller P, Wiegeler T, Kuefer R, Gschwend JE. Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):786-93.
102. Husarik DB, Miralbell R, Dubs M, John H, Giger OT, Gelet A, Cservenyák T, Hany TF. Evaluation of [(18)F]-choline PET/CT for staging and restaging of prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008 Feb;35(2):253-63. Epub 2007 Oct 10.
103. Tuncel M, Souvatzoglou M, Herrmann K, Stollfuss J, Schuster T, Weirich G, Wester HJ, Schwaiger M, Krause BJ. [(11)C]Choline positron emission tomography/computed tomography for staging and restaging of patients with advanced prostate cancer. *Nucl Med Biol.* 2008 Aug;35(6):689-95.
104. Picchio M, Giovannini E, Messa C. The role of PET/computed tomography scan in the management of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2011 May;21(3):230-6.
105. Oesterling J.E., Martin SK, Bergstralh EJ et al. The use of prostate-specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA* 1993;269: 57-60.
106. Huncharek M, Muscat J, Serum prostate-specific antigen as a predictor of radiographic staging studies in newly diagnosed prostate cancer. *Cancer Invest* 1995; 13: 31-35
107. Wolff JM, Bares R, Jung PK, Buell U, Jakes G. Prostatic specific antigen as a marker of bone metastasis in patients with prostate cancer. *Urol Int* 1996; 56: 169-173.
108. Shariat SF, Kattan MW, Vickers AJ, Karakiewicz PI, Scardino PT. Critical review of prostate cancer predictive tools. *Future Oncol.* 2009; 5(10):1555-84.

9.5 TERAPIA DEL CARCINOMA PROSTATICO

- 1- Albertsen PC, Hanley JA, Gleason DF, Barry MJ. Competing risk analysis of men aged 55 to 74 years at the diagnosis managed conservatively for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998; 280:975-980.
- 2- Lu-Yao GL, Yao SL: Population-based study of long term survival in patients with clinically localized prostate cancer. *Lancet* 1997; 349(9056): 906-910.
- 3- Graverson PH, Nielsson KT, Gasser TC, Corle DK, Madsen PO. Radical prostatectomy versus expectant primary treatment in stages I and II prostatic cancer. A 15 years follow-up. *Urology* 1990; 36: 493-498.
- 4- Miller GJ, Cygan JM. Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol.* 1994 Nov;152(5 Pt 2):1709-13.
- 5- Albertsen PC, Fryback DG, Storer BE, Kolon TF, Fine J. Long-term survival among men with conservatively treated localized prostate cancer. *JAMA.* 1995 Aug 23-30;274(8):626-31.
- 6- Johansson JE, Holmberg L, Johansson S, Bergstrom R, Adami HO. Fifteen-year survival in prostate cancer. A prospective, population-based study in Sweden. *JAMA.* 1997 Feb 12;277(6):467-71.
- 7- Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med.* 2014 Mar 6;370(10):932-42.

- 8- Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM et al. Radical prostatectomy versus observation for Localized Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2012;367: 203-213.
- 9- Parker C. Active surveillance: towards a new paradigm in the management of early prostate cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5: 101–06.
- 10- Klotz L. Active surveillance with selective delayed intervention for favorable risk prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 24 (2006) 46–50.
- 11- Choo R, Klotz L, Danjoux C, Morton GC, DeBoer G, Szumacher E, Fleshner N, Bunting P, Hruby G. Feasibility study: watchful waiting for localized low to intermediate grade prostate carcinoma with selective delayed intervention based on prostate specific antigen, histological and/or clinical progression. *J Urol* 2002 Apr;167(4):1664-9.
- 12- van den Bergh RC, Roemeling S, Roobol MJ, Aus G, Hugosson J, Rannikko AS, Tammela TL, Bangma CH, Schroder FH. Outcomes of men with screen-detected prostate cancer eligible for active surveillance who were managed expectantly. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):1-8].
- 13- Dall'Era MA, Konety BR, Cowan JE, Shinohara K, Stauf F, Cooperberg MR, Meng MV, Kane CJ, Perez N, Master VA, Carroll PR. Active surveillance for the management of prostate cancer in a contemporary cohort. *Cancer* 2008 Jun 15;112(12):2664-70.
- 14- Berglund RK, Masterson TA, Vora KC, Eggener SE, Eastham JA, Guillonneau BD. Pathological upgrading and up staging with immediate repeat biopsy in patients eligible for AS. *J Urol* 2008 Nov;180(5):1964-7; discussion 1967-8.
- 15- Ross AE, Loeb S, Landis P, et al. Prostate-Specific Antigen Kinetics During Follow-Up Are an Unreliable Trigger for Intervention in a Prostate Cancer Surveillance Program. *J Clin Oncol.* 2010; 28(17):2810-6.
- 16- Wong LM, Alibhai SM, Trottier G, et al. A Negative Confirmatory Biopsy Among Men on Active Surveillance for Prostate Cancer Does Not Protect Them from Histologic Grade Progression. *Eur Urol.* 2013 May 2. doi:pii:S0302-2838(13)00423-5.
- 17- Glass AS, Porten SP, Bonham M, Tran TC, Cowan JE, Punnen S, Chan JM, Carroll PR. Active surveillance: does serial prostate biopsy increase histological inflammation? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2013 Jun;16(2):165-9.
- 18- Bianco FJ, Scardino PT, Eastham JA. Radical Prostatectomy: Long term cancer control and recovery of sexual and urinary function (“Trifecta”). *J Urol* 2005; 66 (5A):83-94.
- 19- Bianco FJ Jr, Vickers AJ, Cronin AM, Klein EA, Eastham JA, Pontes JE, Scardino PT Variations among experienced surgeons in cancer control after open radical prostatectomy. *J Urol.* 2010 Mar;183(3):977-82.
- 20- Patel VR, Coelho RF, Chauhan S, Orvieto MA, Palmer KJ, Rocco B, Sivaraman A, Coughlin G. Continence, potency and oncological outcomes after robotic-assisted radical prostatectomy: early trifecta results of a high-volume surgeon. *BJU Int.* 2010 Sep;106(5):696-702.
- 21- Schuessler WW, Schulam PG, Clayman RV, Kavoussi LR. Laparoscopic radical prostatectomy: Initial short term experience. *Urology* 1997; 50:854-857.
- 22- Toujier K, Eastham JA, Secin FP et al. Comprehensive prospective comparative analysis of outcomes between open and laparoscopic radical prostatectomy conducted in 2003 to 2005. *J Urol*; 2008; 179: 1811-1817.
- 23- Abbou CC, Hoznek A, Salomon L, Olssone LE, Lobontiu A, Saint F et al. Laparoscopic radical prostatectomy with a remote controlled robot. *J Urol* 2001 165 (6):1964-6.
- 24- Krambeck AE, DiMarco DS, Rangel LJ et al. Radical prostatectomy for prostatic adenocarcinoma: A matched comparison of open retropubic and robot assisted techniques. *BJU int* 2009; 103:448-453.
- 25- Albertsen PC. Robot-assisted radical prostatectomy – fake innovation or the real deal? *Eur Urol* 2012; 62(3):e49-e68.
- 26- Tooher R, Swindle P, Woo H, Miller J, Maddern G. Laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer: a systematic review of comparative studies. *J Urol.* 2006 Jun;175(6):2011-7.
- 27- Coelho RF, Rocco B, Patel MB, Orvieto MA, Chauahn S, Ficarra V. Retropubic Laparoscopic and robot-assisted radical prostatectomy: A critical review fo outcomes reported by high volume centers. *Jour of Endourol* 2010; 24 (12):2003-2015

- 28- Touijer K, Fuenzalida RP, Rabbani F, Paparel P, Nogueira L, Cronin AM, Fine SW, Guillonneau B. Extending the indications and anatomical limits of pelvic lymph node dissection for prostate cancer: improved staging or increased morbidity? *BJU Int.* 2011 Aug;108(3):372-7.
- 29- Mottet N, Bastian PJ, Bellmunt J et al. European Association of Urology 2014 Guidelines on Prostate Cancer.
- 30- Begg CB, Riedel ER, Bach PB, Kattan MW, Schrag D, Warren JL, Scardino PT. Variations in morbidity after radical prostatectomy. *N Eng J Med* 2002; 346: 1138-1144.
- 31- Gibbsson RP. Total prostatectomy for clinically localized prostatic cancer: long-term surgical results and current morbidity. *NCI monogr* 1988; 7: 123-126.
- 32- Dorin RP, Daneshmand S, Lassooff MA, Cai J, Skinner DG, Lieskovsky G. Long-term Outcomes of Open Radical Retropubic Prostatectomy for Clinically Localized Prostate Cancer in the Prostate-specific Antigen Era. *Urology.* 2012 Mar; 79(3):626-31.
- 33- Stanford JL, Feng Z, Hamilton AS, Gilliland FD, Stephenson RA, Eley JW, Albertsen PC, Harlan LC, Potosky AL. Urinary and sexual function after radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: the Prostate Cancer Outcomes Study. *JAMA* 2000; 283: 354-60.
- 34- Hautmann RE, Sauter TW, Wenderoth UK. Radical retropubic prostatectomy: morbidity and urinary continence in 418 consecutive cases. *Urology* 1994, 43: 47-51.
- 35- Catalona WJ, Basler JW: Return of erections and urinary continence following nerve sparing radical retropubic prostatectomy. *J Urol* 1993; 150: 905-907.
- 36- Simonato A, Varca V, Esposito M, Venzano F, Carmignani G. The use of a surgical patch in the prevention of lymphoceles after extraperitoneal pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: a randomized prospective pilot study. *J Urol.* 2009 Nov;182(5):2285-90.
- 37- Wieder JA, Soloway MS. Incidence, etiology, location, prevention and treatment of positive surgical margins after radical prostatectomy for prostate cancer. *J Urol.* 1998 Aug;160(2):299-315.
- 38- Boorjian SA, Eastham JA, Graefen M, Guillonneau B, Karnes RJ, Moul JW, Schaeffer EM, Stief C, Zorn KC. A critical analysis of the long-term impact of radical prostatectomy on cancer control and function outcomes. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):664-75.
- 39- Droz JP, Balducci L, Bolla M, et al. Background for the proposal of SIOG guidelines for the management of prostate cancer in senior adults. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 Jan;73[1]:68-91.
- 40- Albertsen PC, Moore DF, Shih W, et al. Impact of comorbidity on survival among men with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011 Apr;29[10]:1335-41.
- 41- Walz J, Gallina A, Saad F, et al. A nomogram predicting 10-year life expectancy in candidates for radical prostatectomy or radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2007 Aug;25[24]:3576-81.
- 42- Epstein JI, Steinberg GD. The significance of low-grade prostate on needle biopsy. A radical prostatectomy study of tumor grade, volume and stage of the biopsied and multifocal tumor. *Cancer* 1990 Nov 1. 66(9):1927-32.
- 43- Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol,* 152: 1721-1729, 1994.
- 44- Briganti A, Larcher A, Abdollah F, et al. Updated Nomogram Predicting Lymph Node Invasion in Patients with Prostate Cancer Undergoing Extended Pelvic Lymph Node Dissection: The Essential Importance of Percentage of Positive Cores. *Eur Urol* 2012 Mar; 51(3):480-7.
- 45- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines™). Prostate Cancer. Version 2.2014. NCCN.org
- 46- Lerner SE, Blute ML, Zincke H. Extended experience with radical prostatectomy for clinical stage T3 prostate cancer: outcome and contemporary morbidity. *J Urol,* 154: 1447-1452, 1995.
- 47- Van Poppel H, Goethuys H, Callewaert P, Vanuytsel I, Van de Voorde WM, Baert L. Radical prostatectomy can provide a cure for well-selected clinical stage T3 prostate cancer. *Eur Urol* 2000, 38:372-379.
- 48- Gontero P, Marchioro G, Pisani R, Zaramella S, Sogni F, Mondaini N et al. Is radical prostatectomy feasible in all cases of locally advanced non-bone metastatic prostate cancer? Results of a single-institution study. *Eur Urol* 2007; 51:922-930.

- 49- Stokes SH. Comparison of biochemical disease-free survival of patients with localized carcinoma of the prostate undergoing radical prostatectomy, transperineal ultrasound-guided radioactive seed implantation, or definitive external beam irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:129-136.
- 50- Grimm P, Billiet I, Bostwick D, et al. Comparative analysis of prostate-specific antigen free survival outcomes for patients with low, intermediate and high risk prostate cancer treatment by radical therapy. Results from the Prostate Cancer Results Study Group. *BJU Int.* 2012 Feb;109 Suppl 1:22-9.
- 51- Crook JM, Gomez-Iturriaga A, Wallace K, et al. Comparison of Health-Related Quality of Life 5 Years After SPIRIT: Surgical Prostatectomy Versus Interstitial Radiation Intervention Trial. *J Clinical Oncology* 2011;29:362-368.
- 52- Leible SA, Zelefsky MJ, Kutcher GJ, Burman CM, Mohan R, Mageras GS, Ling CC, Fuks Z. The biological basis and clinical application of three dimensional conformal external beam radiation therapy in carcinoma of the prostate. *Sem Oncol* 1994; 21:580-597.
- 53- Schultz R., Kagan A.R. Dose escalation in the radiation therapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 80:1289-1291.
- 54- Sheets NC, Goldin GH, Meyer AM, Wu Y, Chang Y, Stürmer T, Holmes JA, Reeve BB, Godley PA, Carpenter WR, Chen RC. Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 2012 Apr 18;307(15):1611-20.
- 55- Goldin GH, Sheets NC, Meyer AM. Comparative effectiveness of intensity-modulated radiotherapy and conventional conformal radiotherapy in the treatment of prostate cancer after radical prostatectomy. *JAMA Intern Med.* 2013 Jun 24;173(12):1136-43.
- 56- Jacobs BL, Zhang Y, Skolarus TA, Wei JT, Montie JE, Miller DC, Hollenbeck BK. Comparative effectiveness of external-beam radiation approaches for prostate cancer. *Eur Urol.* 2014 Jan;65(1):162-8.
- 57- Miralbell R, Roberts SA, Zubizarreta E, Hendry JH. Dose-fractionation sensitivity of prostate cancer deduced from radiotherapy outcomes of 5,969 patients in seven international institutional datasets: $\alpha/\beta = 1.4$ (0.9-2.2) Gy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012 Jan 1;82(1):e17-24.
- 58- Aneja S, Pratiwadi RR, Yu JB, et al. Hypofractionated Radiation Therapy for Prostate Cancer: Risks and Potential Benefits in a Fiscally Conservative Health Care System. *Oncology.* 2012; 26:512-518.
- 59- Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol.* 2013 May 13;8(1):118.
- 60- King CR, Freeman D, Kaplan I, Fuller D, Bolzicco G, Collins S, Meier R, Wang J, Kupelian P, Steinberg M, Katz A Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: pooled analysis from a multi-institutional consortium of prospective phase II trials. *Radiother Oncol.* 2013 Nov;109(2):217-2.
- 61- Blasko JC, Grimm PD, Sylvestre JE, Cavanaugh W. The role of external beam radiotherapy with I-125/Pd-103 brachytherapy for prostate carcinoma. *Radiother Oncol* 2000; 57:273-8.
- 62- Demanes DJ, Martinez AA, Ghilezan M et al. High-dose-rate monotherapy: safe and effective brachytherapy for patients with localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011 Dec 1;81:1286-92.
- 63- Pollanck A, Hanlon L, Howitz EM et al. Dosimetry and preliminary acute toxicity in the first 100 men treated for prostate cancer on a randomized hypofractionation dose escalation trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2006; 64: 518-526.
- 64- Ataman F, Zurlo A, Artignan X, Van Thienhoven, Blank LE, Warde P, Dubois JB, Jeanneret W, Keuppens F, Bernier J, Kuten A, Collette L, Pierart M, Bolla M. Late toxicity following conventional radiotherapy for prostate cancer: analysis of the EORTC trial 22863. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1674-1681.
- 65- Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ et al. Risk of Late Toxicity in Men Receiving Dose-Escalated Hypofractionated Intensity Modulated Prostate Radiation Therapy: Results From a Randomized Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys,* 2014;88;5,1074-1084.
- 66- Kuban D, Tcker S, Dong L et al. Long-term results of the M.D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys,* 2008; 70(1): 67-74.
- 67- Alicikus ZA, Yamada Y, Zhang Z et al. Ten years outcome of high-dose, intensity modulated radiotherapy for localized prostate cancer. *Cancer* 2010 April 1: 1429-1437.

- 68- De Meerleer G., Fonteyne V., Vakiet L., et al. Intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer. Late morbidity and results on biochemical control. *Radiat Oncol* 2007;82:160-166.
- 69- Al-Mamgani A, van Putten WLJ. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2008; 72(4):980-988.
- 70- Dearnaley DP, Sydes MR, et al. Escalation-dose versus standard-dose conformal radiotherapy in prostate cancer: First results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* 2007;8: 475-487.
- 71- Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3904-3911.
- 72- Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, Antolak JA, Lee JJ, Huang E, von Eschenbach AC, Kuban DA, Rosen I. Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D.Anderson phase III randomised trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2002; 53:1097-1105.
- 73- Eade T N, Hanlon L, Horwitz E et al. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007; 68(3):682-689.
- 74- Zietman AL, Bae K, Slater JD et al. Randomized Trial Comparing Conventional-Dose With High-Dose Conformal Radiation Therapy in Early-Stage Adenocarcinoma of the Prostate: Long-Term Results From Proton Radiation Oncology Group/American College of Radiology 95-09. *Clin Oncol* 2010,28(7):1106-1111.
- 75- Michalski JM, Yan J, Tucker S et al. Dose Volume Analysis of Grade 2+ Late GI Toxicity on RTOG 0126 After High-dose 3DCRT or IMRT. *Int.J.Radiat.Oncol.Biol* 2012 84,3S Supplement.
- 76- Kim MM, Hoffman KE, Levy LB et al. Prostate cancer- specific mortality after definitive radiation therapy: Who dies of disease? *European J of Cancer*, 2012 Jul;48(11):1664-71.
- 77- Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, Rotman M, Jones C, Asbell SO, Valicenti RK, Han S, Thomas CR Jr, Shipley WS; Radiation Therapy Oncology Group 9413. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol*, 2003; 21: 1904-11.
- 78- Lee WR, Bae K., Lawton C. et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent- source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. *Cancer* 2007;109:1506-1512.
- 79- Hurwitz MD, Halabi S, Archer L, McGinnis LS et al. Combination external beam radiation and brachytherapy boost with androgen deprivation for treatment of intermediate-risk prostate cancer: Long-term results of CALGB 99809. *Cancer* 2011;15:5579-5588.
- 80- Spahn M, Joniau S, Gontero P, et al. Outcome predictors of radical prostatectomy in patients with prostate-specific antigen greater than 20 ng/ml: a European multi-institutional study of 712 patients *Eur Urol* 2010 Jul; 58 [1]:1-7.
- 81- Bolla M, Collette L, Blank L, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, Bernier J, Kuten A, Sternberg C, Mattelaer J, Lopez Torecilla J, Pfeffer JR, Lino Cutajar C, Zurlo A, Pierart M. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase III randomised trial. *Lancet*. 2002; 360:103-106.
- 82- Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE, Wolkov HB, Movsas B, Hug EB, Asbell SO, Grignon D. Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma--long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Apr 1;61(5):1285-90.
- 83- Souhami L, Bae K, Pilepich MV, Sandler H. Impact of Adjuvant Hormonal Therapy Duration and Timing of Salvage Hormonal Therapy in Prostate Cancer Patients With Unfavorable Prognosis Treated by Radiotherapy. A Secondary Analysis of RTOG 8531. *International Journal of Radiation Oncology-Biology-Physics*; Volume 69, Issue 3, Supplement 1, 1 November 2007, Page S170.
- 84- Hanks GE, Pajak TF, Porter A, Grignon D, Brereton H, Venkatesan V, Horwitz EM, Lawton C, Rosenthal SA, Sandler Hm, Shipley WU; Radiation Therapy Oncology Group. RTOG 92-02: Phase III trial long term adjuvant androgen deprivation after neoadjuvant hormonal cytoreduction and radiotherapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 3972-3978.

- 85- Pilepich MV, Winter K, John MJ, Mesic JB, Sause W, Rubin P, Lawton C, Machtay M, Grignon D. Phase III radiation therapy oncology group (RTOG) trial 86-10 adjuvant to definitive therapy in locally advanced carcinoma of the prostate. *Int J Radit Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1243-1252.
- 86- Roach M 3rd, Bae K, Speight J, Wolkov HB, Rubin P, Lee RJ, Lawton C, Valicenti R, Grignon D, Pilepich MV. Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol.* 2008 Feb 1;26(4):585-91.
- 87- Widmark A, Klepp O, Solberg A, Jan-Erik Damber JE, Angelsen A, Fransson P, Lund JA, Tasdemir I, Hoyer M, Wiklund F, Fosså SD. Endocrine treatment, with or without radiotherapy, in locally advanced prostate cancer (SPCG-7/SFUO-3): an open randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373: 301–08.
- 88- Mottet N, Peneau M, Mazon JJ, Molinie V, Richaud P. Addition of radiotherapy to long-term androgen deprivation in locally advanced prostate cancer: an open randomised phase 3 trial. *Eur Urol.* 2012 Aug;62(2):213-9.
- 89- Warde P, Mason M, Ding K, et al. NCIC CTG PR.3/MRC UKPR07 investigators. Combined androgen deprivation therapy and radiation therapy for locally advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 17;378(9809):2104-11.
- 90- Iversen P, McLeod DG, See WA, Morris T, Armstrong J, Wirth MP; Casodex Early Prostate Cancer Trialists' Group. Antiandrogen monotherapy in patients with localized or locally advanced prostate cancer: final results from the bicalutamide Early Prostate Cancer programme at a median follow-up of 9.7 years. *BJU Int.* 2010 Apr;105(8):1074-81.
- 91- Shelley MD, Kumar S, Wilt T, et al. A systematic review and meta-analysis of randomised trials of neoadjuvant hormone therapy for localised and locally advanced prostate carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2009 Feb;35(1):9-17.
- 92- Granfors T, Modig H, Damber JE, Tomic R. Long-term follow up of a randomized study of locally advanced prostate cancer treated with combined orchiectomy and external radiotherapy versus radiotherapy alone. *J Urol* 2006;176:544-7.
- 93- Messing EM, Manola J, Yao J, Kiernan M, Crawford D, Wilding G, di Sant'Agnese PA, Trump D; 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; 76:472-9.
- 94- Bolla M, van Poppel H, Collette L, van Cangh P, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Marechal JM, Scalliet P, Haustermans K, Pierart M; European Organization for Research and Treatment of Cancer. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy: a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2005; 366:572-578.
- 95- Van der Kwast TH, Bolla M, van Poppel H et al. Identification of patients with prostate cancer who benefit from immediate postoperative radiotherapy: EORTC 22911. *J Clin Oncol* 2007;25:4178-4186.
- 96- Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol.* 2009 Mar;181(3):956-62.
- 97- Wiegel T, Bottke D, Steiner U et al. Phase III postoperative adjuvant radiotherapy compared with radical prostatectomy alone in pT3 prostate cancer with postoperative undetectable prostate-specific antigen: ARO 96-02/AUO AP 09/95. *J Clin Oncol* 2009;27(28):2924-2930.
- 98- Daly T, Hickey BE, Lehman M, Francis DP, See AM. Adjuvant radiotherapy following radical prostatectomy. *The Cochrane Library, Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Dec 7;(12):CD007234.
- 99- Bolla M, van Poppel H, Tombal B et al. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012; 380: 2018–27.
- 100- Paller CJ, Antonarakis ES. Management of Biochemically Recurrent Prostate Cancer After Local Therapy: Evolving Standards of Care and New Directions. *Clin Adv Hematol Oncol.* Jan 2013; 11(1): 14–23.
- 101- Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localised prostate cancer:

- recommendation of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 965-974.
- 102- Partin AW, Pearson JD, Landis PK, Walsh PC. Evaluation of serum prostate-specific antigen velocity after radical prostatectomy to distinguish local recurrence from distant metastasis. *Urology* 1994; 43:649-59.
 - 103- Rinnab L, Mottaghy FM, Blumstein NM, Reske SN, Hautmann RE, Hohl K, Möller P, Wiegel T, Kuefer R, Gschwend JE. Evaluation of [11C]-choline positron-emission/computed tomography in patients with increasing prostate-specific antigen levels after primary treatment for prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Oct;100(4):786-93.
 - 104- Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:8204-8211.
 - 105- Christopher A, King R. The Timing of Salvage Radiotherapy After Radical Prostatectomy: A Systematic Review. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 2012,84,1,104-111.
 - 106- Trock B, Han M, Humphreys E et al. Prostate cancer specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Jama* 2008;29: 2760-2769.
 - 107- Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, Lohm G et al. Dose escalation for patients with decreasing PSA during radiotherapy for elevated PSA after radical prostatectomy improves biochemical progression-free survival: results of a retrospective study. *Strahlenther Onkol.* 2011 Aug;187(8):467-72.
 - 108- Ost P, Lumen N, Goessaert AS et al. High dose salvage intensity modulated radiotherapy with or without androgen deprivation after radical prostatectomy for rising or persisting prostate specific antigen: 5 years results. *J Euro Urol* 2011;60,842-849.
 - 109- The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the MRC trial. *Br J Urol* 79: 235-46, 1997.
 - 110- Grossfeld GD, Stier DM, Flanders SC, Henning JM, Schonfeld W, Waroin K, Carroll PR. Use of second treatment following definitive local therapy for prostate cancer: data from the caPSURE database. *J Urol* 1998; 160: 1398-1404.
 - 111- Moul JW, WU H, Sun L, McLeod DG, Amling CL, Donahue T, Kusuda L, Sexton W, O'Reilly K, Hernandez J, Chung A, Soderdahl D. Early versus delayed hormonal therapy for prostate specific antigen only recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Urol* 2004; 171: 1141-1147.
 - 112- Grossfeld GD, Li YP, Lubeck DP, et al. Predictors of secondary cancer treatment in patients receiving local therapy for prostate cancer: data from cancer of the prostate strategic urologic research endeavor. *J Urol* 2002 Aug;168(2):530-5.
 - 113- Rigatti P, Suardi N, Briganti A, et al. Pelvic/retroperitoneal salvage lymph node dissection for patients treated with radical prostatectomy with biochemical recurrence and nodal recurrence detected by [11C]choline positron emission tomography/computed tomography. *Eur Urol.* 2011 Nov;60(5):935-43.
 - 114- Ost P, Bossi A, Decaestecker K, et al. Metastasis-directed Therapy of Regional and Distant Recurrences After Curative Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol.* 2014 Sep 17. pii: S0302-2838(14)00889-6. doi:10.1016/j.eururo.2014.09.004.
 - 115- Crehange G, Izaguirre A, Weinberg V, et al. Long-term Outcomes Following Radiation Therapy For Prostate Cancer Patients With Lymph Node Metastases at Diagnosis Treated With and Without Surgery. *Am J Clin Oncol.* 2014 Jan 16. [Epub ahead of print].
 - 116- Huggins C, Steven RE, Hodges CV. Studies on prostate cancer. The effect of castration on advanced carcinoma of the prostate gland. *Arch Surg* 1941; 43: 209-223.
 - 117- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 566-577.
 - 118- Parmar H, Edwards L, Phillips RH, Allen L, Lightman SL. Orchiectomy versus longacting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 59: 248-254.
 - 119- Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991; 67:502-508.

- 120- Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA Jr, Caplan RJ, Kennealey GT. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. *Urology* 1995; 46: 220-226.
- 121- Peeling WB: Phase III studies to compare Goserelin (Zoladex) with orchiectomy and with diethylstilbestrol in treatment of prostatic carcinoma. *Urology* 1989; 33: 45-52.
- 122- The Leuprolide Study Group: Leuprolide versus diethylstilbestrol for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1984; 311: 1281-1286.
- 123- McLeod DG. Hormonal therapy: historical perspective to future directions. *Urology* 2003 Feb;61(2Suppl 1):3-7.
- 124- Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schröder F, Shore N, Moul JW, Jensen JK, Olesen TK, Persson BE. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol.* 2011 Sep;186(3):889-97.
- 125- Byar DP, Corle DK: Hormone therapy for prostate cancer: results of the Veterans Administration Cooperative Urological Research Group studies. *NCI* 1998, Monogr: 165- 170.
- 126- Moinpour CM, Savage MJ, Troxel A, Lovato LC, Eisenberger M, Veith RW, Higgins B, Skeel R, Yee M, Blumenstein BA, Crawford ED, Meyskens FL Jr. Quality of life in advanced prostate cancer: results of a randomized therapeutic trial. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1537-1544.
- 127- Nguyen PL, Je Y, Schutz FA, Hoffman KE, Hu JC, Parekh A, Beckman JA, Choueiri TK. Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2011 Dec 7;306(21):2359-66.
- 128- Isidori AM, Giannetta E, Greco EA, Gianfrilli D, Bonifacio V, Isidori A, Lenzi A, Fabbri A. Effects of testosterone on body composition, bone metabolism and serum lipid profile in middle-aged men: a meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2005 Sep;63(3):280-93.
- 129- Muller M, Grobbee DE, den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, van der Schouw YT. Endogenous Sex Hormones and Metabolic Syndrome in Aging Men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005 90(5):2618–2623.
- 130- Derweesh IH, Diblasio CJ, Kincade MC, Malcolm JB, Lamar KD, Patterson AL, Kitabchi AE, Wake RW. Risk of new-onset diabetes mellitus and worsening glycaemic variables for established diabetes in men undergoing androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int.* 2007 Nov;100(5):1060-5.
- 131- Braga-Basaria M, Dobs AS, Muller DC, Carducci MA, John M, Egan J, Basaria S. Metabolic syndrome in men with prostate cancer undergoing long-term androgen-deprivation therapy. *J Clin Oncol.* 2006 Aug 20;24(24):3979-83.
- 132- Bubley GJ: Is the flare phenomenon clinically significant? *Urology* 2001, 58: 5-9.
- 133- Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lachance R. Flutamide eliminates the risk of disease flare in prostatic cancer patients treated with a luteinizing hormone-releasing hormone agonist. *J Urol* 1987; 138: 804-806.
- 134- Trachtenberg J, Gittleman M, Steidle C, Barzell W, Friedel W, Pessis D, Fotheringham N, Champion M, Garnick MB. A phase III, multicenter, open-label, randomized study of Abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol.* 2002, 167: 1670-1674.
- 135- McLeod D, Zinner N, Tomera K, Gleason D, Fotheringham N, Champion M, Garnick MB. A phase III, multicenter, open-label, randomized study of Abarelix versus leuprolide acetate in men with prostate cancer. *Urology* 2001, 58: 756-761.
- 136- Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, Jensen JK, Olesen TK, Schröder FH. The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int.* 2008 Dec;102(11):1531-8.
- 137- Klotz L, Miller K, Crawford ED, Shore N, Tombal B, Karup C, Malmberg A, Persson BE. Disease Control Outcomes from Analysis of Pooled Individual Patient Data from Five Comparative Randomised Clinical Trials of Degarelix Versus Luteinising Hormone-releasing Hormone Agonists. *Eur Urol.* 2014 Jan 9. pii:S0302-2838(13)01491-7. doi: 10.1016/j.eururo.2013.12.063.
- 138- Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003; 91: 455-461.
- 139- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Carroll K, Gotting-Smith V, Blackledge GR. Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy compared with castration in patients with

- previously untreated non metastatic prostate cancer: results from two multicenter randomized trials at a median follow-up of 4 years. *Urology* 1998; 51: 389-396.
- 140- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TLJ, Chamberlain M, Carroll K, Melezinek. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of follow-up. *J Urol* 2000; 164: 1579-1582.
 - 141- Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Balckledge G. A randomized comparison of Casodex (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998; 33: 447-56.
 - 142- Boccardo F, Rubagotti A, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Conti G, Cruciani G, Dammino S, Delliponti U, Ditunno P, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Spano G, for the Italian Prostate Cancer Project. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer patients: results of an Italian Prostate Cancer Project study. *J Clin Oncol* 1999, 17: 2027-2038.
 - 143- Boccardo F, Barichello M, Battaglia M, Carmignani G, Comeri G, Ferraris V, Lilliu S, Montefiore F, Portoghese F, Cortellini P, Rigatti P, Usai E, Rubagotti A. Bicalutamide monotherapy versus flutamide plus goserelin in prostate cancer: updated results of a multicentric trial. *Eur Urol* 2002; 42: 481-490.
 - 144- Tombal B, Borre M, Rathenborg P, et al. Enzalutamide monotherapy in hormone-naïve prostate cancer: primary analysis of an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014 Apr 11. pii: S1470-2045(14)70129-9
 - 145- Tyrrell CJ, Altwein JE, Klippel F, Varenhorst E, Lunglmayr G, Boccardo F, Holdaway IM, Haefliger JM, Jordaans JP, Sotarauta M. Multicenter randomized trial comparing Zoladex with Zoladex plus flutamide in the treatment of advanced prostate cancer: survival update. *Cancer* 1993; 72: 3878-3879.
 - 146- Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, de Moura JL, Newling D, Bono A, Sylvester R. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998; 33: 144-51.
 - 147- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM Jr, Bueschen AJ, Lowe BA. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N. Engl. J. Med* 1998, 339: 1036-1042.
 - 148- Boccardo F, Pace M, Rubagotti A, Guarneri D, Decensi A, Oneto F, Martorana G, Giuliani L, Selvaggi F, Battaglia M, et al. Goserelin acetate with or without flutamide in the treatment of patients with locally advanced or metastatic prostate cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29: 1088-1093.
 - 149- Janknegt RA, Abbou CC, Bartoletti R, Bernstein-Hahn L, Bracken B, Brisset JM, Da Silva FC, Chisholm G, Crawford ED, Debruyne FM, et al. orchiectomy and nilutamide or placebo as treatment of metastatic prostatic cancer in a multinational, double-blind randomized trial. *J Urol* 1993; 149: 77-83.
 - 150- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial with leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989; 321: 419-424.
 - 151- Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group: Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomized trials: *The Lancet* 2000; 355: 1491-1498.
 - 152- Schmitt B, Bennett CL, Seidenfeld J, Samson DJ, Wilt TJ. Maximal androgen blockade in advanced prostate cancer: *Cochrane Library Database Syst* 2000; 2.
 - 153- Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennet CL, Wilt TJ, Arosen N. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002, 95: 361-376.
 - 154- Bayoumi AM, Brown AD, Garber AM. Cost-effectiveness of androgen suppression therapies in advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1731-1739.
 - 155- Abrahamsson PA. Potential benefits of intermittent androgen suppression therapy in the treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):49-59.
 - 156- 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 Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-1277.

- 157- Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, et al: Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: A randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-1269.
- 158- Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyal S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med*. 2012 Sep 6;367(10):895-903.
- 159- Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Apr 4;368(14):1314-25.
- 160- Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2013 Jun 1;31(16):2029-36.
- 161- Gibbons RP, Beckley S, Brady MF, et al. The addition of chemotherapy to hormonal therapy for treatment of patients with metastatic carcinoma of the prostate. *J Surg Oncol*. 1983 Jun;23(2):133-42.
- 162- Thalgott M, Horn T, Heck MM, et al. Long-term results of a phase II study with neoadjuvant docetaxel chemotherapy and complete androgen blockade in locally advanced and high-risk prostate cancer. *J Hematol Oncol*. 2014 Mar 5;7:20.
- 163- Schweizer MT, Huang P, Kattan MW, et al Adjuvant leuprolide with or without docetaxel in patients with high-risk prostate cancer after radical prostatectomy (TAX-3501): important lessons for future trials. *Cancer*. 2013 Oct 15;119(20):3610-8.
- 164- Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Feb;14(2):149-58.
- 165- Sweeney C, Chen YH, Carducci MA et al. Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA2).
- 166- Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2011 Nov;65(11):1180-92.
- 167- Berry WR, Laszlo J, Cox E, Walker A, Paulson D. Prognostic factors in metastatic and hormonally unresponsive carcinoma of the prostate. *Cancer* 1979; 44: 763-775.
- 168- Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, Levine EG, Blumenstein BA, Vogelzang NJ. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232-1237.
- 169- Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and Resistance to Enzalutamide and Abiraterone in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2014 Sep 3. [Epub ahead of print]
- 170- Tombal B, Berges R. Corrigendum to: How good do current LHRH agonists control testosterone? Can this be improved with Eligard®? [*Eur Urol Suppl* 4/8 (2005) 30-6]. *Eur Urol* 2006;49(5):937.
- 171- Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, Catalán R. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol*. 2007 Oct;178(4 Pt 1):1290-5.
- 172- Yri OE, Bjoro T, Fossa SD. Failure to achieve castration levels in patients using leuprolide acetate in locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 2006 Jan;49(1):54-8.
- 173- Sharifi R, Browneller R; Leuprolide Study Group. Serum testosterone suppression and potential for agonistic stimulation during chronic treatment with monthly and 3-month depot formulations of leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Urol* 2002 Sep;168(3):1001-4.
- 174- Zinner NR, Bidair M, Centeno A, Tomera K. Similar frequency of testosterone surge after repeat injections of goserelin (Zoladex) 3.6 mg and 10.8 mg: results of a randomized open-label trial. *Urology* 2004 Dec;64(6):1177-81.
- 175- Fontana D, Mari M, Martinelli A, Boccafroschi C, Magno C, Turriziani M, Maymone SS, Cunico SC, Zanollo A, Montagna G, Frongia M, Jacobellis U. 3-month formulation of goserelin acetate ('Zoladex' 10.8-mg depot) in advanced prostate cancer: results from an Italian, open, multicenter trial. *Urol Int* 2003;70(4):316-20.

- 176- Tombal B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? *Ann Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 10:x251-8.
- 177- Chi KN, Bjartell A, Dearnaley D, et al. Castration-resistant prostate cancer: from new pathophysiology to new treatment targets. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):594-605.
- 178- Attard G, Cooper CS, de Bono JS. Steroid hormone receptors in prostate cancer: a hard habit to break? *Cancer Cell* 2009 Dec;16(6):458-62.
- 179- Schröder FH. Progress in understanding androgen-independent prostate cancer (AIPC): a review of potential endocrine-mediated mechanisms. *Eur Urol* 2008 Jun;53(6):1129-37.
- 180- Haldar S, Basu A, Croce CM. Bcl-2 is the guardian of microtubule integrity. *Cancer Res* 1997 Jan;57(2):229-33.
- 181- Stapleton AM, Timme TL, Gousse AE, et al. Primary human prostate cancer cells harboring p53 mutations are clonally expanded in metastases. *Clin Cancer Res* 1997 Aug;3(8):1389-97.
- 182- Verhagen PC, van Duijn PW, Hermans KG, et al. The PTEN gene in locally progressive prostate cancer is preferentially inactivated by bi-allelic gene deletion. *J Pathol* 2006 Apr;208(5):699-707.
- 183- Stanbrough M, Bubley GJ, Ross K, et al. Increased expression of genes converting adrenal androgens to testosterone in androgen-independent prostate cancer. *Cancer Res* 2006 Mar;66(5):2815-25.
- 184- Taplin ME, Rajeshkumar B, Halabi S, et al. Cancer and Leukemia Group B Study 9663. Androgen receptor mutations in androgen-independent prostate cancer: Cancer and Leukemia Group B Study 9663. *Clin Oncol* 2003 Jul;21(14):2673-8.
- 185- Small EJ, Carrol PPR. Prostate specific antigen decline after Casodex withdrawal: evidence for an antiandrogen withdrawal syndrome. *Urology* 1994; 86: 926-933.
- 186- Scher HI, Kell WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1566-1572.
- 187- Small EJ, Halabi S, Dawson NA, Stadler WM, Rini BI, Picus J, Gable P, Torti FM, Kaplan E, Vogelzang N. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketokonazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1025-1033.
- 188- Kassouf W, Tanguay S, Aprikian AG. Nilutamide as second line hormone therapy for prostate cancer after androgen ablation fails. *J Urol*. 2003; 169:1742-1744.
- 189- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efsthathiou E, Pantuck A, Winkquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 Jan 10;368(2):138-48.
- 190- Ryan CJ et al. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) without prior chemotherapy. *ESMO 2014 congress*; abstract 7530.
- 191- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. PREVAIL Investigators. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014 Jun 1. [Epub ahead of print]
- 192- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone refractory prostate cancer: results of Cancer and Leukemia Group B 9182 Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:2506-2513.
- 193- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, Armitage GR, Wilson JJ, Venner PM, Coppin CM, Murphy KC. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomised trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996; 14:1756-1764.
- 194- Petrylak D, Tangen M. et al. SWOG 99-16: Docetaxel and extramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1513-1520.
- 195- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502-1512.

- 196- Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T; PROSTY study group. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013 Feb;14(2):117-24.
- 197- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Fléchon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2011 May 26;364(21):1995-2005.
- 198- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Fléchon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 Sep 27;367(13):1187-97.
- 199- Loriot Y, Massard C, Gross-Goupil M, Di Palma M, Escudier B, Bossi A, Chauchereau A, Fizazi K. The interval from the last cycle of docetaxel-based chemotherapy to progression is associated with the efficacy of subsequent docetaxel in patients with prostate cancer. *Eur J Cancer.* 2010 Jul;46(10):1770-2.
- 200- Caffo O, Pappagallo G, Brugnara S, Caldara A, di Pasquale MC, Ferro A, Frisinghelli M, Murgia V, Russo LM, Soini B, Valduga F, Veccia A, Galligioni E. Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology.* 2012 Mar;79(3):644-9.
- 201- Bouchet BP, Galmarini CM. Cabazitaxel, a new taxane with favorable properties. *Drugs Today (Barc).* 2010 Oct;46(10):735-42.
- 202- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet.* 2010 Oct 2;376(9747):1147-54.
- 203- Heidenreich A, Bracarda S, Mason et al.; European investigators. Safety of cabazitaxel in senior adults with metastatic castration-resistant prostate cancer: results of the European compassionate-use programme. *Eur J Cancer.* 2014 Apr;50(6):1090-9.
- 204- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF, for the IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T Immunotherapy for Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:411-422.
- 205- Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hershberg RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006 Jul;24(19):3089-94.
- 206- Fenoglio D, Traverso P, Parodi A, et al. A multi-peptide, dual-adjuvant telomerase vaccine (GX301) is highly immunogenic in patients with prostate and renal cancer. *Cancer Immunol Immunother.* 2013 Jun;62(6):1041-52.
- 207- Kwon ED, Drake CG, Scher HI, et al.; CA184-043 Investigators. Ipilimumab versus placebo after radiotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that had progressed after docetaxel chemotherapy (CA184-043): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jun;15(7):700-12.
- 208- Huber ML, Haynes L, Parker C, Iversen P. Interdisciplinary critique of sipuleucel-T as immunotherapy in castration-resistant prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012 Feb 22;104(4):273-9.
- 209- Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, Zhang ZF, Sun M, Yeung H, Imbriaco M, Horak I, Conolly M, Ding C, Ouyang P, Kelly WK, Scher HI. The prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 948-957.
- 210- Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007.
- 211- Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 170:55-57.
- 212- Berruti A, Dogliotti L, Tucci M, Tarabuzzi R, Fontana D, Angeli A. Metabolic bone disease induced by prostate cancer. Rationale for the use of bisphosphonates. *J Urol* 2001; 66: 2023-2031.

- 213- Berruti A, Dogliotti L, Bitossi R, Fasolis G, Gorzegno G, Bellina M, Torta M, Porpiglia F, Fontana D, Angeli A. Incidence of skeletal complications in patients with bone metastatic prostate cancer and hormone refractory disease: predictive role of bone resorption and formation markers evaluated at baseline. *J Urol* 2000; 164: 1248-1253.
- 214- Smith MR. The role of bisphosphonates in men with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *Oncology (Huntingt)*. 2004; 18: 21-25.
- 215- Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.
- 216- Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostatecancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:879-882.
- 217- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1238-1239.
- 218- Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-534.
- 219- Bamias A, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-8587.
- 220- Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 96-110.
- 221- Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a longterm complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol*. 2006; 7:508-514.
- 222- Climent MA, Anido U, Méndez-Vidal MJ, Puente J. Zoledronic acid in genitourinary cancer. *Clin Transl Oncol*. 2013 Nov;15(11):871-8.
- 223- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22.
- 224- Sze WM, Shelley M, Held I, Mason M. Palliation of metastatic bone pain: single fraction versus multifraction radiotherapy (review). *The Cochrane Library*, Issue 2, 2006.
- 225- Porter AT, McEwan AJ, Powe JE, Reid R, McGowan DG, Lukka H, Sathyanarayana JR, Yakemchuk VN, Thomas GM, Erlich LE, et al.: Results of randomised phase III trial to evaluate the efficacy of Strontium-89 adjuvant to local field external beam irradiation in the management of endocrine resistant metastatic prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Phys* 1999 1993; 25: 805-813.
- 226- Sartor O, Reid RH, Hoskin PJ, Quick DP, Ell PJ, Coleman RE, Kotler JA, Freeman LM, Olivier P; Quadramet 424Sm10/11 Study Group. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004; 63: 940-945.
- 227- Liepe K. Alpharadin, a 223Ra-based alpha-particle-emitting pharmaceutical for the treatment of bone metastases in patients with cancer. *Curr Opin Investig Drugs*. 2009 Dec;10(12):1346-58.
- 228- Nilsson S, Larsen RH, Fosså SD, Balteskard L, Borch KW, Westlin JE, Salberg G, Bruland OS. First clinical experience with alpha-emitting radium-223 in the treatment of skeletal metastases. *Clin Cancer Res*. 2005 Jun 15;11(12):4451-9.
- 229- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al.; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jul 18;369(3):213-23.

9.6 FOLLOW-UP

1. Hayes SB, Pollack A. Parameters for treatment decisions for salvage radiation therapy. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 10;23(32):8204-11.
2. Skolarus TA, Wolf AM, et al. American Cancer Society prostate cancer survivorship care guidelines. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jun 10. doi:10.3322/caac.21234.
3. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of prostate cancer-specific mortality following biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2005 Jul 27;294(4):433-9.

4. Kupelian P, Katcher J, Levin H, Zippe C, Klein E. Correlation of clinical and pathologic factors with rising prostate-specific antigen profiles after radical prostatectomy alone for clinical localized prostate cancer. *Urology* 1996; 48: 249-260.
5. Frazier HA, Robertson JE, Humphrey PA, Paulson DF. Is prostate specific antigen of clinical importance in evaluating outcome after radical prostatectomy? *J Urol* 1993; 149: 516-518.
6. Trapasso JG, deKernion JB, Smith RB, Dorey F. The incidence and significance of detectable levels of serum prostate specific antigen after radical prostatectomy, *J Urol* 1994; 152: 1821-1825.
7. Amling CL, Berstralh EJ, Blute ML, Slezak JM, Zincke H. Defining prostate specific antigen progression after radical prostatectomy: what is the most appropriate cut point? *J Urol* 2001; 65:1146-1151.
8. Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Risk of Prostate Cancer-Specific Mortality Following Biochemical Recurrence After Radical Prostatectomy. *JAMA* 2005, 294, 433-439.
9. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37:1035-1041.
10. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, Sandler H. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localised prostate cancer: recommendation of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006; 65: 965-974.
11. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a revaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995; 154:1412-1417.
12. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after external beam radiotherapy for prostatic cancer: follow-up. *J Urol* 1993; 149:519-522.
13. Lee WR, Hanlon AL, Hanks GE. Prostate-specific antigen nadir following external beam radiation therapy for clinically localized prostate cancer: the relation between nadir level and disease free survival. *J Urol* 1996; 156: 450-53.
14. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin North AM* 1993; 20: 749-56.
15. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O. Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol* 1990; 144: 1415-1418.
16. Miller PD, Eardley I, Kirby RS. Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *J Urol* 1991; 145: 907-920.
17. Sissons GR, Clements MA, Peeling WB, Penney MD. Can serum prostate- specific antigen replace bone scintigraphy in the follow-up of metastatic prostatic cancer? *Br J Radiol* 1992; 65:861-864.
18. Thuret R, Massard C, Gross-Goupil M, Escudier B, Di Palma M, Bossi A, de Crevoisier R, Chauchereau A, Fizazi K. The postchemotherapy PSA surge syndrome. *Annals of Oncology* 19: 1308–1311, 2008.
19. Kelly WK, Scher HI, Mazurmdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993 Apr;11(4):607-15.
20. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, Pienta KJ. Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1998 May;16(5):1835-43.



Allegato: Tabelle GRADE evidence profile



Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto Bassa	Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati inizialmente a terapia endocrina, un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale) dovrebbe essere utilizzato, in assenza di controindicazioni e se ben tollerato.	Positiva debole

Author(s): LP

Date: 2012-04-13

Question: Nei pazienti con adenocarcinoma della prostata metastatico, candidati all'inizio di una terapia endocrina, è raccomandabile l'impiego di un antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale)?

Settings:

Bibliography: Schmitt B., Cochrane Database Syst Rev. 2000; (2):CD001526. Review.

Valutazione della qualità							Numero di pazienti		Effetto		Qualità	Importanza
Numero di studi	Disegno	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Altre considerazioni	Antiandrogeno non steroideo in aggiunta alla castrazione (BAT: Blocco Androgenico Totale)	Controllo	Relativo (95% CI)	Assoluto		
Overall Survival - Schmitt (follow-up mediana non disponibile ¹ ; valutata con: Sopravvivenza ad un anno dalla randomizzazione)												
13	Studi clinici randomizzati	Importante ²	Non importante	Importante ³	Non importante	Nessuna	2117/2501 (84.6%)	2074/2469 (84%)	OR 1.03 (0.85 a 1.25)	0 in più per 100 (da 2 in meno a 3 in più)	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA
Overall Survival - Schmitt (follow-up mediana non disponibile ¹ ; valutata con: Sopravvivenza a 2 anni dalla randomizzazione)												
14	Studi clinici randomizzati	Importante ⁵	Non importante	Importante ⁶	Non importante	Nessuna	1572/2677 (58.7%)	1463/2609 (56.1%)	OR 1.14 (1 a 1.31)	3 in più per 100 (da 0 in più a 7 in più)	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA
Overall Survival - Schmitt (follow-up mediana non disponibile ¹ ; valutata con: Sopravvivenza a 5 anni dalla randomizzazione)												
7	Studi clinici randomizzati	Importante ⁸	Non importante	Importante ⁹	Non importante	Nessuna	534/1782 (30%)	441/1768 (24.9%)	OR 1.29 (1.11 a 1.5)	5 in più per 100 (da 2 in più a 8 in più)	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA
Progression Free Survival - Schmitt (follow-up mediana non disponibile ¹⁰ ; valutato con: Proporzione di pazienti vivi e liberi da progressione di malattia ad 1 anno)												
7	Studi clinici randomizzati	Importante ^{8,11}	Non importante	Importante ⁹	Non importante	Nessuna	704/1143 (61.6%)	617/1135 (54.4%)	OR 1.38 (1.15 a 1.67)	8 in più per 100 (da 3 in più a 12 in più)	⊕⊕⊕⊕ BASSA	CRITICA
Progression Free Survival - Schmitt (follow-up mediana non disponibile ¹² ; valutato con: Proporzione di pazienti vivi e liberi da progressione di malattia a 2 anni)												
5	Studi clinici randomizzati	Importante ¹³	Non importante	Importante ¹⁴	Importante ⁴	Nessuna	413/1073 (38.5%)	371/1068 (34.7%)	OR 1.19 (0.97 a 1.46)	4 in più per 100 (da 1 in meno a 9 in più)	⊕⊕⊕⊕ MOLTO BASSA	CRITICA

Progression Free Survival - Schmitt (follow-up mediana non disponibile ¹⁵ ; valutato con: Proporzione di pazienti vivi e liberi da progressione di malattia a 5 anni)												
2	Studi clinici randomizzati	Non importante	Non importante	Non importante	Importante ⁴	Nessuna	82/509 (16.1%)	74/508 (14.6%)	OR 1.14 (0.77 a 1.68)	2 in più per 100 (da 3 in meno a 8 in più)	⊕⊕⊕O MODERATA	CRITICA
Qualità della vita – Schmitt (non riportato)												
												IMPORTANTE

¹ Tempo mediano di follow-up riportato solo per 6 studi: Namer 1990: 23.4 mesi, Brisset 1987: 20 mesi, Denis 1993: 60 mesi, Iversen 1990: 57 mesi, Tyrrell 1991: 56.2 mesi, Boccardo 1993: 24 mesi

² Dei 13 studi inclusi l'allocation concealment viene valutato a basso rischio di bias per 4

³ 4 studi su 13 hanno come criterio di elegibilità la malattia metastatica

⁴ L'intervallo di confidenza associato alla stima puntuale è ampio e include il non effetto

⁵ Dei 14 studi inclusi l'allocation concealment viene valutato a basso rischio di bias per 4

⁶ 4 studi su 14 hanno come criterio di elegibilità la malattia metastatica

⁷ Tempo mediano di follow-up riportato solo per 3 studi: Denis 1993: 60 mesi, Iversen 1990: 57 mesi, Tyrrell 1991: 56.2 mesi

⁸ Dei 7 studi inclusi l'allocation concealment viene valutato a basso rischio di bias per 3

⁹ Dei 7 studi inclusi solo 3 prevengono come criterio di inclusione la malattia metastatica

¹⁰ Solo 2 studi riportano la durata del follow-up: Boccardo 1993: 24 mesi e Tyrrell 1991: 56.2 mesi

¹¹ Dei 7 studi 4 applicano il double-blind: possibile detection bias

¹² Tempo mediano di follow-up riportato solo per 2 studi: Boccardo 1993: 24 mesi, Tyrrell 1991: 56.2 mesi

¹³ Dei 5 studi 3 applicano il double-blind: possibile detection bias

¹⁴ 2 su 5 studi hanno come criterio di elegibilità la malattia metastatica

¹⁵ Nessuno dei 2 studi inclusi riporta la mediana del follow-up