

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI TORINO
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in infermieristica abilitante alla
Professione sanitaria di infermiere

Anno Accademico 2004-2005

La qualità di vita nel paziente prostatectomizzato: le
informazioni ricevute prima dell'intervento, sono state
esaudienti?

Candidato

Luca Corvino

Relatore

Prof. Giovanni Casetta

Indice

- Epidemiologia
- Diagnosi precoce e screening
- Sintomatologia
- Diagnosi
 1. Esplorazione digito rettale (DRE)
 2. Dosaggio del PSA
 3. Ecografia trans-uretrale (TRUS)
 4. Agobiopsia prostatica
- Cenni di Anatomia Patologica
 1. Classificazione TNM
 2. Valutazione del grado, stadio e volume della neoplasia
- Approccio Terapeutico
 1. Brachiterapia
 - Definizione
 - Iter del trattamento
 - Complicanze tardive
 - Follow-up
 2. Radioterapia
 - Radioterapia radicale
 - Radioterapia post-operatoria
 - Radioterapia palliativa
 3. Terapia chirurgica

- Prostatectomia Radicale
- Prostatectomia radicale perineale
- Prostatectomia radicale retropubica

Altre opzioni terapeutiche

1. Crioterapia
2. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)
3. Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA)

Campioni e Metodi

Risultati

Conclusioni

Bibliografia

EPIDEMIOLOGIA

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

In alcuni Paesi, come gli Stati Uniti e i Paesi Scandinavi, il carcinoma della prostata rappresenta il tumore più frequente fra i maschi.

Da circa venti anni negli USA e in Canada e da circa dieci anni in molti Paesi occidentali industrializzati, anche se con un andamento meno evidente e più lento, l'incidenza ha subito un rapido aumento, fino a circa 10 volte, per poi diminuire ed attestarsi su valori di circa 1.5-2 volte rispetto all'attesa in base al trend storico degli ultimi 30 anni.

Tale evenienza si spiega essenzialmente con l'aumentato uso, in questi Paesi, della determinazione dell'antigene prostatico specifico (PSA), in forma di screening opportunistico e la conseguente diagnosi di un numero molto elevato di carcinomi asintomatici e preclinici.

La mortalità non è aumentata in uguale misura, anche se il carcinoma prostatico rimane pur sempre la seconda causa di morte per malattia neoplastica fra i maschi negli Stati Uniti.

Nei paesi della Comunità Europea il tasso d'incidenza del carcinoma prostatico è di 55 casi per 100.000 e quello di mortalità di 22,6 decessi per 100.000 individui.

Il rischio cumulativo di ammalarsi di carcinoma prostatico, considerato fino all'età massima di 74 anni, è del 3,9%, e quello di morire per questa malattia è del 1,2%.

La discrepanza tra l'aumento dell'incidenza e la sostanziale stabilità della mortalità, con un limitato flesso di quest'ultima osservato negli ultimi anni spiegabile dai miglioramenti della terapia medica delle forme avanzate, perdura da oltre un decennio dopo il picco di incidenza.

Tale discrepanza conferma che l'anticipazione diagnostica è mediamente di 10 anni e suggerisce che buona parte dei carcinomi identificati in tal modo sia di fatto sovradiagnosticata e destinata, in assenza di screening, a non manifestarsi clinicamente nella vita (carcinoma "latente").

È infatti ben documentata l'esistenza di una prevalenza autoptica di oltre il 30% di carcinomi "latenti" in maschi aventi più di 50 anni d'età.

L'età avanzata e la presenza d'ormoni androgeni biologicamente attivi nel sangue circolante e nel tessuto prostatico rappresentano ancora oggi i fattori causali più rilevanti.

Non vi è dubbio tuttavia che, come per la maggior parte dei tumori solidi, l'eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale e sia il risultato di una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali con l'età e lo stato ormonale dei soggetti a rischio.

I fattori genetici sono responsabili della familiarità, con una diversa incidenza della malattia nelle diverse razze umane.

Per esempio, l'incidenza è alta nella popolazione di colore negli Stati Uniti; per contro, in alcuni Paesi del Sud-Est asiatico si riscontrano tassi d'incidenza molto bassi, inferiori di dieci volte al tasso d'incidenza nell'America del Nord e in molti Paesi dell'Europa.

Tale differenza è ancora più spiccata se si considerano particolari gruppi etnici. Nel 1997 è stata registrata un'incidenza di 137 per 100.000 Afro-Americani e di 2 per 100.000 Cinesi (Shanghai).

I fattori ambientali, che sono molto più difficili da identificare, spiegano tuttavia la maggiore incidenza di tumore negli emigranti, per esempio il significativo aumento dell'incidenza che si riscontra negli individui asiatici dopo che sono immigrati negli Stati Uniti o in Europa, soprattutto a partire dalla seconda generazione.

I fattori ambientali comprendono i fattori dietetici e forse anche alcuni cancerogeni presenti nell'ambiente, soprattutto in quello di lavoro.

Mentre non è possibile pensare d'interferire con i fattori genetici, esiste la possibilità, almeno teorica, di ridurre l'esposizione ai fattori ambientali che si ritiene possano intervenire nella promozione del carcinoma prostatico, riducendo così l'incidenza di questa malattia.

Ciò è suggerito dal fatto che la prevalenza autoptica del carcinoma latente nelle popolazioni in cui si riscontra una bassa incidenza di forme clinicamente manifeste è del tutto analoga a quella riscontrabile nelle popolazioni ad alta incidenza.

D'altra parte, osservazioni recenti suggeriscono che la dieta e in particolare un eccessivo apporto calorico e di grassi, possa avere un ruolo causale, mentre l'esposizione alla luce solare sembra avere un ruolo protettivo.

La bassa incidenza di carcinoma prostatico nelle popolazioni asiatiche potrebbe pertanto essere messa in relazione con una dieta a basso contenuto lipidico e ad alto contenuto in fibre e fitoestrogeni, che a loro volta potrebbero svolgere un ruolo protettivo.

Gli isoflavonoidi ed i lignani posseggono tutti una debole attività estrogenica e sono presenti nei semi di soia, nel granoturco, in alcuni frutti e nelle verdure. Particolare interesse ha suscitato il licopene, contenuto nel pomodoro, crudo o cotto, e nella salsa.

Questi composti possiedono ulteriori attività biologiche che, nel tempo, possono alterare significativamente il metabolismo e la biodisponibilità degli ormoni steroidei.

La concentrazione di queste sostanze, determinata nella saliva, nel sangue e nel liquido prostatico di varie popolazioni in Europa ed in Asia, presenta differenze

significative che sembrerebbero avvalorare ulteriormente il ruolo della dieta come possibile fattore causale del carcinoma prostatico.

DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING

Poiché non è prevedibile una riduzione d'incidenza della malattia attraverso una prevenzione primaria efficace, non vi è dubbio che la prevenzione secondaria rimanga l'unico mezzo teoricamente disponibile per influire sulla storia naturale della malattia e ridurre la mortalità.

Il mezzo ipotizzabile è quindi lo screening, individuale-opportunistico o di popolazione: il test di screening che appare più confacente allo scopo, per considerazioni complessive di costi, convenienza ed accuratezza diagnostica, è quello del PSA.

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

La sola dimostrazione di una anticipazione diagnostica, che di per sé stessa comporta un aumento, in parte o del tutto solo apparente (lead time bias) della sopravvivenza dalla diagnosi, non può essere sufficiente a garantire l'efficacia dello screening (riduzione effettiva della mortalità): di questo esistono esempi molteplici nella storia dello screening oncologico (screening del ca. polmonare, screening mammografico <50 anni, autopalpazione).

In genere, la metodologia più accreditata per la dimostrazione di efficacia di uno screening oncologico è lo studio (trial) prospettico controllato (randomizzato).

Va tenuto presente che il costo di uno screening indiscriminato della popolazione maschile, al di sopra dei 50 anni di età, è pressoché insostenibile per qualunque comunità.

Simili studi, in corso in Europa (ERSPC) e negli USA (PLCO), hanno arruolato oltre 200.000 soggetti e dovrebbero produrre i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità attorno al 2005.

Pertanto, fino alla pubblicazione dei risultati non sarà possibile definire l'utilità o meno dello screening.

L'evidenza di riduzione di mortalità suggerita da studi non controllati di screening, quale quello condotto in Tirolo o studi controllati, ma con bias di disegno, come quello condotto in Quebec, non è scientificamente accettabile per la sua inaffidabilità statistica ed è ampiamente contraddetta da altrettanta, se non superiore evidenza non controllata suggerita dallo studio comparativo Seattle/Connecticut e da quello relativo all'andamento dell'incidenza e della mortalità negli USA, riguardo al carcinoma della prostata.

Peraltro, questi studi controllati ed altri studi pilota di screening hanno dimostrato che l'anticipazione diagnostica ottenibile è molto elevata, oltre 10 anni, e che, in particolare per l'aspettativa di vita limitata dei soggetti candidati allo screening, buona parte dei casi diagnosticati non era destinata a manifestarsi clinicamente nell'arco della vita.

Una simile sovradiagnosi, quantizzata a seconda della aggressività dello screening dal 50 (un carcinoma "latente" ogni due carcinoma potenzialmente letali) al 300% (tre carcinoma "latenti" per ogni carcinoma potenzialmente letale), viene seguita pressoché abitualmente da un sovratrattamento, essendo a tutt'oggi impossibile distinguere un carcinoma "latente" da un carcinoma potenzialmente letale.

La notevole anticipazione diagnostica, la sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono importanti effetti negativi dello screening, sia per la loro frequenza che per la loro entità.

Basti pensare come l'anticipazione o ancor peggio la gratuità della consapevolezza di malattia e degli effetti collaterali delle terapie, sottopongono l'individuo a biopsie prostatiche non necessarie e per la bassa specificità dei test diagnostici lo espongono alla possibile morbilità di trattamenti molto invasivi, come la prostatectomia radicale, non esente da complicazioni quali l'impotenza sessuale o l'incontinenza, che possono avere un effetto drammatico sulla qualità della vita.

È più che evidente che lo screening abbia "comunque" considerevoli aspetti negativi e quindi una sua attuazione non può prescindere, per motivi etici, da una dimostrazione della sua efficacia e da una valutazione del bilancio tra effetti negativi e positivi.

Non stupisce che molti consessi scientifici, non ultima la Comunità Europea, abbiano ribadito la non eticità dello screening su qualsiasi soggetto in assenza di una dimostrazione di efficacia.

Purtroppo alcune autorevoli associazioni 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 assenza di evidenza scientifica che lo giustifichi.

Questo, assieme ad una diffusa campagna a favore dello screening da parte dei mezzi d'informazione e di "testimonial" importanti, quantomeno non documentati, hanno fatto sì che, certamente negli USA, ma recentemente anche in Europa, lo screening "opportunistico" si sia molto diffuso.

Questo non solo costituisce un problema per gli studi randomizzati in corso, essenziali per la definizione dell'efficacia dello screening, con "contaminazione" della popolazione di controllo e perdita di potenza statistica, ma soprattutto espone i soggetti esaminati ai rischi sopraindicati dello screening senza che si possa promettere loro un beneficio verosimile e tanto meno quantizzarlo.

" L'American Cancer Society raccomanda di eseguire l'esplorazione rettale una volta l'anno, a partire dai 40 anni, per lo screening combinato dei carcinomi della prostata e del retto.

Raccomanda, inoltre, di associare all'esplorazione rettale il dosaggio del PSA negli individui con più di 50 anni e di iniziare il dosaggio del PSA a 40 anni se il paziente è afroamericano o presenta una storia familiare positiva per carcinoma della prostata.

Raccomandazioni simili sono state formulate dall'American Urological Association e dall'American College of Radiology. La Canadian Task Force on the Periodic Health Examination (CTF) sconsiglia l'uso del PSA .

Riassumendo, il carcinoma della prostata rappresenta un grave problema di sanità pubblica nei Paesi industrializzati e si rende responsabile di complicanze associate allo sviluppo di metastasi.

Benché alcuni test di screening, come il dosaggio del PSA, abbiano una sensibilità adeguata per individuare tumori clinicamente rilevanti a uno stadio precoce, e quindi "curabili", è probabile che essi identifichino anche un gran numero di neoplasie di significato clinico incerto.

La storia naturale del carcinoma della prostata è, al momento attuale, conosciuta in modo troppo superficiale per poter stabilire con certezza quali neoplasie siano destinate a causare sintomi clinici o a influire sulla sopravvivenza, quali neoplasie siano destinate a crescere in modo aggressivo e quali neoplasie siano destinate a rimanere latenti.

La biologia del carcinoma della prostata è complessa e presenta ancora molti aspetti oscuri, che riguardano l'eterogeneità, le interazioni tra tumore e organismo ospite e l'individuazione di categorie a cattiva prognosi che beneficerebbero di trattamenti precoci.

Lo screening è fonte di benefici, ma può causare anche notevoli danni; uno screening su larga scala e indiscriminato causerebbe a molti individui l'ansia di aver ricevuto un risultato anomalo al test e il disagio di doversi sottoporre a una biopsia prostatica; un trattamento aggressivo dei tumori individuati allo screening esporrebbe migliaia di individui al rischio di incontinenza, impotenza e altre conseguenze, in assenza di conferme univoche di beneficio.

L'impatto negativo di queste complicanze sulla qualità della vita potrebbe superare i potenziali benefici del trattamento; sono attualmente in corso in Europa e negli Stati Uniti studi con protocolli di screening mediante esplorazione rettale e PSA.

I risultati di questi studi, tuttavia, saranno disponibili solo tra una decina d'anni.

Allo stato attuale delle conoscenze non è pertanto lecito, al di fuori di studi prospettici di efficacia dei quali si attende l'esito, sottoporre indiscriminatamente la popolazione maschile a test diagnostici, quali il PSA, in assenza di sintomi basandosi unicamente sul maggiore rischio legato all'età.

Altra importanza assume invece l'uso del PSA in ambito clinico, per la diagnosi differenziale di quadri che presentino anche un minimo dubbio di neoplasia: in queste situazioni il PSA è di grande utilità per la diagnosi tempestiva, in associazione alla esplorazione rettale e alla ecografia transrettale.

SINTOMATOLOGIA

Premesso che il carcinoma prostatico ha un comportamento biologico altamente imprevedibile e una storia naturale tra le più variabili tra le neoplasie note, tuttavia si può affermare che generalmente origina, si sviluppa e cresce molto lentamente rispetto ad altri tumori.

Si stima che, dal momento della sua origine, occorrono circa dieci anni perché la lesione neoplastica raggiunga un volume di 1 cm³. È, quindi, estremamente difficile attuare da un lato una diagnosi molto precoce, dall'altro evitare un "overtreatment" e stabilire scelte terapeutiche ben bilanciate come costo-beneficio per il paziente.

Nel CaP se un nodulo dà segno di sé, determinando segni o sintomi clinicamente rilevabili dal paziente o dal medico, è perché ha ormai raggiunto dimensioni rilevanti con conseguente prognosi diversa rispetto a una lesione identificata precocemente. Negli stadi precoci della malattia, la maggior parte dei pazienti è asintomatica.

La comparsa di sintomi delle basse vie urinarie (disuria, pollachiuria), solitamente, viene ritenuta secondaria a malattia localmente avanzata.

Ad essere interessata è l'area "reflessogena" del tratto cervico-uretrale, comprendente l'uretra prostatica, il collo ed il trigono vescicale. La comparsa, invece, di sintomatologia dolorosa riferita allo scheletro può essere espressione di localizzazione secondaria ossea.

L'anuria ostruttiva o la perdita di funzione di un rene possono conseguire alla infiltrazione degli ureteri a livello del trigono od a seguito della loro compressione da parte dei linfonodi iliaci interni metastatici all'imbocco della piccola pelvi.

Qualche volta, parestesie, dolori o deficit motori agli arti inferiori, incontinenza fecale ed urinaria possono essere secondari a compressione midollare da metastasi vertebrali protrudenti nello speco vertebrale.

Solo nel 10-15% dei casi di carcinoma prostatico incidentale, la sintomatologia è di tipo ostruttivo, legata, cioè, all'ipertrofia prostatica benigna.

L'ematuria è presente in meno del 15% dei casi, mentre la ritenzione acuta d'urine è, ormai, raramente annoverata fra i sintomi d'esordio del carcinoma prostatico.

Sintomi di malattia sistemica, quali perdita di peso ed astenia, interessano non più del 10% dei pazienti.

DIAGNOSI

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

- Esplorazione digito-rettale (DRE)
- Dosaggio del PSA
- Ecografia transrettale (TRUS)
- Agobiopsia prostatica

Esplorazione digito-rettale (DRE)

I mezzi che attualmente vengono impiegati in clinica per diagnosticare un nodulo prostatico sono l'esplorazione digito-rettale (DRE) e l'ecografia transrettale della prostata (TRUS).

La DRE deve, comunque, costituire il primo approccio diagnostico al paziente che presenti sintomatologia riferibile ad una patologia prostatica.

Viene preferibilmente eseguita con il paziente in piedi, piegato in avanti con i gomiti sostenuti da un supporto rigido oppure in posizione genu-pettorale.

Con la DRE si apprezzano il tono dello sfintere anale, lo stato di ripienezza dell'ampolla rettale, le dimensioni, la consistenza, la configurazione della prostata, la persistenza del suo solco mediano, la simmetria fra i due lobi, la dolorabilità della ghiandola e l'eventuale presenza di un nodulo di indurimento o di diversa consistenza ghiandolare.

Del nodulo si possono definire i contorni e, soprattutto, una sua estensione extracapsulare.

Con la vescica ed il retto vuoti, è più agevole apprezzare la regione periprostata: la base della vescica, l'angolo prostato-vescicolare ed i solchi laterali.

Con la DRE si riescono ad apprezzare solo tumori che originano nella zona periferica della ghiandola.

Sfuggono, invece, quei tumori a partenza dalla zona di transizione o che non sono molto estesi.

Ogni area della prostata può essere sede della neoplasia.

Va segnalato ogni cambiamento della consistenza e della configurazione della ghiandola, senza dimenticare che, oltre al carcinoma, altre patologie non neoplastiche, quali la calcolosi, le prostatiti, la TBC, aree d'infarto, una reazione post-biopsica ed anche noduli di ipertrofia, possono esserne responsabili.

La DRE fa parte di una regolare valutazione del paziente.

La presenza di aree di indurimento o la loro persistenza, anche dopo 2-4 mesi di trattamento con antibatterici ed antinfiammatori, soprattutto se accompagnati ad aumento del PSA, rappresentano il criterio clinico discriminante per decidere sulla opportunità di eseguire una biopsia.

In conclusione, ai vantaggi della semplicità e della non invasività, la DRE, presa isolatamente, contrappone gli svantaggi della variabilità soggettiva e dell'impossibilità di apprezzare l'intera prostata.

Il PSA:

1. La scoperta del PSA

Circa 15 anni fa l'introduzione dell'antigene specifico prostatico (PSA) ha creato una piccola rivoluzione: si trattava del primo marker circolante veramente efficace nell'identificazione precoce di un carcinoma di elevata incidenza e mortalità come il carcinoma prostatico.

Il passo verso l'impiego del PSA quale test di screening è stato rapido, specie in certi paesi pronti agli entusiasmi e alla scarsa riflessione come gli USA.

È infatti emblematico che negli anni in cui società scientifiche (American Urological Association) e parascientifiche (American Cancer Society) americane raccomandavano lo screening come pratica corrente, dall'altra parte dell'oceano si gettavano le basi per il più grande studio randomizzato dell'efficacia dello screening 1.

L'atteggiamento degli USA è, come sempre pragmatico, entusiasta, fideistico, mentre quello dell'Europa è prudente, riflessivo, cauto.

Ma la cosa non è finita lì: la moda del PSA, tipicamente americana, canadese e australiana (ma anche in parte europea), ha portato ad un aumento vertiginoso delle diagnosi di carcinoma con un'impennata stupefacente dell'incidenza.

Ancora una volta la cosa è stata interpretata secondo due spiriti opposti.

Negli USA l'aumento delle diagnosi è stato interpretato come indicatore di anticipazione diagnostica, terapia precoce e quindi foriero di una riduzione di mortalità.

In Europa il dato è stato interpretato con cautela: tassi diagnostici così elevati suggerivano stime di anticipazione diagnostica più che decennale, indicative non tanto di una riduzione di mortalità, quanto del pericolo di sovradiagnosi, identificazione di neoplasie latenti, non aggressive, che non sarebbero mai

giunte alla fase sintomatica, né tanto meno avrebbero comportato pericolo di vita.

La sovradiagnosi (e il quasi automatico sovratrattamento) erano fenomeni noti anche nello screening del cervico-carcinoma e del carcinoma coloretale (ove la sovradiagnosi peraltro riguarda lesioni preneoplastiche) e mammario (ove la sovradiagnosi è dell'ordine del 5%): per il carcinoma prostatico le cose erano prevedibilmente diverse per, condizioni particolari, specifiche di questa malattia:

- a) la nota elevata frequenza di carcinomi latenti (studi autoptici riportano una prevalenza del 30%, contro un rischio di manifestare la malattia in vita dell'8-10%);
- b) la scarsa specificità del PSA, che risulta elevato nel 12-15% dei maschi oltre i 5 anni;
- c) la pratica diffusa della biopsia random della prostata in soggetti con PSA elevato, condizione ideale per la diagnosi di carcinomi latenti;
- d) l'impossibilità di distinguere i carcinomi latenti da quelli aggressivi, con sovratrattamento ovviamente conseguente alla sovradiagnosi;
- e) l'importanza degli effetti collaterali del trattamento (specie quello chirurgico) e quindi del sovratrattamento conseguente alla sovradiagnosi di carcinomi latenti.

E ancora una volta i comportamenti ai due lati dell'Atlantico sono quasi opposti: negli USA il PSA si diffonde, l'incidenza aumenta e le prostatectomie aumentano vertiginosamente.

In Europa l'atteggiamento è molto più cauto, il PSA è meno usato, la biopsia non scatta automaticamente al rilievo di PSA elevato, l'atteggiamento terapeutico è più cauto (in Svezia, ad esempio, la pratica del watchful waiting, vigile attesa senza terapia immediata, per tumori apparentemente iniziali è molto diffusa).

Ovviamente l'Atlantico non è una barriera così impenetrabile.

In Europa c'è comunque un aumento dell'uso del PSA, e un aumento dell'incidenza, ma non ai livelli USA: di contro negli USA esiste una corrente di pensiero che invita alla cautela, che fa capo al National Cancer Institute, che si è scontrato furiosamente con la più demagogica American Cancer Society e che ha varato lo studio randomizzato PLCO (Prostate, Lung, Colon and Ovary) che si ripropone di testare nuovi approcci di screening mediante un disegno randomizzato.

I dati statistici che si stanno accumulando in questi ultimi anni (è questa la prima vera novità) sembrano dare ragione all'Europa.

Dopo oltre 10 anni dal grande aumento dell'incidenza, l'auspicata e annunciata riduzione della mortalità ancora non si vede.

Un modesto flesso della mortalità c'è, ma può benissimo spiegarsi con il miglioramento della terapia, per l'introduzione di nuove terapie farmacologiche, ed è infatti chiaramente presente anche in paesi dove lo screening mediante PSA praticamente non esiste.

Rischio di tumore prostatico in relazione al livello di PSA	
PSA ≤ 4,0 ng/ml	5%
PSA compreso tra 4,1 ng/ml 9,9 ng/ml	25%
PSA ≥ 10 ng/ml	55%

2. Il dosaggio del PSA

Il PSA può essere considerato l'unico marcatore da utilizzare routinariamente nei pazienti con patologia prostatica.

La PAP (Fosfatasi Acida Prostatica) fornisce infatti informazioni meno accurate del PSA in pressoché tutte le situazioni cliniche e non dovrebbe essere più utilizzata.

Il PSA è una serin-proteasi callicreino-simile prodotta principalmente dal tessuto prostatico.

In realtà, si è dimostrato che il PSA viene prodotto anche da altri distretti corporei nei quali sembra sia soggetto a regolazione ormonale.

Tuttavia, solo il PSA prodotto dalla prostata raggiunge livelli ematici quantitativamente significativi e come tali di rilevanza clinica.

Quindi, da un punto di vista pratico, il PSA può essere considerato ancora oggi un marcatore specifico per il tessuto prostatico.

Il PSA circola nel sangue sia libero che legato a inibitori enzimatici quali l'antichimotripsina e l'alfa-2-macroglobulina.

I metodi immunometrici comunemente disponibili riconoscono il PSA libero ed il PSA legato all'antichimotripsina, mentre non riescono a misurare il PSA legato all'alfa-2macroglobulina.

La percentuale di PSA libero rispetto al PSA totale è maggiore nei pazienti con ipertrofia prostatica che nei pazienti con cancro della prostata.

Aumenti del PSA, fino a 10-20 volte rispetto ai valori normali nelle forme acute, sono riscontrabili anche nelle prostatiti, meno spiccati nelle forme croniche, con variabili rapporti fra PSA libero e PSA totale.

Recentemente, sono state identificate e studiate altre forme di PSA circolante: il pro-PSA ed il PSA intatto, con attività enzimatica conservata. Inoltre, continua la valutazione del significato dei livelli ematici della hK2 (human Kallikrein 2), proteasi che ha il ruolo biologico di clivare il pro-PSA in PSA. I primi risultati delle valutazioni cliniche in corso mettono in evidenza il possibile ruolo diagnostico sia delle nuove forme di PSA che della hK2 nei casi con PSA totale compreso nel range di normalità.

Tuttavia, anche questi nuovi biomarcatori sono ancora in fase di valutazione iniziale.

Pertanto il loro impiego deve essere rigorosamente limitato a ricerche finalizzate alla loro valutazione ed i risultati della loro eventuale determinazione non devono essere riportati nel referto del laboratorio.

Analogamente ai biomarcatori in valutazione per la caratterizzazione biologica, l'unica raccomandazione sostenibile riguarda la metodologia di studio, che deve rispettare le raccomandazioni della GLP (Good Laboratory Practice) e/o NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards), nonché seguire le indicazioni recentemente fornite dallo STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy).

Ecografia prostatica transrettale (TRUS)

L'uso appropriato della TRUS nella diagnosi del cancro della prostata è strettamente correlato alla familiarità che l'esaminatore ha con un'ideale sonda ad alta risoluzione da 7-7.5 MHz multiplanare e con un sistema da biopsia.

È noto che le comuni indagini di imaging poco aggiungono alla sensibilità-specificità della combinazione PSA-DRE per la diagnosi precoce del carcinoma della prostata.

La TRUS può essere di ausilio alla DRE grazie al fatto che nel 70% dei casi le aree neoplastiche appaiono come aree ipoecogene.

Ciò è dovuto alla elevata cellularità del tessuto neoplastico che produce un numero minore di echi interni.

In considerazione della minima distanza fra trasduttore e ghiandola, la TRUS permette di misurare in maniera precisa il volume della prostata e di visualizzarne la morfologia, l'aspetto ecografico interno, nonché quello delle strutture adiacenti.

I parametri valutabili con la TRUS sono così riassumibili:

- volume prostatico in toto;
- volume approssimativo della neoplasia;
- integrità della capsula;
- ecostruttura ghiandolare;
- rapporti con organi adiacenti.

Tuttavia, le seguenti condizioni limitano la sensibilità/specificità:

a) un terzo dei tumori può risultare isoecogeno e simile alla zona periferica normale. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che tali neoplasie sono ben differenziate e possiedono una normale morfologia ghiandolare;

b) foci ipoecogeni possono essere il risultato di

flogosi acuta, infarti, piccoli noduli d'iperplasia, vasi sanguigni, atrofia cistica o tessuto muscolare;

c) il 20-30% dei tumori della prostata che originano nella zona centrale o nella zona di transizione sono difficilmente identificabili con la TRUS.

Le limitazioni della TRUS nella valutazione del rischio di carcinoma della prostata sono ben note.

Infatti, in molte casistiche viene riportato appena il 6.7% di positività a seguito di biopsie condotte su aree ipoecogene alla TRUS, compresi i PIN ad alto grado.

La mancanza di un quadro ecografico patognomonico di carcinoma è probabilmente il vero fattore che giustifica questi insoddisfacenti risultati.

L'impiego del color doppler, anche dopo somministrazione di mezzo di contrasto ecografico, non ne aumenta, in maniera statisticamente significativa, la sensibilità e la specificità.

Rispetto alla TC ed alla RMN, la TRUS ha vantaggi quali il costo relativamente basso, la mancanza d'impiego di mezzo di contrasto e di radiazioni ionizzanti.

Attualmente per la bassa sensibilità/specificità, la TRUS ha un ruolo ancillare sia nella diagnosi di carcinoma che nel follow-up della malattia in fase avanzata.

Dopo trattamenti per malattia organo-confinata, la TRUS può essere riservata ai casi in cui la sintomatologia è indicativa di una progressione locale della malattia.

Il suo ruolo è, al contrario, insostituibile nell'esecuzione di biopsie per ottenere una conferma istologica di un sospetto carcinoma della prostata.

In conclusione, se la TRUS, salvo eccezioni, è rinviata al momento dell'esecuzione delle biopsie ecoguidate, è necessario ottenere un'accurata descrizione del reperto ecografico realizzato in questa occasione.

Agobiopsia prostatica

La biopsia viene eseguita in tutti i casi in cui vi sia il sospetto di neoplasia prostatica alla DRE, alla TRUS o nel caso vi sia una variazione "sospetta" del PSA.

In genere, viene eseguita per via transperineale o transrettale, quasi sempre sotto guida ecografica.

Si raccomanda di effettuare un'agobiopsia prostatica anche nei casi in cui la diagnosi di carcinoma appare ovvia per diversi motivi (quadro palpatorio tipico, con estensione extracapsulare, PSA elevato, con o senza metastasi ossee) per avere, comunque, la definizione dell'istotipo e del grading, elementi necessari per la prognosi e la previsione di ormonosensibilità.

In questi casi è legittimo effettuare solamente 1-2 prelievi digito-guidati.

Nel 1981 Holm eseguì il prelievo bioptico della prostata per via transperineale "a vista", sotto controllo ecografico.

Venne utilizzata una sonda transrettale a scansione radiale.

Sull'asta centimetrata di tale sonda era avvitato un adattatore metallico che presentava delle scanalature per consentire il passaggio d'aghi fino a 14 G di calibro.

A tali scanalature corrispondevano sul monitor altrettanti markers luminosi.

Successivamente, alla sonda radiale si sono associate sonde a scansione longitudinale e, più recentemente, a scansione multiplanare.

Queste permettono di visualizzare l'ago bioptico subito dopo la sua penetrazione nella cute del perineo o nella mucosa rettale, permettendo quindi di orientarlo sul nodulo da biopsiare in maniera precisa, e di prelevare la quantità necessaria di tessuto prostatico.

Gli aghi.

La scelta dell'ago da utilizzare varia a seconda della preferenza e dell'esperienza dell'operatore e dell'anatomo patologo cui viene inviato il prelievo.

La classificazione degli aghi è basata sul calibro esterno, espresso in "gouge" o in millimetri, sul tipo di prelievo, citologico, istologico o cito-istologico e sulla tecnica biottica che si vuol eseguire, aghi trancianti ed aghi non trancianti, automatici, semiautomatici e manuali.

La biopsia ecoguidata con sonda transrettale con ago 18G è ormai diventata la modalità standard.

Se eseguita per via transrettale, non necessita di alcuna anestesia ed è gravata da una bassa percentuale di complicanze.

Esecuzione del prelievo.

Il paziente, con assetto coagulativo nella norma, effettua, qualche ora prima dell'esame, un clistere basso di pulizia.

L'antibioticoterapia, da iniziare 24 ore prima della biopsia e da continuare nei tre giorni successivi, è indicata, in genere, solo nel caso di prelievo per via transrettale.

È necessario sospendere la somministrazione di acido acetil-salicilico o altri antiaggreganti piastrinici una settimana prima del prelievo.

Anche per le biopsie transrettali, è raccomandata un'anestesia locale, come indicato da Soloway che ne descrive la tecnica e riporta i risultati di recenti studi randomizzati che ne dimostrano la notevole utilità.

Per il prelievo transperineale il paziente è in posizione litotomica con la sonda ecografica introdotta nel retto.

Dopo disinfezione della cute del perineo, si anestetizzano i piani profondi dello stesso, nel lato corrispondente alla lesione sospetta.

Dopo aver fissato sull'asta centimetrata l'adattatore metallico, come in precedenza riferito, si procede alla biopsia.

Nelle scansioni longitudinali, una volta introdotto l'ago nello spazio ischio-rettale, si avrà cura di evitare il retto, la vescica, le vene periprostatiche, le vescichette seminali e l'uretra; ciò sarà possibile tenendo sempre sotto controllo ecografico l'ago.

Una volta giunti a livello del nodulo prostatico si procederà al prelievo del tessuto.

Il numero dei prelievi varia a seconda delle dimensioni della ghiandola, della presenza o meno di aree sospette alla ecografia.

Numerosi sono gli schemi bioptici: "a sestanti"; "a sestanti laterale"; "a sestanti + laterale"; "five-region"; "Vienna nomograms"; "10-core"; "11-core"; "10/12-core"; "a sestanti x 2"; "12-core", solo per citarne alcuni.

La biopsia eseguita per via transrettale segue, in pratica, la stessa modalità della tecnica per via transperineale.

L'ago può essere guidato sulla sola lesione, qualora si apprezzasse alla DRE e vi sia un PSA >10 ng/ml. In tutti gli altri casi di assenza di lesione o con PSA <10 ng/ml, bisogna procedere ad eseguire biopsie, seguendo gli schemi sopra indicati.

Usando il modello matematico, è stato dimostrato che le probabilità di trovare il carcinoma della prostata aumentano, se aumenta il numero dei frammenti biopsiati.

Sono stati riportati i risultati di numerosi protocolli con un numero di "prelievi" fino a 18.

Mentre non c'è differenza fra 6 e 12 prelievi, tale differenza diventa significativa quando il numero degli affondi sale a 18, rispettivamente con una percentuale di positività del 15%, 17% e 32%.

Un grande ruolo nella accuratezza diagnostica della biopsia viene giocato dal volume della ghiandola.

Maggiore è il volume, più numerosi devono essere i frammenti biopsiati, allo scopo di garantire un completo mapping del tessuto prostatico.

Di recente, è stato riproposto il nomogramma di Vienna che prende in considerazione il volume della prostata e l'età del paziente.

Su questi due parametri si decide il numero di "carotine" da prelevare, da un minimo di 6 ad un massimo di 18.

In tal modo, si garantisce il 90% di accuratezza diagnostica della biopsia.

Quando la prima biopsia è negativa, possono essere consigliate una o più ripetizioni della procedura, essendo del 20% la probabilità di positività per il carcinoma della prostata in prelievi successivi.

In tali casi sia lo stadio che lo score di Gleason non cambiano, rispetto alle biopsie positive al primo tentativo.

I tumori diagnosticati alla seconda o terza biopsia sono quasi sempre localizzati a livello della parte più dorsale dell'apice prostatico.

I tumori scoperti alla terza, quarta biopsia sono di grado, stadio e volume più basso, mentre aumenta solo la morbilità della procedura, perciò si raccomanda di sottoporre a ripetute biopsie solo casi molto selezionati.

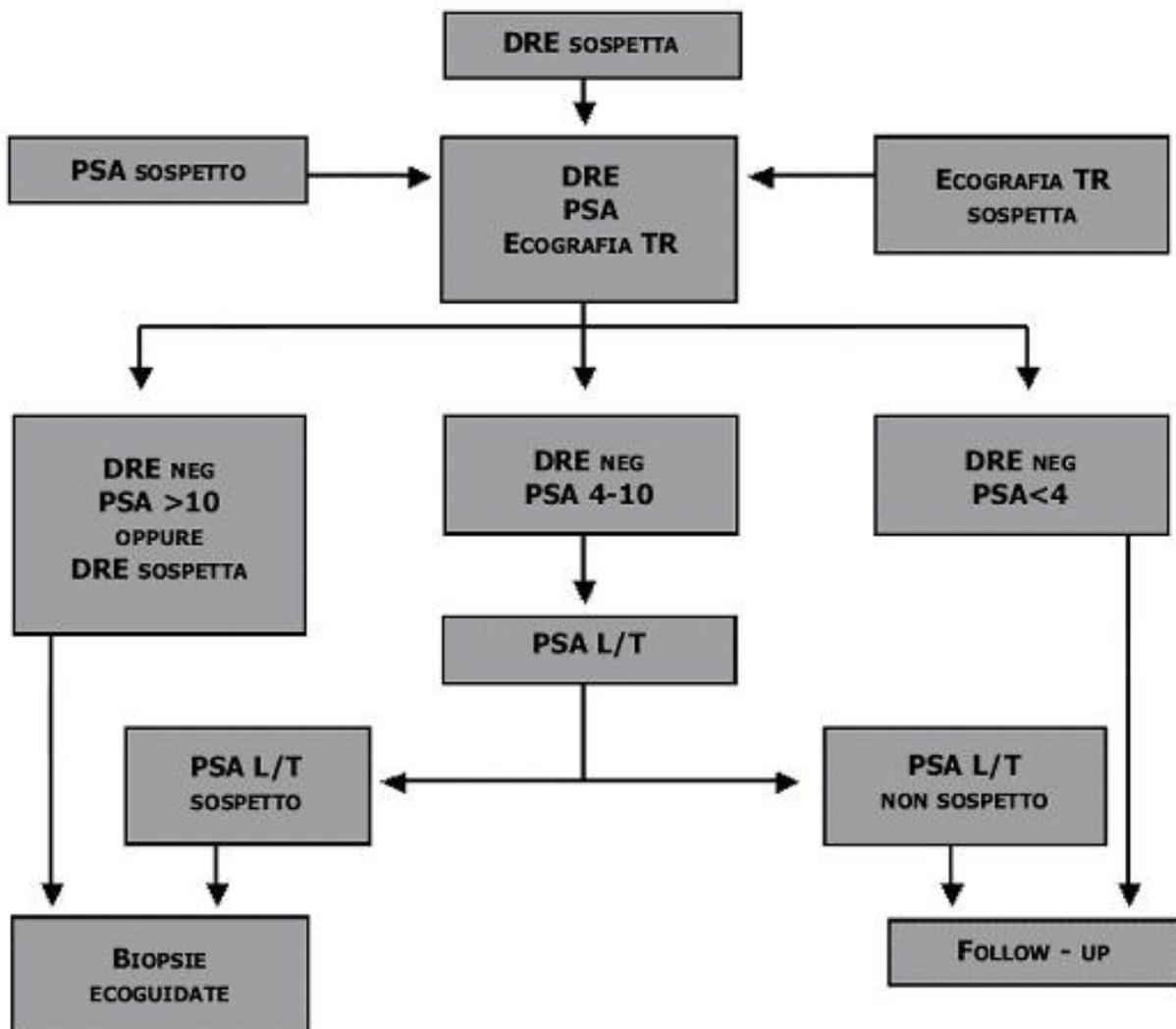
Nei casi in cui venga diagnosticata una PIN (Prostate Intraepithelial Neoplasia) di alto grado, poiché essa si associa nel 50% dei casi al carcinoma, è raccomandabile ripetere immediatamente la biopsia prostatica.

Complicanze

Le complicanze di una biopsia prostatica possono essere:

- complicanze settiche, che a volte possono verificarsi nell'accesso transrettale, per contaminazione del tessuto prostatico con batteri di origine fecale.
- complicanze emorragiche: una modica ematuria dopo la biopsia per le prime minzioni non è da considerare una vera complicanza. Di rado, l'ematuria è così massiva da richiedere un cateterismo di urgenza. Nei casi più gravi può anche essere necessaria un'emotrasfusione.
- emospermia transitoria.
- ritenzione acuta di urina; a volte, può verificarsi in pazienti portatori di ostruzione cervico-uretrale, poiché l'edema post bioptico può determinare un blocco minzionale acuto spesso transitorio; fistole urinose uretro-perineali o lesioni ureterali sono molto rare.

ALGORITMO DIAGNOSTICO



Legenda:

- DRE = Esplorazione rettale;
- Ecografia TR = Ecografia transrettale;
- PSA = Antigene Prostatico Specifico;

- PSA T = Antigene Prostatico Specifico totale;
- PSA L/T = Rapporto PSA Libero / PSA Totale (PSA ratio)

ANATOMIA PATOLOGICA

- 1 Classificazione TNM del carcinoma prostatico
- 2 Valutazione del grado, stadio e volume della neoplasia

1 Classificazione TNM del carcinoma prostatico

Tumore primitivo (T)

Clinica

TX Il tumore primitivo non può essere definito

T0 Non segni del tumore primitivo

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

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

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

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

T2 Tumore limitato alla prostata*

T2a Tumore che interessa la metà o meno di un lobo

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

T2c Tumore che interessa entrambi i lobi

T3 Tumore che si estende attraverso la capsula prostatica**

T3a Estensione extraprostatica (mono- o bilaterale)

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

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

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

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

Patologica (pT)

pT0 Assenza di tumore

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**

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

pT4 Invasione della vescica o del retto

* non esiste classificazione patologica T1.

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

Linfonodi regionali (N)

Clinica

NX I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0 Non metastasi nei linfonodi regionali

N1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Patologica

pNX I linfonodi regionali non sono stati prelevati

pN0 Non metastasi nei linfonodi regionali

pN1 Metastasi in linfonodo(i) regionale(i)

Metastasi a distanza (M)*

MX La presenza di metastasi a distanza non può essere accertata

M0 Non metastasi a distanza

M1 Metastasi a distanza

M1a Metastasi in linfonodo(i) extraregionale(i)

M1b Metastasi ossee

M1c Metastasi in altre sedi con o senza metastasi ossee

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

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
	T1	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

Grading istopatologico G

GX	Il grado di differenziazione non può essere accertato
G1	Ben differenziato (lieve anaplasia) (Gleason 2-4)
G2	Moderatamente differenziato (moderata anaplasia) (Gleason 5-6)
G3-G4	Scarsamente differenziato/indifferenziato (marcat anaplasia) (Gleason 7-10)

n.b.

1. Il grading istopatologico della classificazione TNM non è quasi mai adoperato. Ad esso infatti viene preferito il grading secondo Gleason (vedi cap. 4.4).
2. In ordine cronologico, è stata proposta per prima la classificazione americana che viene attualmente utilizzata solo occasionalmente, basata su 4 stadi: A = carcinoma occasionale; B = carcinoma intraprostatico; C = carcinoma extraprostatico (localmente avanzato); D = carcinoma metastatico (D1 = metastasi linfoghiandolari, D2 = a distanza).

2. Valutazione del grado, stadio e volume della neoplasia

La prognosi nei pazienti con tumore della prostata dipende da fattori clinici, di laboratorio (come ad esempio il livello sierico di PSA), morfologici e molecolari. I parametri che attualmente rivestono un ruolo fondamentale sono:

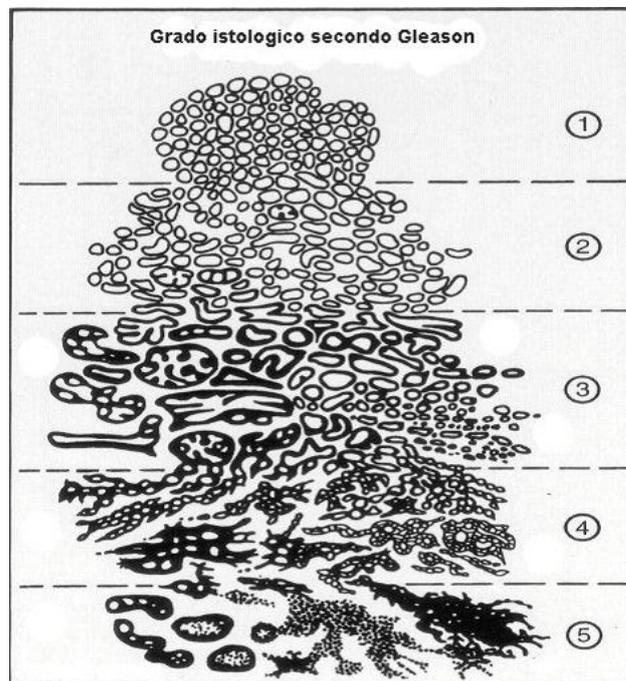
- grado istologico
- stadio

- dimensioni o volume della neoplasia

Questi parametri vanno valutati sia su prostatectomie radicali che su biopsie. Sul pezzo chirurgico da prostatectomia radicale deve essere valutato anche lo stato dei margini.

Grado istologico

Il sistema di Gleason è considerato il sistema di riferimento internazionale. Si basa sulla valutazione delle caratteristiche architettoniche della neoplasia. Vengono riconosciuti cinque diversi pattern:



- **Gleason 1:** Tumore composto da noduli di ghiandole ben delimitati, strettamente ravvicinate, uniformi, singole e separate l'una dall'altra.
- **Gleason 2:** Tumore ancora abbastanza circoscritto, ma con eventuale minima estensione delle ghiandole neoplastiche alla periferia del nodulo tumorale, nel tessuto prostatico non-neoplastico.

- **Gleason 3:** Tumore che infiltra il tessuto prostatico non-tumorale; le ghiandole presentano notevole variabilità di forma e dimensione.
- **Gleason 4:** Ghiandole tumorali con contorni mal definiti e fuse fra loro; possono essere presenti ghiandole cribriformi con bordi irregolari.
- **Gleason 5:** Tumore che non presenta differenziazione ghiandolare, ma è composto da cordoni solidi o da singole cellule.

Il pattern primario o predominante e quello secondario vengono valutati separatamente e poi combinati nello score di Gleason.

Il suo range è da 2 (1 + 1) a 10 (5 + 5).

Per quanto riguarda l'utilizzo del sistema di Gleason, vanno fatte le seguenti considerazioni, soprattutto per le biopsie:

- È raro osservare uno score 2-4 nelle biopsie. In genere tumori con questo score sono presenti nella zona di transizione e sono campionati con la TURP.
- In biopsie con tumore di dimensioni inferiori al 5% della biopsia stessa, lo score finale si ottiene raddoppiando il valore del pattern osservato. Se è presente solo un pattern 3, per esempio, lo score attribuito è $3+3=6$.
- Nei casi in cui lo score è uguale a 7, vanno specificate le due componenti, cioè $3+4$ oppure $4+3$. È stato osservato che i tumori con score $4+3=7$ hanno un comportamento più aggressivo di quelli con $3+4=7$.
- Nei casi di eterogeneità tra i diversi prelievi, a ciascuno di essi deve essere assegnato un distinto score. Infatti, nei pazienti con score $4 + 4 = 8$ presente in un prelievo e con pattern 3 negli altri è probabile che il comportamento tumorale corrisponda a quello di una neoplasia di alto grado ($4+4=8$) piuttosto che ad una neoplasia score $4+3=7$.

- In una minoranza di casi, il tumore mostra anche un pattern terziario, in aggiunta a quello primario e secondario. In questi tumori è stato visto che un pattern terziario ad alto grado ha un valore prognostico.

Il sistema di Gleason non va utilizzato, in quanto inaffidabile, nei pazienti che sono stati sottoposti a trattamento ormonale neoadiuvante; in questi casi deve essere fatto riferimento al Gleason bioptico pre-ormonoterapia.

Un sistema di grading alternativo, ma meno utilizzato per le neoplasie prostatiche non trattate, è quello proposto da Mostofi, che prevede una loro suddivisione in tre gradi in relazione all'entità dell'anaplasia nucleare.

Stadio della neoplasia

Lo studio anatomico-patologico del materiale prelevato con la prostatectomia radicale deve fornire informazioni utilizzabili nella definizione dello stadio della malattia secondo il sistema TNM, la cui più recente revisione è stata pubblicata nel 2002. In particolare, il referto del patologo deve contenere informazioni che permettano di definire:

Estensione locale del tumore (pT).

Questa include la valutazione del rapporto della neoplasia con i limiti anatomici della prostata (cosiddetta capsula).

Il superamento di questi limiti anatomici è definito come estensione extraprostatica (EPE, Extraprostatic Extension) (pT3a).

È sconsigliato l'uso del termine d'estensione extracapsulare in quanto la prostata non ha una vera capsula, bensì una condensazione periferica dello stroma fibro-muscolare.

È importante che il patologo dia un'indicazione dell'estensione della cosiddetta EPE, cioè focale oppure non-focale, poiché questa caratteristica ha una rilevanza prognostica.

L'estensione extra-prostatica viene considerata focale quando è uguale o inferiore a due campi ad alto ingrandimento (40 x) e non-focale quando è presente in più di due campi.

Stato dei margini chirurgici.

I margini sono definiti come positivi o negativi.

Il margine è positivo quando la neoplasia raggiunge il margine segnato con l'inchiostro utilizzato per la identificazione dei margini chirurgici.

È importante che il patologo dia un'indicazione dell'estensione dei margini positivi, positività focale oppure non-focale, in quanto ha una rilevanza prognostica.

Non vi è consenso sul metodo da utilizzare per la definizione dell'estensione della positività dei margini.

In generale, la distinzione tra focale e non-focale è basata sugli stessi criteri utilizzati per la definizione di EPE.

Stato linfonodale (pN).

Metastasi parenchimali (pM).

Volume tumorale

Il volume della neoplasia ha un valore prognostico aggiuntivo a quello del grado e dello stadio sia nelle biopsie che nelle prostatectomie.

Non esistono metodi standardizzati per la determinazione del volume.

Sono stati proposti diversi metodi per quanto riguarda le biopsie: percentuale di biopsia occupata dalla neoplasia o misura lineare della biopsia e della neoplasia.

Metodi tridimensionali sono utilizzati per la valutazione delle dimensioni del tumore nella prostatectomia.

APPROCCIO TERAPEUTICO

BRACHITERAPIA

1. Definizione

La Brachiterapia permanente (BT) è una forma di radioterapia in cui delle piccole capsule ("semi") contenenti sorgenti radioattive (Palladio 103/Pd-103 o Iodio 125/I-125) vengono impiantate nella prostata sotto guida ecografica. Si tratta di una procedura minimamente invasiva che si completa in un'unica seduta operatoria della durata di circa 90 minuti.

Ciascun "seme" rilascia continuamente una piccola quantità di energia radiante ad una limitata porzione di tessuto prostatico.

Il "ristretto" raggio di azione di ciascun seme e la assoluta precisione con cui viene eseguito l'impianto consentono, rispetto alla radioterapia a fasci esterni, di non danneggiare strutture adiacenti alla prostata quali il retto, la vescica e l'uretra.

Per contro, l'elevato numero di sorgenti impiantate nella prostata (in media 80-100 per il Pd 103 e 70-90 per lo I-125) consente di trattare il tumore con una dose di radiazioni estremamente elevata (13.500 rad o 135 Gy per il Pd -103 e 14.500 rad o 145 Gy per lo I-125).

I "semi", essendo sorgenti radioattive, decadono in un tempo caratteristico per ogni tipo di radioisotopo.

Il Palladio (tempo di dimezzamento -T1/2- di 17 giorni) rilascia il 90% della sua energia iniziale in 2 mesi e perde tutta la sua energia in 6 mesi, mentre per lo Iodio (tempo di dimezzamento 60 giorni) tali tempi aumentano a 6 mesi e 1 anno rispettivamente, in seguito i "semi" resteranno per tutta la vita inattivi, inerti nella prostata del paziente, che non avvertirà minimamente la loro presenza.

- Caratteristiche fisiche delle sorgenti:

	I-125	Pd-103
Energia	28 keV	21 keV
T1/2	60 giorni	17 giorni
Rateo di Dose	8 cGy/h	24 cGy/h

Rateo di Dose: tempo in cui la dose di radiazione viene rilasciata alla prostata

- *Protocolli terapeutici:*

	Monoterapia	Combinata (4 5 Gy EBRT + BT)
I-125	145 Gy	110 Gy
Pd-103	135 Gy	105 Gy

Sino agli anni '70 gli impianti di sorgenti radioattive nella prostata avvenivano attraverso una incisione chirurgica addominale.

I "semi" venivano quindi inseriti "a mano libera" nella prostata, ma la assoluta mancanza di precisione di questa tecnica condusse a dei risultati insoddisfacenti.

All'interno della ghiandola prostatica, infatti, rimanevano delle aree "fredde", prive di semi, che non ricevevano una dose di radiazioni sufficiente a distruggere il cancro.

I deludenti risultati portarono pertanto ad un disinteresse nei confronti di questa metodica.

Verso la fine degli anni '80 tutta una serie di nuove conoscenze e di sofisticate tecnologie consentirono ad alcuni studiosi del Nord America di standardizzare una innovativa e precisa tecnica di impianto che non richiedeva alcuna incisione chirurgica:

-l'introduzione delle biopsie prostatiche ecoguidate e la affermazione dell'antigene prostatico specifico (PSA) quale valido test di screening per il tumore della prostata, condussero ad una diagnosi dei tumori della prostata in stadi decisamente più precoci e quindi meglio curabili rispetto al passato.

-nuove conoscenze si resero disponibili sulle caratteristiche delle sostanze radioattive, quali il Pd-103 e lo I-125, utilizzabili a scopo terapeutico.

-l'introduzione della ecografia transrettale, della TAC e della Risonanza Magnetica consentirono di studiare con precisione la morfologia della ghiandola.

-l'introduzione di software dedicati permise di studiare la distribuzione delle sorgenti radioattive all'interno della ghiandola (piani di trattamento).

-l'introduzione di software applicati alle apparecchiature ecografiche consentirono di posizionare con assoluta precisione gli aghi ed i " semi " nella prostata, conformemente al piano di trattamento.

La moderna tecnica di impianto prevede che le sorgenti radioattive vengano rilasciate all'interno della prostata attraverso sottili aghi introdotti sotto controllo ecografico attraverso la cute del perineo.

Ne risulta una regolare disposizione spaziale dei "semi " e conseguentemente il rilascio su tutta la ghiandola della dose di radiazione necessaria per ottenere la morte delle cellule tumorali.

La pubblicazione dei risultati oncologici ottenuti nei pazienti trattati con questa innovativa tecnica di impianto per carcinoma localizzato della prostata, ha suscitato enorme interesse in ambito scientifico: infatti le percentuali di cura (espresse in termini di pazienti vivi e liberi da progressione biochimica di malattia e cioè senza risalita del PSA) sulle prime serie di pazienti trattati circa 12 anni fa, sono risultate sovrapponibili a quelle ottenute con la chirurgia (intervento di prostatectomia radicale) e superiori a quelle conseguite con la radioterapia convenzionale a fasci esterni (comparazioni retrospettive).

La Brachiterapia (BT) può e deve essere proposta in alternativa all'intervento chirurgico di prostatectomia radicale nei pazienti affetti da adenocarcinoma prostatico clinicamente localizzato.

Ciascun paziente presenta caratteristiche cliniche, fisiche e psicologiche che porteranno il medico a suggerire il trattamento più idoneo (Brachiterapia, intervento chirurgico o altre forme di trattamento del tumore prostatico).

La BT viene proposta come monoterapia nel tumore prostatico localizzato, a basso rischio di avere diffusione extraprostatica; nei pazienti a rischio intermedio o alto di avere una malattia extraprostatica viene proposta in associazione alla radioterapia esterna.

	Brachiterapia	Brachiterapia + Radioterapia Esterna
Stadio Clinico	T1, T2a, (T2b)	T2b, T2c
PSA	< 10 ng/ml	10-20 ng/ml
Somma di Gleason	< 7	? 7
Esplorazione rettale	Negativa	Nodulo (> T2a)

Nodulo (T2a)

Al di là delle indicazioni squisitamente oncologiche, è inoltre indispensabile una accurata selezione dei pazienti, al fine di ridurre al minimo il rischio di effetti collaterali e di eventuali complicanze.

Controindicazioni alla BT

Le dimensioni prostatiche, la presenza di una sintomatologia ostruttiva urinaria e pregressi interventi sulla prostata possono costituire una controindicazione al trattamento. Non sono candidabili i pazienti con volume ghiandolare prostatico < di 20cc e > di 60cc (stimato in base alle dimensioni ecografiche).

Qualora il peso della ghiandola ecceda i 60cc è possibile far precedere all'impianto una terapia ormonale (3mesi) che andrà poi continuata per 3 mesi dopo il trattamento; tale terapia porta ad una riduzione del volume prostatico sino al 40%.

Precedenti interventi sulla prostata possono esporre il paziente ad un rischio di incontinenza urinaria dopo l'impianto e ciascun caso dovrà essere valutato singolarmente.

Una condizione di ostruzione al deflusso dell'urina (flusso massimo urinario < 12 ml/s, residuo post-minzione > 50 cc, punteggio al questionario sintomatologico inerente la minzione IPSS > 19) espone il paziente ad un aumentato rischio di ritenzione urinaria dopo l'impianto.

L'impianto andrà sconsigliato ai pazienti affetti da turbe psichiatriche e infine a quei pazienti che non possano assumere durante l'impianto la posizione " ginecologica" ad esempio per patologie dell'anca.

Indicazioni alla BT

La BT può essere proposta ai pazienti con peso ghiandolare compreso tra 20 e 60 cc, flusso massimo urinario > 12 ml/s, residuo post-minzione < 50 cc e punteggio al questionario sintomatologico inerente la minzione IPSS <19.

L'impianto di sorgenti radioattive può essere eseguito in anestesia generale o locoregionale o addirittura locale e si conclude in meno di 90 minuti.

È un trattamento minimamente invasivo, che non prevede alcuna incisione chirurgica; non può determinare emorragie e non espone alle possibili complicanze tromboemboliche segnalate per la chirurgia pelvica.

La BT troverà una indicazione elettiva, quindi, in tutti quei pazienti portatori di patologie che sconsiglino una prolungata anestesia generale o l'esposizione all'intervento chirurgico per le sue intrinseche potenzialità emorragiche e predisponenti a fenomeni tromboembolici.

La BT può essere consigliata a quei pazienti che desiderino preservare la potenza sessuale dopo il trattamento (l'impotenza erigendi si verifica nel 20-30% dei pazienti sottoposti a BT contro il 60 e più % dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale) ed a quei pazienti che vogliono ridurre al minimo i rischi di una incontinenza urinaria, eccezionale dopo BT.

Infine la BT può essere interessante per quei pazienti che richiedano dopo il trattamento un rapido ritorno alla normale vita socio-lavorativa, in considerazione del fatto che la dimissione avviene il giorno successivo o addirittura il giorno stesso dell'impianto, senza catetere vescicale.

2. L' ITER DEL TRATTAMENTO :

PRIMA, DURANTE E DOPO L'IMPIANTO

Circa 3-4 settimane prima dell'impianto viene eseguita in regime ambulatoriale una ecografia transrettale per la valutazione accurata della morfologia e del

volume della ghiandola prostatica; questo studio serve per calcolare quante sorgenti radioattive dovranno essere ordinate e successivamente impiantate nella ghiandola.

Il paziente viene fatto accomodare su un lettino in posizione "ginecologica"; attraverso una sonda ecografica endorettale vengono acquisite numerose immagini della prostata per ottenerne una ricostruzione tridimensionale; questa verrà utilizzata dal Radioterapista e dal Fisico Sanitario per determinare il numero e la posizione dei semi radioattivi che dovranno successivamente essere impiantati (stesura del piano di trattamento).

L'esame dura circa 30 minuti e non è doloroso.

Attualmente questa procedura è stata modificata: una semplice ma accurata valutazione del volume della prostata consente infatti in pochi minuti di stimare quante sorgenti radioattive devono essere ordinate; la valutazione morfovolumetrica della ghiandola, il riconoscimento delle strutture da preservare e la stesura del piano di trattamento verranno eseguite il giorno stesso dell'impianto, in tempo reale, in sala operatoria.

Tale procedura permette di effettuare lo studio volumetrico con il catetere, senza arrecare disagio al paziente e senza artefatti dovuti alla contrazione della muscolatura pelvica, viene assicurata inoltre la perfetta corrispondenza volumetrica tra piano di trattamento ed impianto.

Per contro si ha un allungamento della procedura di soli 15 minuti.

Prima del ricovero per l'impianto, il paziente viene sottoposto ambulatorialmente ai routinari esami preoperatori, e ad una visita anestesiologicala per stabilire quale anestesia sia più idonea.

L'inquadramento pre-operatorio può comprendere anche una visita andrologica durante la quale viene valutata la funzione erettile del paziente (anamnesi, esame obiettivo, ecocolordoppler penieno dinamico, rigidometria peniena notturna, compilazione del questionario inerente la funzione erettile IIEF -International Index of Erectile Function).

Nei giorni precedenti l'impianto viene consigliata una dieta priva di scorie e l'astensione da bevande gasate .

Eventuali terapie anticoagulanti o antiaggreganti (Aspirina) dovranno essere sospese o sostituite circa una settimana prima dell'impianto previa accordo con i Medici del Reparto.

La sera prima e la mattina dell'impianto verranno eseguiti clisteri rettali: una corretta preparazione intestinale permette infatti di rimuovere i residui fecali dal retto e di ottenere immagini ecografiche transrettali di migliore qualità.

L'impianto viene eseguito in regime di day surgery o con un ricovero di 2 giorni.

Viene eseguito in sala operatoria, in anestesia generale o spinale o addirittura locale e dura in media meno di 90 minuti.

Il paziente viene posizionato sul lettino operatorio in decubito "ginecologico".

Una sonda ecografica viene inserita nel retto per visualizzare la ghiandola prostatica.

Il catetere vescicale serve come repere per visualizzare l'uretra e la base della vescica.

Mediante appositi, sottilissimi aghi, vengono quindi inseriti una media di 80 - 100 semi radioattivi nella prostata, ciascuno lungo circa 5 mm e spesso 0.8 mm.

Tutta la procedura viene eseguita sterilmente.

Gli aghi vengono infissi attraverso la cute del perineo (tra lo scroto e l'ano) e mediante l'apparato ecografico vengono guidati all'interno del parenchima ghiandolare con precisione, grazie ad una sorta di mirino (template) applicato alla sonda ecografica.

Tutta la procedura viene eseguita sotto continuo monitoraggio ecografico e radiologico in accordo con il piano di trattamento stilato dal Radioterapista e dal Fisico Sanitario.

La accuratezza dell'impianto è uno dei cardini del potenziale successo terapeutico.

Al termine della procedura si controlla ecograficamente e radiologicamente che non siano rimaste aree prostatiche "fredde", non adeguatamente trattate: in tal caso possono essere impiantati dei "semi" aggiuntivi.

Una uretrocistoscopia viene eseguita al termine della procedura per rimuovere eventuali "semi" dislocatisi in vescica e/o in uretra.

Si posiziona infine temporaneamente un catetere vescicale che verrà rimosso dopo alcune ore nella camera di degenza.

Al termine della procedura il paziente viene riportato nella stanza di degenza. Viene applicata una borsa del ghiaccio sotto lo scroto per ridurre l'edema dovuto al passaggio degli aghi attraverso il perineo.

Vengono, inoltre, somministrati degli antibiotici per prevenire possibili infezioni, degli antiinfiammatori-antidolorifici e corticosteroidi a bassissimo dosaggio per contenere l'edema della prostata.

Nella maggior parte dei casi il catetere vescicale viene rimosso già poche ore dopo l'impianto.

I pazienti trattati in anestesia spinale o locale potranno alimentarsi la sera stessa.

Alla dimissione verrà impostata una terapia domiciliare con antibiotici, antiinfiammatori e/o antidolorifici, e alfa bloccanti (farmaci che migliorano il getto minzionale) per un periodo variabile da individuo ad individuo.

Si consiglia di evitare una attività fisica intensa almeno per i primi 2 giorni di convalescenza a casa; in seguito il paziente sarà in grado di tornare rapidamente alle normali attività della vita quotidiana.

Gli effetti collaterali generali delle radiazioni sono rari e modesti dopo una BT, in quanto l'azione radioterapica è circoscritta ad un'area limitata del corpo; può verificarsi una modesta stanchezza, ma generalmente non sono presenti disturbi più marcati quali nausea, vomito, diarrea cronica.

Nei giorni successivi all'impianto è possibile:

- osservare la comparsa di sangue nelle urine, fenomeno che non richiede alcun trattamento specifico salvo una adeguata assunzione di liquidi, e che si risolve spontaneamente nell'arco di alcuni giorni;

- avvertire sintomi irritativi disurici quali una minzione frequente o difficoltosa con riduzione del getto urinario, urgenza minzionale, bruciori uretrali e minzionali più o meno intensi;

- rilevare una sintomatologia rettale, caratterizzata da bruciori anali e fastidio durante la defecazione: generalmente più rara può essere controllata con l'ausilio di clisteri medicati.

Tale sintomatologia può essere importante ed avere un acme dopo circa 3 settimane dall'impianto con il Pd-103 e dopo 4-5 settimane dall'impianto con lo I-125, ma successivamente tende gradualmente e spontaneamente a ridursi mano a mano che i semi perdono la loro energia.

Tali disturbi possono perdurare in modo più o meno sfumato anche per 3-12 mesi dopo l'impianto, ma possono essere alleviati con terapie specifiche (che verranno consigliate singolarmente al paziente caso per caso) e attenendosi ad alcune semplici norme comportamentali (evitare alcoolici, caffeina, cibi speziati e piccanti e limitare l'uso di bicicletta, cyclette e motocicli).

Circa il 10% dei pazienti può andare incontro ad una ritenzione urinaria acuta, che comporta il temporaneo posizionamento di un catetere vescicale o di una cistostomia sovrapubica.

Dopo l' impianto si può verificare eccezionalmente l'emissione di "semi" con le urine, pertanto nei primi giorni è consigliabile urinare attraverso un filtro (un semplice colino); il paziente dovrà contattare i medici del reparto per lo smaltimento della sorgente radioattiva eventualmente espulsa.

I pazienti possono riprendere una normale attività sessuale precocemente dopo la Brachiterapia, salve le norme radioprotezionistiche atte alla salvaguardia della salute della partner (limitare l'esposizione della partner, a distanza di un metro, a meno di 20 ore alla settimana nei primi mesi dopo l'impianto).

Nei primi rapporti il liquido seminale può apparire scuro: questo aspetto temporaneo non deve generare alcuna preoccupazione, essendo conseguente all'emissione di piccole quantità di sangue coagulato con lo sperma.

Solo eccezionalmente, nel corso dei primi rapporti, si possono ritrovare dei semi nello sperma: per tale motivo è indicato l'utilizzo del preservativo nei primi mesi dopo l'impianto. Infatti, superati i 2 mesi dall'infissione con sorgenti di Pd-103 e i 4 mesi con sorgenti di I-125, i semi eventualmente eiaculati non sono più significativamente radioattivi a fini radioprotezionistici.

Circa un terzo dei pazienti riferisce inoltre nel periodo iniziale bruciore o fastidio durante l' eiaculazione.

Qualora si manifestasse un iniziale deficit erettile, potrà essere indicato un temporaneo ciclo terapeutico riabilitativo con Sildenafil o con Prostaglandine. È comunque fondamentale sottolineare che, salvo i casi eccezionali sopra descritti, nè le urine nè lo sperma del paziente risultano in alcun modo radioattive.

Circa 3 settimane dopo l'impianto di sorgenti di Pd-103 e 4 settimane dopo l'impianto di sorgenti di I-125 verrà eseguita una valutazione della qualità dell'impianto, mediante una TAC della pelvi e/o una Risonanza Magnetica;

sulla base di tali immagini diagnostiche viene ricostruito l'impianto realmente eseguito e controllata la copertura dosimetrica (post-planning).

Qualora venga evidenziata una insufficiente qualità dell'impianto, il trattamento dovrà essere completato con il posizionamento di ulteriori "semi" nelle aree scoperte, oppure con un ciclo di radioterapia esterna.

Come per ogni procedura medica c'è una probabilità', per quanto limitata, che si verifichino complicanze a lungo termine o addirittura permanenti.

Queste possibilità andranno discusse prima del trattamento con i medici della équipe.

3. COMPLICANZE TARDIVE

Le complicanze tardive dopo BT sono estremamente rare.

L'incontinenza urinaria e le fistole urinose interessano meno dell'1% dei pazienti trattati, e possono comportare un intervento chirurgico correttivo.

Il rischio di incontinenza urinaria è maggiore nei pazienti precedentemente sottoposti ad interventi disostruttivi sulla prostata (TURP, Adenomectomia transvescicale).

Nei soggetti con prostate voluminose o con una marcata riduzione del flusso urinario può verificarsi una condizione di ritenzione urinaria che, se protratta nel tempo, potrà richiedere un intervento disostruttivo endoscopico; tale intervento dovrà essere differito di alcuni mesi per minimizzare i rischi di una possibile incontinenza urinaria.

Le fistole rettali, che comportano un intervento chirurgico correttivo, sono ancora più rare di quelle urinarie, e si verificano in genere a distanza di 24-36 mesi dall'impianto.

Il rischio aumenta in quei pazienti trattati con associazione di terapia (BT + Radioterapia Esterna).

A distanza di tempo dall'impianto, molti pazienti notano una diminuzione della quantità del liquido seminale ed un diverso colore dell'ejaculato.

È noto dalla letteratura che alcuni pazienti conservano la fertilità senza conseguenze teratogene sulla progenie.

Peraltro, ai pazienti che desiderino avere dei figli, si consiglia di eseguire dei depositi di sperma nelle apposite Banche del seme.

Complessivamente circa il 70 - 75 % dei pazienti mantiene una potenza sessuale inalterata dopo la BT; l'impotenza erigendi viene riferita da una percentuale di pazienti che differisce a seconda della fascia di età: si va dal 10% (pazienti con età inferiore ai 60 anni) al 20% (60-70 anni), fino al 50% (pazienti con età superiore ai 70 anni);

il paziente potrà eventualmente beneficiare di un ciclo di riabilitazione farmacologica per via orale (Viagra) o iniettiva endocavernosa (Prostaglandine).

I pazienti sottoposti a Brachiterapia Permanente rappresentano una fonte di irradiazione significativa solo a distanze inferiori ad un metro.

Il paziente sottoposto a BT, solo per un periodo di 2 - 4 mesi dopo l'impianto rispettivamente con sorgenti di Pd-103 e I-125, deve osservare alcune norme di radioprotezione per limitare l'esposizione dei propri familiari e della collettività; infatti in tale arco di tempo l'attività delle sorgenti impiantate nella prostata va progressivamente riducendosi sino a livelli radioprotezionistici non significativi.

Successivamente il paziente potrà riprendere le proprie abitudini senza adottare alcuna cautela; i "semi" rimarranno nella prostata per tutta la vita del paziente senza dare segno della loro presenza.

Vengono di seguito riportate le norme comportamentali radioprotezionistiche per il paziente sottoposto a BT, suggerite dal Servizio di Fisica Sanitaria dell'Istituto Scientifico Ospedale San Raffaele di Milano.

Frequenzamento di persone con età maggiore di anni 18 (escluse donne in gravidanza):

- durante le otto settimane (Pd-103) e sedici settimane (I-125) successive all'impianto, il paziente deve limitare la permanenza, a distanza di un metro, a meno di venti ore alla settimana. Nessuno dei familiari dovrà pertanto dormire la notte a fianco del paziente.
- Trascorse le otto-sedici settimane dall'impianto nessuna limitazione.
- Frequentazione di bambini, adolescenti (età inferiore a 18 anni) e donne in gravidanza durante le otto-sedici settimane dall'impianto: il paziente deve limitare la permanenza, a distanza di un metro, a meno di 2 ore alla Settimana.

Trascorse le otto-sedici settimane dall'impianto il paziente deve limitare la permanenza, a distanza di un metro, a meno di 4 ore alla Settimana.

Trascorse le sedici-ventiquattro settimane dall'impianto non vi è nessuna limitazione.

All'atto della dimissione dall'Ospedale, unitamente ad una copia delle sovradescritte norme radioprotezionistiche, il paziente riceverà una scheda plastificata contenente tutte le informazioni relative all'impianto ed i numeri telefonici cui rivolgersi in caso di emergenza.

Il paziente è tenuto a portare sempre con sé tale documento e a mostrarlo al personale sanitario che dovesse, per qualunque motivo, prestare assistenza nei suoi confronti.

4. FOLLOW-UP

I pazienti, 3-5 settimane dopo l'impianto, vengono sottoposti a TAC e/o a Risonanza Magnetica Nucleare della pelvi per valutare la qualità dell'impianto, ossia che tutta la prostata abbia ricevuto una copertura dosimetrica (dose di radiazione) adeguata.

La moderna tecnica di impianto consente un controllo di qualità in tempo reale durante la procedura, pertanto una inadeguata copertura dosimetrica costituisce un'eventualità sporadica.

Qualora venga evidenziata una insufficiente qualità dell'impianto, il trattamento dovrà essere completato con il posizionamento di ulteriori "semi" nelle aree scoperte, oppure con un ciclo di radioterapia esterna.

Inoltre, vengono eseguite una uroflussometria con valutazione del residuo post minzione, una urinocoltura, il PSA ed una visita andrologica (che comprende la compilazione del questionario inerente la qualità della funzione erettile IIEF- International Index of Erectile Function).

Particolare cura viene posta alla qualità di vita del paziente, valutata mediante la compilazione del questionario sintomatologico inerente la minzione IPSS (International Prostate Symptom Score) e del questionario inerente la qualità della vita, specifico per pazienti affetti da carcinoma prostatico, FACT-P.

Successivamente i pazienti vengono monitorati con l'esame del PSA ogni 3-4 mesi per il primo anno dopo l'impianto ed in seguito ogni 6 mesi.

Nei primi 2 anni dall'impianto si possono registrare delle oscillazioni dei valori del PSA che non rivestono significato patologico.

Sono considerati possibili indici di fallimento del trattamento i seguenti riscontri: PSA superiore a 0.3 ng/ml dopo 24 mesi dall'impianto e 3 consecutivi rialzi del valore del PSA.

Lo Specialista potrà consigliare l'esecuzione di una scintigrafia ossea e di agobiopsie prostatiche ecoguidate oltre ad una eventuale TAC dell'addome.

Nel caso tali accertamenti dovessero mettere in evidenza una recidiva di malattia a livello prostatico, ci sono diverse opzioni terapeutiche: l'intervento chirurgico di asportazione della prostata (prostatectomia radicale), la terapia ormonale (blocco androgenico) o trattamenti ancora in fase sperimentale quali la criochirurgia o la termoterapia

RADIOTERAPIA

1 Radioterapia radicale

La radioterapia "convenzionale" del cancro prostatico, cioè la radioterapia a fasci esterni, tipicamente erogata con pianificazione bi-dimensionale (2-D) e dose totale ≤ 70 Gy, ha mostrato severi limiti sia di tipo clinico (impossibilità di controllare adeguatamente il cancro prostatico anche se localizzato, come evidenziato da percentuali di fallimento biochimico a 5 anni in oltre la metà dei pazienti), sia di tipo tecnologico (impossibilità di incrementare la dose totale radiante se non a prezzo di inaccettabili tossicità collaterali).

Nell'ultimo decennio, sono stati conseguiti significativi progressi nella somministrazione della radioterapia esterna.

La disponibilità di sistemi computerizzati basati sulla TC sia per la pianificazione terapeutica che per la ricostruzione tridimensionale (3-D) del volume bersaglio e degli organi critici, ha 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 RT conformazionale 3-D risiede quindi nell'incremento del guadagno terapeutico dovuto alla possibilità di erogare dosi elevate, mantenendo un livello ridotto di tossicità collaterali tardive.

La RT conformazionale 3-D è, allo stato dell'arte, considerata da molti centri internazionali e nazionali lo standard di riferimento radiante nel trattamento del cancro prostatico localizzato e localmente avanzato (T1-T3).

La comunità oncologica radioterapica dovrebbe concorrere a diffondere l'utilizzazione della tecnica e delle tecnologie conformazionali 3-D ben al di là del numero di Centri radioterapici attualmente esperti in tale metodica.

La revisione degli studi di fase II, degli studi comparativi non randomizzati e degli studi di fase III con RT conformazionale 3-D mostra che, a parità di dose somministrata, le tossicità collaterali acute e croniche a carico di retto e vescica sono significativamente ridotte per la miglior distribuzione di dose ottenuta con la RT conformazionale.

Le esperienze cliniche che hanno utilizzato dosi superiori a quelle "convenzionali" (>70 Gy) stanno evidenziando un incremento significativo nel controllo di malattia, fino al 30% di aumento nel controllo biochimico di PSA a 5 anni.

L'effetto biologico delle radiazioni è espresso da una curva dose-effetto di tipo sigmoide che nel cancro prostatico evidenzia un iniziale livello di saturazione della stessa attorno agli 80 Gy.

La relazione dose-effetto è dimostrata sia dal decremento di positività biotiche post-radioterapia, sia dal miglioramento della sopravvivenza libera da ricaduta di PSA, con l'aumento di dose radiante somministrata.

Complicanze e sequele

La tossicità acuta del trattamento radiante radicale tende ad evidenziarsi dalla terza settimana e scompare generalmente entro alcune settimane.

Il trattamento è ben tollerato anche se nel 60% dei pazienti i disturbi urinari e/o rettali (cisto-uretrite/proctite) richiedono un trattamento farmacologico coadiuvante.

I disturbi intestinali acuti (diarrea, meteorismo) associati, all'eventuale irradiazione dei linfonodi pelvici, peraltro poco frequenti se vengono utilizzate tecniche di esclusione dell'intestino dal campo di terapia, sono generalmente ben controllati da una dieta adeguata o da antispastici.

Le eventuali tossicità tardive sono strettamente dose/tecnica-dipendente, si sviluppano in generale dal 3° al 39° mese dal completamento del ciclo radioterapico e si risolvono spontaneamente, ad eccezione della disfunzione erettile, in circa la metà dei pazienti entro un anno dalla loro comparsa.

L'utilizzo di cortisonici può abbreviare e alleggerire la sintomatologia correlata.

L'evento tardivo più frequente a carico del retto è rappresentato dal sanguinamento saltuario in circa il 10-20% dei pazienti; tossicità gravi quali, il sanguinamento persistente che richiede emotrasfusioni o correzioni chirurgiche e la necrosi della parete rettale sono eventi assai rari, riscontrabili in meno dell'1% dei casi, al pari di quelli cisto-uretrali.

La stenosi dell'uretra, evento che si verifica in meno dell'1% dei casi, è comunque più frequente nei pazienti sottoposti precedentemente a resezione prostatica trans-uretrale.

La disfunzione erettile è in genere determinata dal danno vascolare causato dal trattamento radiante.

L'erezione è mantenuta nel 70-80% dei pazienti, nei primi 15-18 mesi e si riduce, anche naturalmente per l'avanzare dell'età, al 30-61% a 5 anni dalla radioterapia.

L'utilizzo del Sildenafil, o dei suoi derivati, è in grado di ripristinare la funzione erettile nel 74% dei casi.

Con radioterapia conformazionale 3-D, la sopravvivenza libera da ripresa biochimica (bNED) a 5 anni, valutata per classi di rischio (classi di rischio mutate in parte da quelle del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center e del National Comprehensive Cancer Network -NCCN-americano) mostra:

• Classe a rischio basso	(T1-T2a, GS = 6, PSA = 10) bNED: ~85% (\pm 10%)
• Classe a rischio intermedio	(T3, PSA = 10, GS = 6) bNED: ~65% (\pm 10%)
• Classe a rischio alto	(T1-T3, PSA > 10, GS = 7 o T3, PSA = 10, GS = 7 o T3, PSA > 10, GS = 6) bNED: ~35% (\pm 10%)
• Classe a rischio molto alto	(T3c-T4, N 1-3, GS: 8-10, PSA >20) bNED: ~15% (\pm 10%)

Radioterapia radicale in associazione ad ormonoterapia neoadiuvante/adiuvante

Lo scopo dell'utilizzo dell'ormonoterapia con modalità neoadiuvante è di ridurre il volume prostatico prima del trattamento e parallelamente di sensibilizzare le cellule tumorali all'insulto radiante.

La riduzione dimensionale della ghiandola e del tumore prostatico comporta a sua volta una riduzione dei campi di irradiazione e quindi degli organi critici periprostatici (retto, vescica, uretra), con conseguente potenziale decremento degli effetti collaterali.

Vi è evidenza clinica che l'ormonoterapia neoadiuvante in associazione alla radioterapia radicale incrementa la sopravvivenza libera da ripresa biochimica di malattia, la sopravvivenza libera da malattia ed il controllo locale.

La principale finalità dell'ormonoterapia adiuvante alla radioterapia è quella di sterilizzare eventuali sedi di malattia residua locale, regionale e/o sistemica.

I dati di letteratura derivati da studi randomizzati di comparazione tra radioterapia radicale esclusiva o associata ad ormonoterapia adiuvante

dimostrano che la soppressione ormonale è in grado di migliorare significativamente la sopravvivenza bNED, la sopravvivenza globale ed il controllo locale, essenzialmente nei pazienti con malattia localmente avanzata e ad alta aggressività.

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

Radioterapia radicale: indicazioni e strategie terapeutiche

Le strategie terapeutiche qui riportate e che coinvolgono la radioterapia radicale sono fornite sulla base delle classi di rischio di ripresa di malattia mutuate in parte dal National Comprehensive Cancer Network (NCCN) americano.

1. Rischio di fallimento basso (T1-T2a e Gleason score 2-6 e PSA <10 ng/ml): radioterapia conformazionale 3-D esclusiva o brachiterapia esclusiva.
2. Rischio di fallimento intermedio (T2b, T2c e Gleason score 7 o PSA 10-20 ng/ml): radioterapia conformazionale 3-D (\pm brachiterapia come sovradosaggio, \pm ormonoterapia neoadiuvante, \pm ormonoterapia adiuvante).
3. Rischio di fallimento alto (T3a-T3b o Gleason score 8-10 o PSA > 20 ng/ml): radioterapia

conformazionale 3-D associata a ormonoterapia
neoadiuvante e adiuvante

4. Rischio di fallimento molto alto (T3c-T4):
radioterapia conformazionale 3-D associata a
ormonoterapia neoadiuvante e adiuvante.

2. Radioterapia post-operatoria

La prostatectomia radicale è in grado di guarire la maggior parte dei pazienti affetti da cancro localizzato della prostata.

Tuttavia a 10 anni dalla chirurgia, il 30-40% di questi pazienti presenterà un incremento di PSA.

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

Radioterapia post-operatoria adiuvante

(somministrata generalmente entro 6 mesi dalla chirurgia)

Vi è evidenza crescente che i fattori di rischio di fallimento biochimico, che suggeriscono l'utilizzazione della RT adiuvante, sono rappresentati da tumori con GS =7, dalla presenza di margini chirurgici positivi o di interessamento multiplo periprostatico.

L'analisi della letteratura nel caso di pazienti pT3a, b (TNM 1992) sottoposti a radioterapia adiuvante, mostra un ottimo controllo biochimico di malattia (bNED) a 5 anni (70-90%).

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

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

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

La presenza di linfonodi positivi alla linfadenectomia, costituendo un altro fattore fortemente significativo di rischio di fallimento clinico-biochimico (essenzialmente a distanza), non può implicare, allo stato attuale di conoscenza, una indicazione sicura alla RT post-operatoria, anche se rimane possibile l'opzione di una combinazione di radioterapia pelvica e ormonoterapia adiuvante.

Tale indicazione è attualmente oggetto di un trial randomizzato RTOG.

Radioterapia post-operatoria di salvataggio

(somministrata dopo 6 mesi dalla chirurgia)

Nonostante la revisione della letteratura non offra valutazioni chiare e definitive per l'inclusione nelle casistiche di differenti variabili pre-trattamento, di tecniche o modalità di trattamento non omogenee, di diversi intervalli di follow-up e di definizioni di "fallimento" non univoche, la radioterapia di salvataggio è in grado di produrre un decremento del PSA nel 70-80% dei pazienti e di conseguire l'azzeramento nel 40-50%.

A 5 anni dal trattamento combinato, il 10-50% dei pazienti rimane in controllo biochimico di malattia.

Il trattamento di salvataggio dovrebbe essere attuato il più precocemente possibile dal riscontro del fallimento biochimico, poiché le recidive locali hanno un'aggressività maggiore rispetto ai tumori primitivi e la persistenza

locale di malattia può essere una causa significativa di disseminazione metastatica.

I pazienti con PSA post-prostatectomia azzerato e PSA pre-radioterapia inferiori a 0,5 ng/ml, dovrebbero ricevere 60-66 Gy sul letto operatorio.

Tuttavia la presenza di recidiva locale (clinica e/o bioptica e/o strumentale) richiede un dosaggio superiore a 70 Gy e quindi la necessità di utilizzare tecniche conformazionali.

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

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

3. Radioterapia palliativa

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

Radioterapia palliativa a fasci esterni

La radioterapia locale è particolarmente indicata nelle seguenti condizioni:

- Dolore da metastasi ossee singole (80% circa di effetto antidolorifico)
- Fratture patologiche evidenti o potenziali, accompagnate o meno da sintomatologia dolorosa

- Sintomi neurologici causati da secondarismi ossei
- Emergenze radioterapiche, quali la compressione midollare o il sanguinamento da infiltrazione tissutale patologica
- Sintomi causati da interessamento dei linfonodi pelvici, para-aortici, mediastinici, sovraclaveari.
- Metastasi cerebrali

La scelta degli schemi terapeutici (frazionamento singolo/multiplo e dose totale), dovrebbe essere dettata da un'attenta valutazione della qualità di vita del paziente e del contenimento delle potenziali tossicità collaterali causate dal trattamento stesso.

Terapia radiometabolica

Alcuni radiofarmaci quali lo Stronzio-89 cloruro (^{89}Sr cloruro), il Samario-153 lexidronam (^{153}Sm EDTMP), il Renio-186 etidronato (^{186}Re HEDP), possono essere vantaggiosamente usati nel trattamento del dolore da metastasi ossee nei casi refrattari ad altri tipi di terapie.

L'indicazione per questo tipo di terapia è la presenza di metastasi ossee in più di una sede, associata a reazione osteoblastica dimostrabile con scintigrafia ossea.

Lo ^{89}Sr è un emettitore β con energia media di 1.4 MeV, percorso medio nel tessuto di 2.4 mm ed emivita di 50.5 giorni.

Il ^{153}Sm emette particelle β di energia media 0.23 MeV con range nel tessuto di 0.6 mm, fotoni gamma di 0.103 MeV ed emivita di 1.9 giorni. Il ^{186}Re emette particelle β con energia di 0.3 MeV con range nel tessuto di 1.1 mm, fotoni gamma di 0.137 MeV, e ha una emivita di 3.7 giorni.

Questo tipo di terapia viene eseguita mediante somministrazione e.v. di ^{89}Sr -cloruro, attività 150 MBq (4mCi), o di ^{153}Sm EDTMP, attività 37 MBq/kg (1mCi/kg) o di ^{186}Re HEDP attività di 1295 MBq (35 mCi).

Il trattamento può essere ripetuto ad intervalli di 3-12 mesi in caso di ripresa del dolore, tenendo conto che generalmente la risposta al secondo e ai successivi trattamenti può essere inferiore a quello evidenziato in occasione della prima somministrazione.

In generale, la remissione della sindrome dolorosa si manifesta nel 60-80% dei casi e da 1 a 3 settimane dopo il primo trattamento.

La durata della risposta può essere di alcuni mesi; la ripresa del dolore giustifica la ripetizione del trattamento, se c'è stata risposta alla prima somministrazione.

Controindicazioni al trattamento sono tutte le situazioni in cui l'emoglobina è <9 g/dl, i globuli bianchi <4000/mm³, le piastrine <100.000/mm³, il filtrato glomerulare <30ml/min.

La complicanza più grave è la trombocitopenia, che può condurre a severi fenomeni emorragici.

Per fortuna solitamente regredisce dopo un nadir di 15-20 giorni dalla somministrazione.

La terapia radiometabolica non è efficace nelle situazioni di compressione midollare acuta o cronica o in presenza di fratture patologiche.

Il trattamento deve essere sempre preceduto da una scintigrafia ossea da effettuare entro 8 settimane dall'inizio della terapia, in modo da documentare la presenza di lesioni ossee con aumento di attività osteoblastica.

L'esame clinico deve documentare la corrispondenza tra la sede delle lesioni e le proiezioni del dolore.

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

Il trattamento può essere associato a campi limitati di radioterapia esterna; l'impiego di campi estesi di irradiazione è invece controindicato in associazione con la terapia radiometabolica.

Eventuali chemioterapie mielosoppressive devono essere sospese almeno 4 settimane prima della somministrazione di ^{89}Sr , ^{153}Sm EDTMP o ^{186}Re HEDP.

La ripresa di tali terapie mediche deve avvenire almeno a 6-12 settimane di distanza dalla somministrazione di radioisotopi, per evitare una severa mielosoppressione.

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

In genere, la ripresa midollare avviene in un periodo da 4 a 6 settimane, se la riserva midollare è conservata.

Concomitanti trattamenti con bifosfonati possono ridurre la captazione di questi radionuclidi nelle metastasi ossee e ridurre l'effetto di palliazione del dolore.

E' raccomandabile un intervallo minimo di 48 ore tra la somministrazione di ^{89}Sr , ^{153}Sm EDTMP, o ^{186}Re HEDP e l'assunzione di fosfonati.

TERAPIA CHIRURGICA

- Prostatectomia radicale

Con il termine di prostatectomia radicale si intende l'intervento chirurgico che prevede l'asportazione in blocco della prostata e delle vescicole seminali con la successiva anastomosi della vescica con il moncone uretrale.

L'intervento è di solito preceduto da una linfadenectomia pelvica cioè dalla asportazione dei linfonodi che drenano i linfatici dalla ghiandola prostatica.

La selezione del paziente candidato a tale intervento dipende dallo stadio clinico, dall'aspettativa di vita e dalle condizioni psicofisiche.

In genere è ritenuto candidabile ad intervento di prostatectomia radicale, con intenti curativi, il paziente con neoplasia prostatica clinicamente localizzata, con aspettativa di vita di almeno 10 anni e in condizioni generali soddisfacenti.

Lo scopo che l'intervento si propone è quello di rimuovere chirurgicamente tutto il tumore, consentendo la guarigione del paziente.

Tuttavia occorre ricordare che, purtroppo, all'analisi istologica sul pezzo asportato in una alta percentuale di casi, superiore al 50%, il tumore risulta non essere confinato nella prostata o presentare margini di sezione positivi.

La prostatectomia radicale è considerata un intervento di chirurgia maggiore e come tale non è scevro da complicanze.

Il tasso di mortalità peri-operatoria, cioè quello che avviene nei trenta giorni susseguenti all'intervento chirurgico, varia dall'1 al 4,6%; mentre la mortalità operatoria è inferiore allo 0,5%.

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

- 1) Intra-operatorie
- 2) Post-operatorie precoci (fino a 30 giorni dopo l'intervento chirurgico)
- 3) Post-operatorie tardive (dopo trenta giorni dall'intervento chirurgico)

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

- 1) Tra le prime occorre ricordare l'emorragia intra-operatoria che si verifica in meno del 10% dei casi con una perdita di sangue che mediamente non supera i 1.200/1.500 ml.

La perforazione della parete rettale viene riportata nello 0,1/0,2% dei casi; mentre le lesioni ureterali hanno un'incidenza variabile dallo 0,1 al 4,7%.

La perforazione rettale se minima è riparata nel corso dell'intervento stesso; se la lesione rettale è di dimensioni più cospicue e la sola riparazione non dà sufficienti garanzie, si è soliti confezionare una colostomia temporanea per permettere una più sicura guarigione.

Le lesioni ureterali invece necessitano di solito di un reimpianto dell'uretere in vescica.

- 2) Tra le complicanze post-operatorie precoci vanno segnalate quelle trombo-emboliche 0,7-2,6%, quelle cardiovascolari 1-4%, le infezioni di ferita 0,9-1,3%, la linforrea o linfocele 0,6-2%.

La stenosi dell'anastomosi vescico-uretrale viene riportata in una percentuale variabile tra lo 0,6 e il 32% dei casi ed è solitamente trattabile per via endoscopica.

- 3) Tra le complicanze tardive vanno menzionate a parte l'incontinenza urinaria e l'impotenza sessuale.

Per quel che riguarda il problema dell'incontinenza urinaria l'approccio anatomico "descritto da Walsh" nella prostatectomia radicale ha consentito di ridurre l'incidenza della incontinenza urinaria post-operatoria. 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 ritengono presente un'incontinenza in tutti i pazienti con minima incontinenza da sforzo, mentre altri considerano nei loro dati solo l'incontinenza totale.

L'incontinenza, quando grave, può essere corretta con l'applicazione di protesi.

Nelle casistiche disponibili sulle prostatectomie radicali l'incidenza dell'incontinenza totale varia dallo 0 al 12,5% dei casi.

Quel che riguarda il problema dell'impotenza sessuale esiste in letteratura una notevole variabilità dei dati riguardanti il recupero della potenza dopo tale intervento che vanno dal 10 al 75% dei casi trattati.

L'intervento di prostatectomia radicale preceduto dalla linfadenectomia ha una durata di circa tre ore e viene eseguita in regime di ricovero ordinario con una degenza variabile dai 7 ai 14 giorni.

La convalescenza per questo tipo di intervento è di circa 20-30 giorni dalla dimissione.

Il primo controllo viene effettuato a distanza di 40-60 giorni con una determinazione del PSA, un'esame di urine ed un'urinocoltura; mentre i successivi controlli, variabili da caso a caso, saranno programmati mediamente alla distanza di 6 mesi dopo la prima visita.

La sopravvivenza libera da malattia a lungo termine in pazienti con malattia localmente confinata, sottoposti a prostatectomia radicale, è riportata nella seguente tabella.

	Numero	5 anni	10 anni	15 anni
--	--------	--------	---------	---------

	Pazienti			
Han, 2003	2,091	84%	72%	61%
Hull, 2002	1,000	78%	75%	-
Catalona, 1998	1,778	78%	65%	-
Pound, 1997	1,623	80%	68%	-
Zincke, 1994	3,170	70%	52%	-

- Prostatectomia radicale perineale

La prostatectomia radicale perineale fu descritta da Young più di un secolo fa.

In pazienti selezionati correttamente, questa procedura garantisce una sopravvivenza libera da malattia simile a quella attesa in soggetti appartenenti alla popolazione generale comparabili per età, anche per periodi di osservazione fino a 30 anni. I dati sul controllo a lungo termine della malattia neoplastica sono ben conosciuti.

Dopo un intervento perineale vi è un minor disagio per il paziente, con un più rapido ritorno dell' appetito e della funzione intestinale, e un più rapido recupero dell' attività usuale, e ognuno di questi fattori riduce la durata del ricovero.

Grazie all' ampio utilizzo dell' antigene prostatico specifico e della esplorazione rettale, è in aumento la percentuale di pazienti a cui viene fatta la diagnosi di carcinoma prostatico di basso stadio e grado, in cui si può evitare una linfadenectomia pelvica.

I vantaggi tecnici includono un' agevole esposizione ed accesso all' apice prostatico, che ottimizzano la rimozione completa di questo margine chirurgico critico e permettono una sezione precisa dell' uretra, una minore perdita di sangue e il serraggio dei punti uretrovescicali sotto visione diretta in modo da garantire un' anastomosi uretrovescicale impermeabile, non in tensione declive.

SELEZIONE DEI PAZIENTI

Il paziente candidato a questo tipo di intervento dovrebbe avere una neoplasia confinata alla prostata, una speranza di vita più lunga della storia naturale della neoplasia e non presentare significativi fattori di rischio chirurgico.

Questi criteri includono i pazienti con neoplasie istologicamente provate allo stadio clinico T1b, T1c o T2.

L'intervento è necessario solo se la neoplasia è causa di una morbidità importante per il paziente o solo se ne diminuisce sensibilmente la spettanza, o speranza di vita.

Il paziente dovrebbe avere almeno 15 anni di spettanza di vitae, dopo una discussione su rischi, qualità di vita,, storia naturale ed opzioni terapeutiche, manifestare la volontà di sottoporsi all'intervento.

L'intervento dovrebbe essere differito almeno di settimane dopo l'esecuzione dell'agobiopsia transrettale della prostata, e ancor di più se ad essa si sono associati sanguinamento o infezione.

Questo intervento può essere effettuato facilmente con un'anestesia epidurale o spinale, ma alcuni anestesisti si trovano maggiormente a proprio agio con un'anestesia generale ed intubazione tracheale.

POSIZIONE DEL PAZIENTE

E' importante che i glutei siano portati il più avanti possibile, proprio sull'orlo del tavolo operatorio, e che questo sia molto stabile e monolitico; si fissano quindi le caviglie alle staffe e si abbassa la parte terminale del tavolo.

Il paziente viene posto in posizione litotomica spinta, portando in alto le aste delle staffe; si posiziona un sostegno al di sotto del sacro in modo che il perineo sia quasi parallelo al pavimento.

Durante l'intervento viene mantenuta un'adeguata esposizione alzando il tavolo operatorio, ma evitando di utilizzare la posizione di Trendelenburg, che comporta il rischio di aumentare la pressione sulle spalle e di far perdere la posizione del paziente; la posizione litotomica spinta risulta raramente un problema se si eccettuano i pazienti con anchilosi dell'anca o quelli marcatamente obesi.

Una semplice prova, eseguibile anche in ambulatorio, consiste nel far giacere il paziente supino sul lettino di visita e nel portare le sue ginocchia al petto; una difficoltà nell'eseguire tale azione è una controindicazione a tale tecnica.

COMPLICANZE

La maggior parte dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale perineale può essere dimessa nella seconda giornata postoperatoria.

E' imperativo che i pazienti vengano dimessi con precise istruzioni postoperatorie riguardo alle attività permessa, alla dieta, alla terapia antidolorifica, al controllo intestinale e, cosa più importante, a quando chiamare l'urologo (se il drenaggio aumenta, in caso di edema o arrossamento della ferita, brividi o febbre superiore a 38°C, urine maleodoranti e torbide, ematuria ingravescente, drenaggio vescicale inefficiente o perdita del catetere).

La fistola fecale è una complicanza postoperatoria e richiede una colostomia per 3 o 4 mesi, e uno studio accurato per accertare che si sia chiusa, prima di affondare la colostomia.

Se si verifica una fistola urofecale tardiva, questa può essere trattata attraverso la stessa incisione perineale utilizzando un dito infilato nel retto come guida; si posiziona quindi un catetere sovrapubico.

Una cistouretrografia viene eseguita attraverso il catetere sovrapubico dopo due o tre settimane, e il catetere viene rimosso una volta chiusa la fistola.

L'incontinenza urinaria necessita da 3 settimane fino a 3 mesi per risolversi.

Ogni forma di costrittore penieno o di condom va evitata per i primi 6 mesi.

Se dopo tale periodo di tempo dovesse perdurare un'incontinenza significativa, si possono prendere in considerazione un costrittore penieno o uno sfintere artificiale; un'incontinenza di questa gravità può essere osservata in circa il 3% dei casi.

Nel caso si verifichi un episodio di ritenzione urinaria nel primo giorno dalla rimozione del catetere, basta semplicemente riposizionare un catetere da 20 Fr per un'altra settimana.

Se invece il problema si manifesta a distanza, allora il paziente necessita di una cistoscopia e probabilmente della dilatazione di una stenosi dell'anastomosi.

In caso di persistenza del problema occorrerà considerare una dilatazione sotto anestesia, seguita da ripetute e quotidiane autodilatazioni con palloncino per 6

settimane; un'uretrotomia endoscopica spesso esita in una incontinenza urinaria.

Per quanto riguarda le abitudini sessuali, di solito i pazienti non subiscono modificazioni nella sensazione orgasmica; se però, l'impotenza erettile perdura oltre 3 mesi dopo l'intervento, il paziente viene avviato ad un programma di farmacoeiezione o con vacuum device; in caso di impotenza definitiva, il paziente può prendere in considerazione l'impianto di una protesi peniena.

- **Prostatectomia radicale retropubica**

Il pioniere dell'accesso retropubico radicale fu Millin nel 1947.

Negli ultimi venti anni l'acquisizione di ulteriori conoscenze anatomiche ha migliorato la capacità dei chirurghi di asportare completamente il tumore e di ridurre in modo sostanziale la morbilità perioperatoria.

Il miglioramento della conoscenza dell'anatomia periprostatica ha consentito margini di resezione più ampi; l'intervento di prostatectomia radicale retropubica è considerato uno degli interventi più difficili nel campo dell'urologia.

I tre obiettivi del chirurgo, in ordine di importanza, sono il controllo della malattia neoplastica, la conservazione della continenza urinaria e la preservazione della funzione sessuale

L'intervento chirurgico deve essere procrastinato di 6 o 8 settimane dopo un'agobiopsia prostatica e di 12 settimane dopo una resezione transuretrale della prostata.

Questo intervallo consente alle aderenze infiammatorie di risolversi, cosicché i rapporti anatomici tra la prostata e le strutture circostanti possano tornare ad uno stato di normalità prima dell'esecuzione dell'intervento.

Durante questo intervallo i pazienti hanno la possibilità di donare 2 o 3 unità di sangue autologo astenendosi dall'assunzione di aspirina o altri anti-infiammatori non steroidei.

I pazienti vengono ricoverati il giorno dell'intervento e si pratica loro un clistere leggero.

Si preferisce usare un'anestesia spinale o epidurale: questo tipo di anestesia sembra essere associato a minori perdite ematiche e a una ridotta frequenza di embolia polmonare.

Il paziente viene posto in posizione supina con il tavolo spezzato nel mezzo per aumentare la distanza tra il pube e l'ombelico; il tavolo viene quindi inclinato per assumere la posizione di Trendelenburg sino a che le gambe del paziente non si trovino quasi parallele al pavimento.

Il decorso postoperatorio è solitamente tranquillo e il paziente abitualmente può camminare la mattina del giorno seguente l'intervento.

Il dolore è controllato tramite una pompa antalgica endovenosa con morfina.

I pazienti assumono dieta liquida il primo giorno del postoperatorio, una dieta a basso contenuto lipidico il secondo giorno e dal terzo giorno sono a dieta libera.

I tubi di drenaggio a circuito chiuso vengono lasciati in sede per tutto il tempo che restano secernenti.

Il paziente viene dimesso dalla terza alla quinta giornata postoperatoria con il catetere di Foley ancora in sede, che verrà rimosso dopo tre settimane.

COMPLICANZE

Le complicazioni possono essere divise in intraoperatorie e postoperatorie.

La complicanza intraoperatoria più frequente è rappresentata dall'emorragia, che solitamente è venosa.

Può avvenire durante la linfadenectomia pelvica in caso di inavvertita lacerazione di un ramo della vena ipogastrica, e può essere controllato con un tamponamento temporaneo, oppure, ove questo non fosse sufficiente, con una sutura con punti vascolari.

L'emorragia si può verificare anche all'atto dell'incisione della fascia endopelvica, se questa viene praticata troppo vicino alla prostata, all'atto della sezione dei legamenti puboprostatici se questi non sono stati isolati dal ramo superficiale della vena dorsale o dalla fascia prostatica anteriore o infine,

durante la preparazione dell'apice prostatico alla sezione del complesso venoso dorsale.

Complicanze meno frequenti sono rappresentate dalla lesione del nervo otturatorio, durante la linfadenectomia pelvica, e da lesioni del retto e dell'uretere.

La ferita dovrebbe essere copiosamente irrigata con soluzione antibiotica e il paziente coperto con antibiotici ad ampio spettro sia per germi aerobi che anaerobi

Le complicanze postoperatorie

Il sanguinamento dopo prostatectomia radicale viene definito come una emorragia postoperatoria significativa che richiede un'emotrasfusione urgente per sostenere la pressione arteriosa.

I pazienti che necessitano di una emotrasfusione d'urgenza per una ipotensione dopo prostatectomia radicale dovrebbero essere sottoposti ad un successivo intervento per evacuare l'ematoma pelvico, nel tentativo di ridurre le probabilità di stenosi del collo e di incontinenza urinaria.

L'incontinenza può essere attribuita a vari meccanismi differenti: lesioni del meccanismo sfinterico distale, variazioni individuali nella lunghezza del segmento uretrale distale, stenosi del collo vescicale, denervazione ed instabilità detrusoriale.

In seguito a perfezionamenti delle tecniche chirurgiche la ripresa dell'attività sessuale è diventato un obiettivo raggiungibile.

Si identificano tre fattori correlati con il ripristino della funzionalità sessuale: l'età, lo stadio clinico-patologico e la tecnica chirurgica (conservazione o asportazione delle banderelle neurovascolari).

Finchè non si ripristinano le normali erezioni, i pazienti dovrebbero essere incoraggiati ad usare il dispositivo vacuum o le farmacoprotesi abbinati ad un costante incoraggiamento.

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE

1. CRIOTERAPIA

La crioterapia (CT) si basa sul principio che temperature estremamente basse, inferiori a -20°C seguite da lento scongelamento causano uno shock termico con denaturazione delle proteine, disidratazione cellulare, concentrazione di soluti tossici e formazione di cristalli di ghiaccio intracellulare, danno alle membrane cellulari, stasi vascolare e conseguente morte cellulare.

Nel 1964, Gonder e collaboratori dimostrarono che il congelamento produceva una distruzione tissutale nella prostata del cane.

L'applicazione della tecnica all'uomo fu eseguita due anni dopo, nel trattamento dell'ostruzione vescicale da carcinoma e dell'ipertrofia benigna, eseguita con criosonde.

Allo scopo di ridurre le complicanze ostruttive che il trattamento transuretrale provocava per la necrosi uretrale, Flocks dapprima, introdusse l'accesso perineale a cielo aperto.

In seguito Megalli e collaboratori introdussero la criochirurgia transperineale chiusa, in cui una singola criosonda era posizionata e controllata con l'esplorazione rettale.

Nel 1988 Onik e collaboratori dimostrarono che l'ecografia transrettale in real-time poteva essere utilizzata per monitorare le varie fasi della crioterapia prostatica percutanea transperineale.

I progressi della criotecnologia, lo sviluppo della ecografia transrettale ad alta risoluzione e l'adozione delle tecniche interventistiche percutanee, hanno notevolmente migliorato la procedura, minimizzato le complicanze, ridotto l'invasività ed esteso l'utilizzo a numerosi Centri.

Tecnica

Il paziente, in anestesia periferica o generale, è posto in posizione litotomica dorsale.

Viene inserito un catetere sovrapubico 10-14 F per il drenaggio vescicale, mentre un catetere uretrale od un dispositivo di riscaldamento uretrale permette la circolazione di soluzione salina a 40-44°C, allo scopo di salvaguardare dal congelamento l'uretra, il collo vescicale e lo sfintere uretrale esterno.

Il controllo ecografico del trattamento viene effettuato con sonda biplanare transrettale.

Sotto controllo ecografico vengono posizionati per via perineale aghi mandrinati da 18 G nella prostata fino a raggiungere il collo vescicale.

Solitamente vengono impiegati 5 aghi che permettono il posizionamento di 5 criosonde, due anteriori e tre posteriori, per una copertura ottimale di tutta la prostata.

Le criosonde vengono collegate all'apparato per la crioterapia e si avvia il processo di congelamento attivando a rotazione le sonde a partire da quelle anteriori, la cui temperatura scende rapidamente a -180°C, -195°C.

All'estremità della punta di ogni sonda comincia a formarsi una sfera di ghiaccio (ice ball), rilevabile ecograficamente.

Il tempo di congelamento per ogni sonda varia da 5 a 15 minuti, mentre il tempo di scongelamento è di circa 20 minuti, con tempo operativo complessivo medio di 120 minuti (range 80-285).

La maggior parte dei crio chirurghi esegue di routine due cicli di congelamento/scongelamento in tutti i pazienti specialmente se la sfera di

ghiaccio non interessa adeguatamente l'apice prostatico o se la neoplasia si estende oltre la capsula prostatica.

Il secondo ciclo viene eseguito spostando le criosonde.

Il paziente viene dimesso in prima o seconda giornata, con il catetere sovrapubico, che viene rimosso non appena il residuo postminzionale si mantiene al di sotto di 100 cc, mediamente entro 15 giorni.

Indicazioni

La Crioterapia può essere proposta sia con intento radicale che a scopo palliativo, con applicazione quindi sia nelle forme localizzate che in quelle avanzate.

Per quanto riguarda queste ultime, si possono individuare le seguenti possibilità d'impiego:

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

Controindicazioni

La Crioterapia non può essere proposta ai pazienti con PSA in aumento in corso di ormonoterapia, perché secondo la maggior parte degli Autori non c'è alcuna efficacia statisticamente significativa.

Complicanze

La crioterapia prostatica, nei primi 10-20 anni della sua applicazione, è stata associata ad una significativa morbidità, per l'elevato rischio di danno da congelamento della parete rettale, dell'uretra, del collo vescicale e dello sfintere uretrale esterno, con conseguenti fistole rettouretrali, incontinenza o ritenzione urinaria.

L'introduzione della "nuova criochirurgia" con sonde transperineali sotto controllo ecografico transrettale, più recentemente associata al controllo della temperatura periprostatica mediante termocoppie interstiziali e l'uso di dispositivi per il riscaldamento uretrale, ha notevolmente ridotto la morbidità complessiva e, prevalentemente, quella dovuta alle lesioni maggiori (fistole rettouretrali, ostruzione, incontinenza, impotenza).

L'incidenza delle fistole rettouretrali varia dallo 0% al 6%.

E' riportata una percentuale più elevata nei pazienti trattati per recidiva dopo radioterapia (10%) fino ad un rischio 26 volte maggiore.

L'ostruzione al flusso è presente in tutti i pazienti nel periodo post-operatorio e richiede un cateterismo sovrapubico medio da 1 a 3 settimane.

La persistenza dell'ostruzione richiede una TUR prostatica o del collo vescicale dal 12% al 55% dei casi.

Sebbene molti fattori possano contribuire alla disfunzione erettile dopo crioablazione prostatica, il danno vascolare sembra giocare il ruolo più importante.

L'impotenza è documentata in quasi tutti i pazienti trattati, nell'immediato periodo post-operatorio.

Nei pazienti in precedenza sessualmente attivi, l'impotenza è presente dal 46% al 84% dei casi, per lo più in valutazioni dopo 6 mesi dal trattamento.

Estremamente limitata è l'incidenza di incontinenza, con percentuali variabili da 0% al 3-4%, ma fino al 73% nei pazienti precedentemente sottoposti a radioterapia o TURP.

L'impiego di efficaci dispositivi di riscaldamento uretrale e di termosensori interstiziali permette sia un più completo congelamento della prostata, sia la protezione delle altre strutture con conseguente riduzione delle complicanze.

Risultati

La maggior parte degli Autori indica come parametri di valutazione della risposta, la biopsia prostatica ed il valore del PSA, nei follow-up, identificando quattro tipi di situazioni:

- 1) biopsia negativa e PSA non dosabile,
- 2) biopsia negativa e PSA nei range di normalità o incrementato, ma stabile,
- 3) biopsia negativa e PSA in crescita (fallimento biochimico),
- 4) biopsia positiva (fallimento locale).

I risultati della crioablazione vengono, per lo più riportati in follow-up a breve termine (da 3 a 6 mesi), solo in pochi casi a 12, 24 mesi.

In follow-up a 3-6 mesi, la crioterapia determina negatività biopsica dal 77% al 95%.

A 12 mesi, il tasso di biopsie negative riportato varia dal 92% al 96%.

Carcinomi a basso stadio (T1, T2) mostrano una migliore risposta nei confronti di quelli localmente avanzati (T3 - T4) (92-92% e 43-69% di biopsie negative, rispettivamente).

L'entità della risposta è però influenzata, oltre che dallo stadio, anche dalla tecnica adottata: il numero di criosonde utilizzato ed il numero di cicli di congelamento/riscaldamento effettuati modificano la risposta.

Onik ha riscontrato il 37,5% di biopsie positive con un dispositivo criogeno ad una sonda, contro il 6,7% impiegando un moderno sistema a sonde multiple e due cicli.

Inoltre, passando da un unico ciclo di trattamento ad un doppio ciclo sono riportati incrementi di biopsie negative dal 50% al 93%, al follow-up di 6 mesi.

Nel controllo locale del tumore dopo fallimento della radioterapia (crioterapia di salvataggio), sono documentate percentuali di negatività alle biopsie dal 59% a 86% in follow-up da 3 mesi a due anni.

Ruolo del PSA nella valutazione della risposta

L'esatto livello di PSA necessario per raggiungere la guarigione rimane da definire.

Valori elevati di PSA pre-trattamento sono indicati come predittivi della risposta alla crioablazione.

Per PSA <10 ng/ml il rischio di tumore residuo alla biopsia è più basso (dal 4% al 16%) mentre è più alta la probabilità di ottenere un valore di PSA post-trattamento a livelli indosabili o bassi (<0.5 ng/ml).

Dopo la crioterapia i livelli di PSA si riducono rispetto a quelli pre-trattamento nell'86-99% dei casi, ma raggiungono livelli di non dosabilità (<0.1 ng/ml) in una percentuale che varia dal 22% al 48%.

Shinohara e coll. hanno rilevato che il livello nadir del PSA dopo crioterapia correla sia con la ripresa di crescita del PSA (biochemical failure) sia con la positività bioptica.

Nei casi di crioterapia di salvataggio, si riscontra PSA non dosabile o basso nel 35% dei casi che però si riduce marcatamente nei follow-up più lunghi, indicando una significativa discrepanza tra guarigione "bioptica" e guarigione "biochimica".

Il livello di PSA non è in grado di differenziare la ripresa locale o a distanza della malattia.

Nei pazienti sottoposti a crioterapia tale valore può rappresentare PSA secreto dalle ghiandole periuretrali, sopravvissute con il riscaldamento dell'uretra, così come da tessuto prostatico benigno o da carcinoma residuo o metastasi a distanza.

Percentuali variabili di biopsie negative, dal 19% al 77%, dimostrano tessuto ghiandolare prostatico benigno.

Imaging nella valutazione della risposta alla crioterapia

Non sembra che attualmente esistano tecniche di immagine che possano accuratamente valutare l'efficacia della crioablazione del carcinoma prostatico.

L'ecografia transrettale, indispensabile in fase di trattamento per l'esatto posizionamento delle sonde, sovrastima l'area di tessuto distrutto dal congelamento.

L'identificazione della sfera di ghiaccio (ice ball) con il suo margine iperecogeno, non è indicativo di distruzione tissutale, poichè la temperatura alla sua periferia varia da 0° a -2°C, mentre la distruzione cellulare richiede temperature da -25°C a -50°C. Pertanto, la necrosi tissutale si realizza alcuni millimetri all'interno della sfera di ghiaccio e non può essere controllata ecograficamente.

La crioterapia induce modificazioni strutturali nella prostata che non possono essere differenziate dalla recidiva neoplastica con la Risonanza Magnetica ad alta risoluzione, che pur permette il riconoscimento delle modificazioni intraprostatiche e dei tessuti periprostatici indotti dal trattamento criogeno.

2. High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)

Temperature superiori a 45°C inducono necrosi coagulativa tissutale.

L'ipertermia può essere indotta da ultrasuoni ad alta energia, microonde, laser; contrariamente alle altre modalità, gli ultrasuoni non richiedono contatto con il tessuto da trattare.

In un mezzo assorbente, l'energia ultrasonica è continuamente assorbita e convertita in calore.

Lo scopo dell'HIFU è di riscaldare i tessuti a temperature superiori a 65°C distruggendoli mediante una necrosi coagulativa.

Con un fascio estremamente focalizzato, attraverso una lente acustica, l'intensità degli ultrasuoni diventa elevata nell'area focale e decresce rapidamente tra il fuoco e la faccia anteriore del trasduttore.

Così il fascio ultrasonico è capace di indurre un netto incremento della temperatura (60-100 °C) nel tessuto compreso nell'area focale, in pochi secondi.

A differenza degli altri tipi di ipertemia, il flusso ematico risente solo minimamente degli effetti della temperatura in una esposizione così breve.

Al di fuori dell'area focale, l'intensità del fascio ultrasonico è così bassa che i tessuti circostanti non vengono danneggiati.

Il trattamento con HIFU impiega trasduttori ultrasonici ad alta frequenza capaci di produrre, nel punto focale, una energia 104 volte superiore a quella degli ultrasuoni diagnostici.

In funzione di una determinata quantità di energia, la distruzione tissutale è determinata da due distinti effetti fisici dipendenti dalla intensità acustica:

1. effetto termico che si ottiene applicando basse intensità (inferiori a 500 W/cm^2) di ultrasuoni, per periodi superiori ad 1 secondo
2. effetto di cavitazione che si ottiene con picchi di intensità elevata (maggiori di 3000 W/cm^2).

Le lesioni indotte sono caratterizzate da lisi cellulare con formazione di cavità.

L'obiettivo è di distruggere il tessuto prostatico mediante gli effetti termici (necrosi coagulativa) ed il fenomeno della cavitazione, mediante il raggiungimento di temperature intraparenchimali intorno agli $80\text{-}85^\circ\text{C}$.

Il paziente viene trattato in anestesia generale o spinale, in decubito laterale destro.

E' indispensabile l'immobilità assoluta.

Previa dilatazione dello sfintere anale viene introdotta la sonda ecografia accoppiata al trasduttore di ultrasuoni, così che sia possibile pianificare il trattamento e seguirlo nel suo svolgimento.

Punto d'inizio è l'apice prostatico e la prostata viene suddivisa in strati di 16 mm di spessore; l'area d'impiego può essere monolaterale, interessando un solo lobo o bilaterale, coinvolgente entrambi i lobi.

Si distinguono, perciò, un trattamento parziale ed uno completo.

Sono possibili più sedute; la tecnica è in grado di rispettare in buona misura i fasci neuro-vascolari e può quindi essere conservativa nei confronti della funzione erettile (ove presente).

Nell'immediato periodo post-HIFU, la prostata ha un incremento di volume del 30%, causando conseguentemente disturbi urinari di tipo ostruttivo, ovviati con

l'applicazione di una cistostomia sovrapubica oppure mediante catetere transuretrale mantenuto per 5 giorni.

Dopo 30 giorni il volume prostatico ritorna alle dimensioni iniziali e dopo 3 mesi può diminuire di oltre il 50%.

Vantaggi

Assenza di perdite ematiche, bassa morbidità, possibilità di ripetere il trattamento senza danno alle strutture contigue, ospedalizzazione molto breve, 1-2-giorni, basso costo e buon controllo locale della malattia.

Svantaggi

Circa il 17% delle biopsie di controllo risulta positivo per carcinoma della prostata.

La massima distanza del fuoco è di 25 mm, pertanto la maggiore limitazione è legata alle dimensioni del tumore ed in particolare della prostata, il cui diametro antero-posteriore non deve superare i 25 mm così da poter trattare l'intero spessore della prostata.

Sono allo studio apparecchiature che permetteranno una penetrazione di 30 mm.

Complicanze

Nelle esperienze preliminari era stata descritta una incidenza di complicanze nel 4,8% dei casi che si sono drasticamente ridotte da quando è stata introdotta una sonda perfrigerante endorettale.

Stress-incontinenza, stenosi uretrale, sclerosi del collo vescicale, ritenzione d'urina sono le più frequenti, ma raramente, meno dell'1%, sono di grado severo.

Le fistole retto-uretrali, descritte con la prima generazione di apparecchi, sono virtualmente scomparse dalle casistiche con l'uso della perfrigerazione endorettale a circolazione d'acqua.

Indicazioni

I dati disponibili in letteratura offrono risultati a breve termine molto promettenti in termini di azzeramento del PSA e di negativizzazione delle biopsie a sei mesi dal trattamento.

Su oltre 4000 pazienti, trattati a tutt'oggi nei diversi centri europei, la percentuale di biopsie negative a sei mesi, si avvicina globalmente al 90%. Dividendo i pazienti per classi di rischio, nei soggetti ad alto rischio si arriva ad una percentuale di biopsie negative del 75%, mentre nei soggetti a basso rischio la percentuale è di circa il 95 %.

Data la minima invasività, la bassa incidenza di complicanze e lo scarso effetto sulle strutture circostanti, l'indicazione principale è rappresentata dal carcinoma prostatico localizzato in pazienti a rischio elevato per la chirurgia, anziani con aspettanza di vita superiore a 5 anni.

Anche se principalmente indicata per le forme circoscritte intraprostatiche, è possibile prevederne l'impiego anche nelle forme localmente avanzate.

Un altro campo di applicazione estremamente promettente è quello dei soggetti che presentano una ripresa di malattia intraprostatica dopo radioterapia con intento radicale.

La mancanza di dati relativi a follow-up a lungo termine (10-15 anni) non consente attualmente di estendere l'indicazione a soggetti giovani e con lunghe aspettative di vita, per i quali lo standard resta la prostatectomia radicale o la radioterapia.

Ciò non toglie che il progressivo aumento dei tempi di osservazione possa portare nei prossimi anni a una migliore definizione del ruolo di tale metodica nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato.

Risultati

I lavori di Gelet e collaboratori su 94 pazienti con neoplasia T1-T2, con follow-up fino a 80 mesi, indicano una risposta completa con biopsie negative nell'86% dei casi, con valori di PSA medi <0,5 ng/ml, stabili, nel 70% dei pazienti e una sopravvivenza libera da malattia nel 77,5% a 60 mesi.

In uno studio multicentrico europeo che ha arruolato oltre 400 pazienti in stadio T1-2 con un'età media di 69 anni, il tasso di biopsie negative a sei mesi è risultato di circa l'87% e il nadir mediano del PSA 0,1 ng/ml.

Thuroff riporta i dati su 104 pazienti T1-2 trattati a Monaco con negatività biotica a sei mesi dell'88,9% e PSA stabilmente azzerato nell'84,1% dei pazienti.

Nello studio condotto da Comeri e Conti su 115 pazienti con età media di 70 anni, la biopsia è risultata negativa nell'86,9 % dei casi con PSA nadir mediano

di 0,2 ng/ml, a sei mesi dal trattamento.

I risultati ottenuti dagli studi finora condotti e nei quali si dispone dei dati iniziali su pazienti trattati per fallimento locale di radioterapia esterna sono riportati in tabella.

Su circa 70 pazienti oltre il 90% presenta una negativizzazione della biopsia prostatica a sei mesi dal trattamento, anche se circa il 27% presenta una progressione a distanza.

	Biopsie negative	PSA Nadir
Studio multicentrico europeo	87,2 %	0,1
Lione	86,0 %	0,1
Monaco	88,9 %	0,1
Como	86,9 %	0,2

3. Radiofrequency Interstitial Tumor Ablation (RITA)

Correnti alternate ad alta frequenza (radiofrequenze) trasportate nei tessuti mediante elettrodi producono un effetto termico locale che risulta in un netto innalzamento della temperatura con conseguente vaporizzazione dei liquidi intra ed extracellulari, coagulazione vascolare con ischemia locale e necrosi coagulativa.

Le apparecchiature oggi disponibili permettono di ottenere delle lesioni sferoidali riproducibili e programmabili.

Uno degli schemi più utilizzati prevede un riscaldamento a 100°C per 7 minuti e 2 minuti di raffreddamento.

In genere, è possibile sovrapporre i confini delle lesioni per garantire il trattamento di tutto il tessuto.

Il trattamento è ripetibile nel tempo.

La produzione di calore e gli effetti termici non differiscono da quelli prodotti con altre sorgenti di energia (laser, microonde, HIFU), ma l'attrezzatura necessaria alla produzione di radiofrequenze risulta di costo limitato.

L'utilizzo delle radiofrequenze si è dimostrato sicuro ed efficace nel trattamento dell'iperplasia prostatica benigna, come alternativa alla TURP, seppure manchino risultati a lungo termine e studi clinici randomizzati prospettici.

Decessi per compromissione cardiaca pongono il sospetto di interferenze tra le alte frequenze e il ritmo cardiaco.

Attualmente sono stati condotti solo studi di fattibilità su pazienti con neoplasie prostatiche sottoposti poi a prostatectomia radicale.

Le radiofrequenze sono state distribuite nel tessuto prostatico con un accesso transperineale sotto controllo ecografico transrettale.

I trattamenti sono eseguiti sia in anestesia generale che in anestesia spinale.

Non vengono riportate complicanze.

I controlli istologici post-prostatectomia hanno mostrato la presenza di aree di necrosi, che includevano sia la capsula che la zona periferica, correlate nella localizzazione e nella sede con i reperti ecografici transrettali e di imaging a risonanza magnetica.

Solo in un caso non è stata riscontrata presenza di carcinoma residuo.

Un limitato gruppo di pazienti, trattati con sola RITA hanno presentato, a tre mesi, una netta riduzione dei valori di PSA.

Tali risultati, tuttavia, forniscono solo informazioni e sono necessari ulteriori studi per una futura applicazione di questa forma di energia nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato.

È stata studiata, come per l'HIFU, la possibilità di utilizzare la RITA come salvataggio nei fallimenti delle terapie loco-regionali, in particolare della radioterapia.

In uno studio di fase I condotto dal gruppo di Houston, in assenza di complicanze maggiori, la percentuale di controlli bioptici positivi a 24 mesi è stato del 25% e a 36 mesi del 40%.

Il decremento del PSA è risultato maggiore del 50% nell'88% dei pazienti e maggiore dell'80% nel 43% dei pazienti, con un decremento da 13,1 a 7,6 dello score IPSS e una sostanziale conservazione della qualità della vita.

Lo studio dimostra che il trattamento, se pure ancora sperimentale, è fattibile e ben tollerato, deve essere proposto solo a pazienti selezionati e potrebbe essere

ulteriormente migliorato da un affinamento tecnologico, che consenta un'ablazione radicale.

CAMPIONI E METODI

Lo studio è stato impostato attraverso una revisione di articoli e di studi relativi alla qualità di vita del paziente prostatectomizzato.

Lo scopo principale è stato quello di approfondire gli aspetti principali della qualità di vita dei pazienti sottoposti ad un iter diagnostico-terapeutico così angosciante e a volte umiliante, che a causa dell'invecchiamento della popolazione soprattutto dei paesi sviluppati, interessa sempre più soggetti.

Inoltre, obiettivo dello studio, era valutare la capacità del personale medico e infermieristico nell'erogazione di assistenza e di informazioni, dalla diagnosi al ricovero.

Il campione preso in esame è stato individuato tra i pazienti sottoposti ad intervento di prostatectomia radicale, per un periodo compreso tra il febbraio 2004 e il gennaio 2006.

Lo studio è stato svolto sottoponendo telefonicamente a 82 pazienti, un questionario di undici domande; si è scelto di concentrare le domande per evitare la dispersione di dati.

Tra questi, 2 erano deceduti, 8 non è stato possibile reperirli e 5 non sono state in grado di rispondere al questionario telefonicamente.

L'utilizzo del questionario sottoposto telefonicamente, evita il rischio di dispersione di dati, a differenza del questionario inviato a domicilio.

Inoltre i soggetti a cui è rivolto lo studio hanno concluso il loro iter diagnostico terapeutico; ciò evita contaminazioni nelle risposte, causate da malesseri fisico-psichico-sociali, propri di interventi di chirurgia maggiore.

Inoltre, si è scelto di non sottoporre ai pazienti, domande sulla vita sessuale, poiché trattasi di argomento delicato, da affrontare preferibilmente in ambiente ambulatoriale.

Sono stati esclusi dall'indagine i pazienti recidivi, i pazienti in fase terminale e/o sottoposti a cure palliative, e i pazienti ricoverati in strutture di lungodegenza.

Inoltre, nel trattamento dei dati personali si è garantito l'anonimato.

Il questionario sottoposto ai soggetti campione è il seguente:

- 1) Come valuterebbe, da 1 a 10 , la sua qualità di vita ?
(1: pessima; 10 ottima)
- 2) Come valuterebbe, da 1 a 10 , il suo stato di salute dopo l'intervento chirurgico ? (1: pessimo; 10 ottimo)
- 3) Quanto, da 1 a 10, le sue condizioni fisiche o il suo trattamento medico, hanno interferito con le sue attività sociali ? (1: per niente; 10: moltissimo)
- 4) Quanto, da 1 a 10, le sue condizioni fisiche o il suo trattamento medico, hanno interferito con la sua vita familiare? (1: per niente; 10: moltissimo)
- 5) Come valuterebbe, da 1 a 10, i problemi relativi all'aumento/perdita di peso dopo l'intervento? (1:per nulla problematici; 10: molto problematici)
- 6) Come valuterebbe, da 1 a 10, i problemi di incontinenza dopo l'intervento?
(1:per nulla problematici; 10: molto problematici)
- 7) Come valuterebbe, da 1 a 10, le difficoltà nel fare lavori faticosi (esempio sollevare una borsa della spesa pesante o una valigia) dopo l'intervento ?
(1:per nulla problematici; 10: molto problematici)
- 8) Al termine del suo percorso diagnostico terapeutico, come valuterebbe,

(da 1 a 10) il personale medico/infermieristico, in relazione a:

- INFORMAZIONI RICEVUTE
- ASSISTENZA EROGATA
- PROFESSIONALITA'
- EFFICIENZA
- RELAZIONE UMANA

9) Quanto, da 1 a 10, il personale medico/infermieristico, è stato esaudiente nell'espone le problematiche relative all'intervento?

10) Quanto, da 1 a 10, il personale medico/infermieristico è stato in grado di colmare eventuali dubbi relativi all'intervento?

(1: non è stato in grado; 10 li ha colmati tutti)

11) Quanto, da 1 a 10, il personale medico/infermieristico è stato in grado di fornire informazioni esaudienti?

RISULTATI

Possiamo suddividere i risultati dello studio, in due lavori separati ma complementari.

La prima tranche valuta gli aspetti basilari della vita del paziente; la seconda, prende in esame la qualità del servizio erogato dal personale medico/infermieristico.

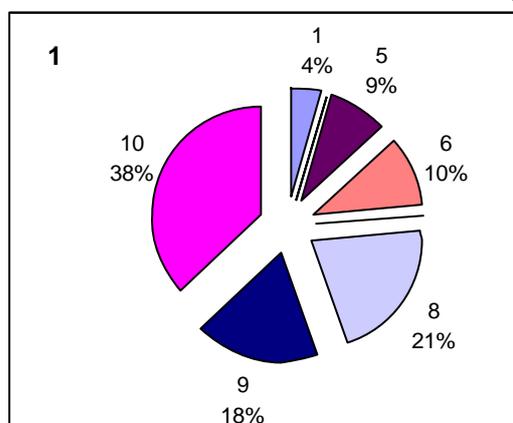
Come rappresentato dalla Tabella 1, i giudizi forniti dai soggetti campione, sono nella stragrande maggioranza totalmente negativi o totalmente positivi, per entrambe gli oggetti dello studio.

Tabella 1

		GIUDIZI									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
D O M A	1	3				6	7		14	12	25
	2	3				3	4	6	15	9	27
	3	42				6		9			10
	4	63		3							1
	5	35		8	3	3	8	7	3		
	6	40				4	6		2	2	13
	7	39							3		25
	8A	1							10	15	41

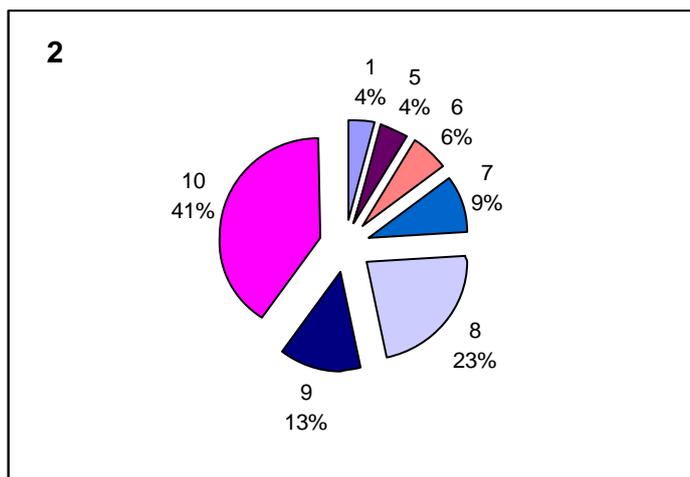
N D E	8B	2							23	42	
	8C	1					7		24	35	
	8D	1					9		15	42	
	8E	1					1	9	8	48	
	9	1				2	2		3	4	55
	10	2				5				3	57
	11	3				3	3			2	56

Per quanto riguarda la qualità di vita, il 38% dei pazienti la valuta ottimamente, seguito dal 21% che si attribuisce un 8, e da un 18% che valuta 9 la propria qualità di vita; il 9% invece, la valuta insufficiente seguito da un 4% che dichiara un'insoddisfazione totale (GRAFICO 1).

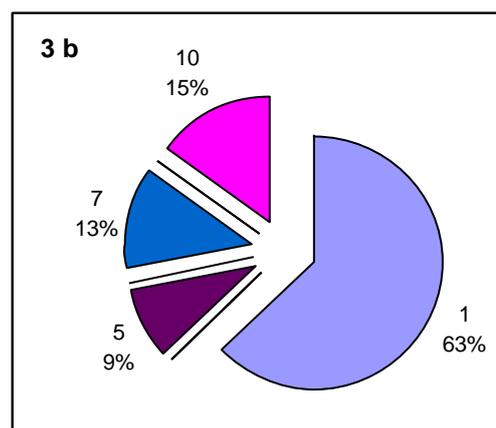
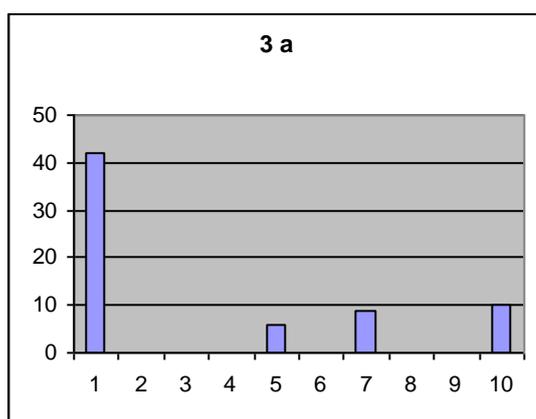


Alla domanda posta sulla valutazione del proprio stato di salute, i soggetti interessati hanno mantenuto una certa omogeneità rispetto alla percezione della qualità della vita.

Anzi, il 41% valuta al massimo il proprio stato di salute, seguito dal 13% che giudica 9/10 e il 23% 8/10; solo il 4% la ritiene insufficiente e un altro 4% la ritiene pessima, quasi invivibile. (GRAFICO 2).



Analizzando le attività sociali e in particolar modo le interferenze causate dallo stato di malattia, scopriamo che 42 soggetti su 67 (63%), dichiarano che i trattamenti subiti, non hanno interferito minimamente sullo svolgimento delle abituali attività, mentre il 9% identifica nel trattamento una sostanziale riduzione delle proprie abitudini e il 15% reputa le proprie condizioni fisiche o il trattamento medico subito, interamente responsabili dell'incapacità di svolgere le attività sociali (GRAFICI 3a, 3b).

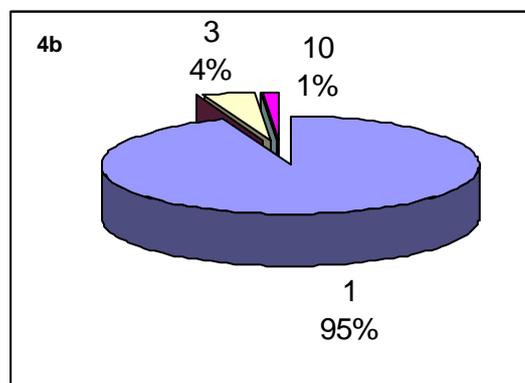
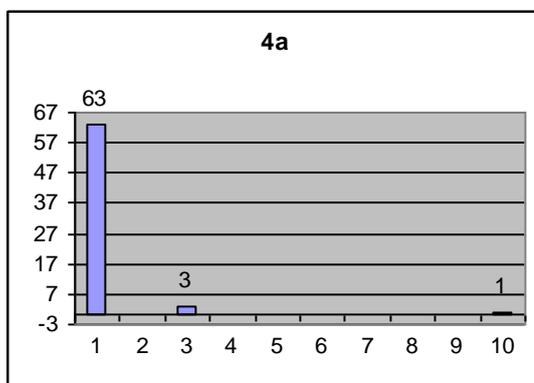


Prendendo in esame un aspetto fondamentale della vita sociale, cioè la vita familiare, notiamo un'evidente differenza qualitativa.

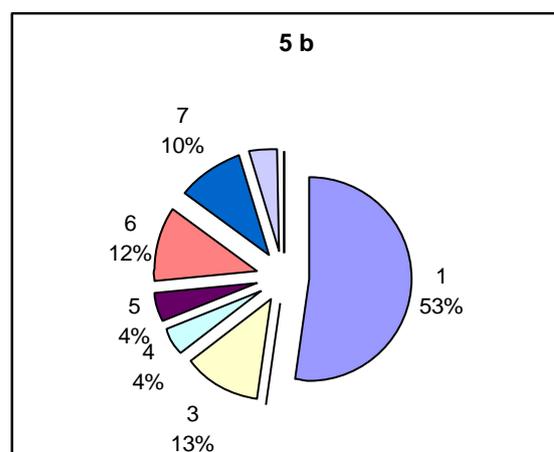
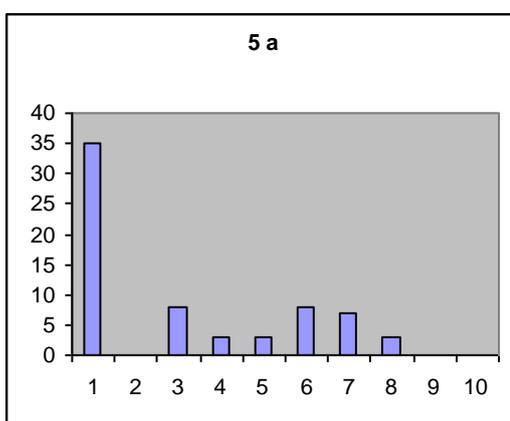
In effetti, alla domanda posta sull'effettiva interferenza che, le condizioni fisiche o il trattamento medico ricevuto, hanno causato sullo svolgimento della vita familiare, il 95% dei soggetti campionati (63 su 67) dichiara di non aver

subito alcun tipo di cambiamento mentre solamente l'1% dichiara di aver completamente stravolto la propria vita familiare (1/67);

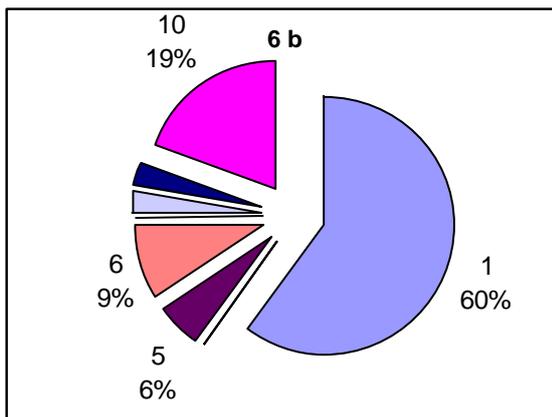
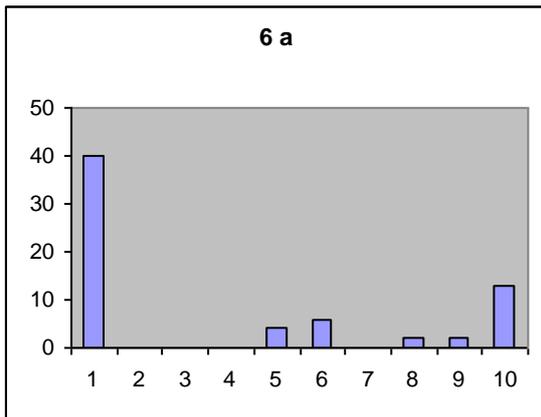
Il restante 4% ritiene responsabile la malattia, di un lievissimo peggioramento delle propri attività familiari. (GRAFICI 4a, 4b).



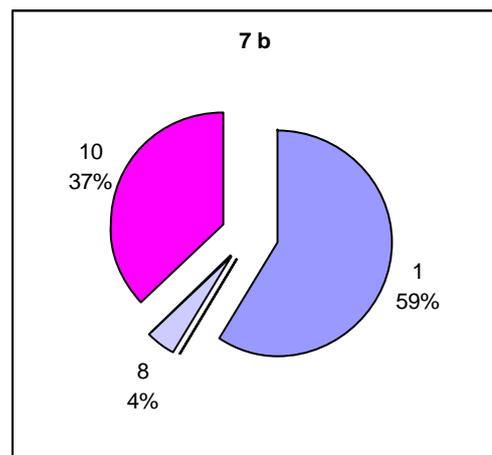
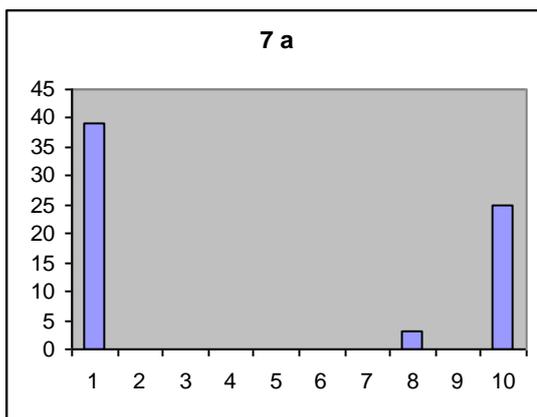
Nell'affrontare una malattia oncologica, il peso corporeo rappresenta un importante indice di qualità di vita, soprattutto per il paziente stesso. Il 53 % dei pazienti intervistati dichiara di non aver avuto problematiche relative all'aumento/perdita di peso dopo l'intervento, mentre solo il 4% ritiene problematica la variazione. (GRAFICI 5a, 5b).



L'incontinenza rappresenta una delle complicanze più fastidiose, seconda solo all'impotenza. Nel decorso post-operatorio la manifestazione è quasi obbligata, soprattutto nei primi mesi, ma viene risolta con successo nel breve periodo. Infatti il 60% del campione preso in esame ritiene non problematico il disturbo, mentre il 6% attribuisce 5/10 e il 19% lo ritiene interamente responsabile di una pessima qualità di vita (GRAFICI 6a, 6b).



Nello svolgimento delle attività quotidiane, l'impossibilità di sollevare piccoli pesi abbassa notevolmente la qualità di vita percepita dal paziente; Questa incapacità è legata all'intervento e tende a risolversi nel breve periodo. Il 59% ritiene che questa incapacità non dia problematiche, poiché giustificata dall'intervento chirurgico; il 37% invece ritiene molto problematica questa incapacità, non risolta neanche nel lungo periodo, tanto da determinare un totale insoddisfacimento della propria qualità di vita. (GRAFICI 7a, 7b)

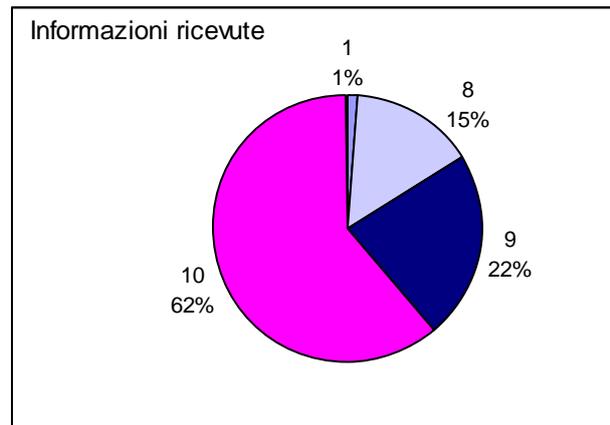


La seconda parte dello studio, prende in esame l'esperienza personale di malattia, dalla diagnosi fino al ricovero per l'intervento chirurgico.

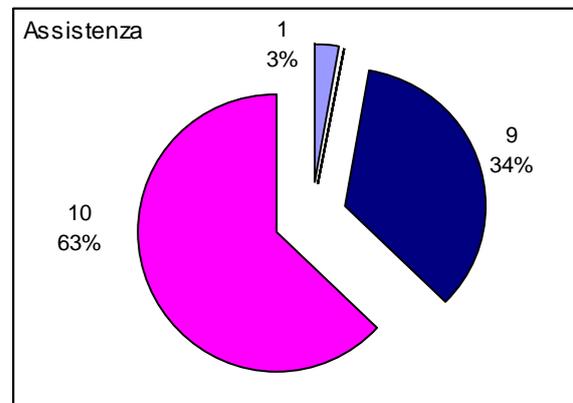
Questo questionario è stato sottoposto ai pazienti in cura per valutare alcuni parametri del servizio erogato dal personale medico/infermieristico.

Alla domanda posta sulla valutazione delle informazioni ricevute dal personale, il 62% esprime la propria completa soddisfazione, seguito dal 18% che valuta 9/10, e dal 13% con 8/10; solamente un paziente sull'intero

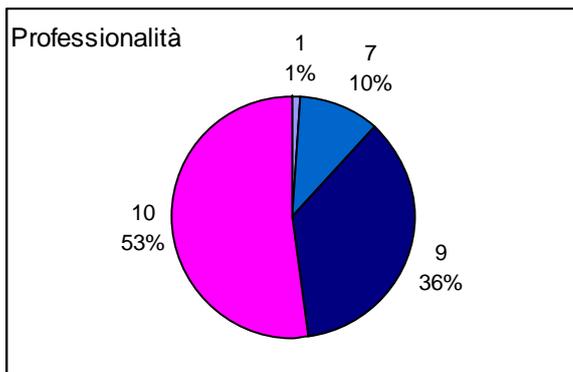
campione (1%) ritiene le informazioni ricevute gravemente insufficienti esprimendo il giudizio di 1/10.



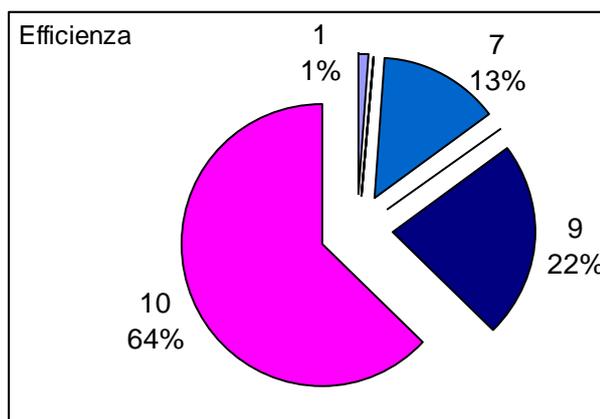
Prendendo in esame la domanda riguardante l'assistenza, si nota un lieve calo del giudizio più elevato (51%), a favore delle valutazioni 7/10, 8/10 e 9/10, di conseguenza si evidenzia un buon livello di assistenza erogata; raddoppiano invece i giudizi totalmente negativi, con 2 soggetti su 67 che valutano l'assistenza 1/10.



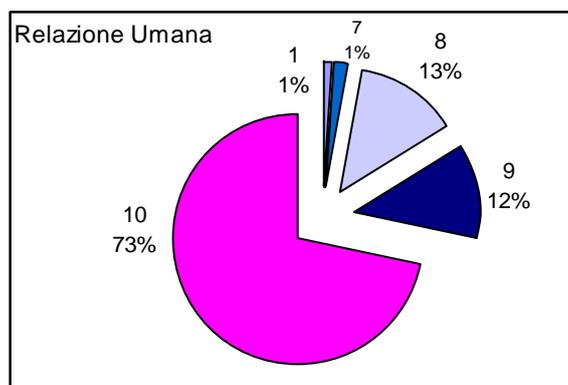
La professionalità del personale medico/infermieristico è ritenuta ottima da 35 pazienti su 67 (53%) e altri 24 la valutano 9/10 (36%) seguito da un 10% che la ritiene "discreta"; l'unico giudizio non sufficiente è totalmente negativo e rappresenta l'1%.



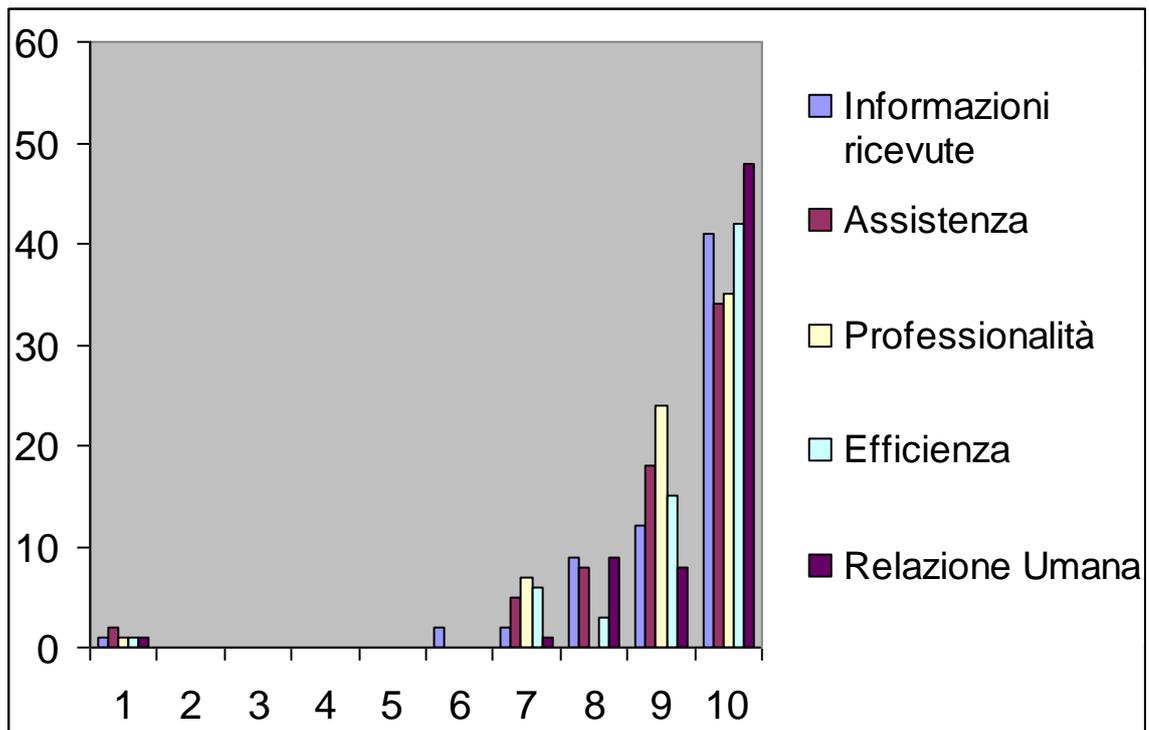
Anche l'efficienza è valutata ottimamente dai pazienti riscuotendo il 64% di 10/10, il 22% di 9/10, il 4% di 8/10 e il 9% di 7/10; anche in questa voce permane la totale insoddisfazione di un solo paziente sull'intero campione.



Il giudizio sulla relazione umana prende in analisi la quantità e la qualità del tempo dedicato dagli operatori sanitari ai pazienti ma anche la disponibilità e il livello di attenzione ricevuto dall'assistito. Il 73% dei soggetti campione ritiene ottima anche la relazione umana offerta dal personale;

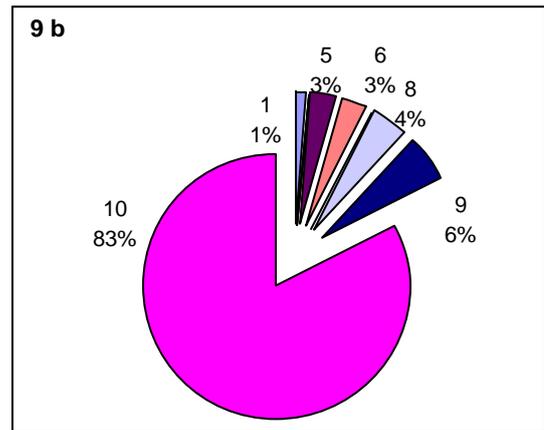
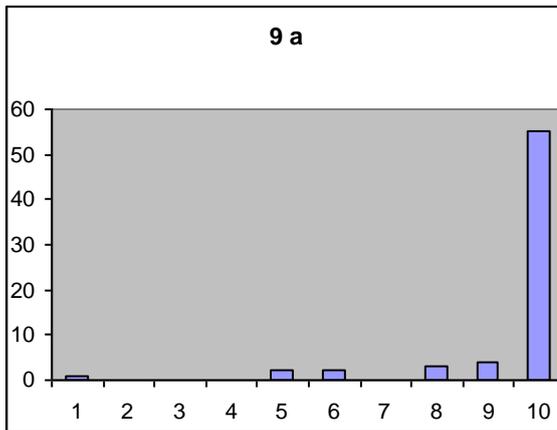


Valutazione del personale medico/infermieristico



Esporre completamente le problematiche relative all'intervento rappresenta un'importante indice di professionalità e di attenzioni nei confronti del paziente: la decisione di affrontare l'intervento è una scelta importante, e fornire dettagliatamente i rischi e i benefici della procedura aiuta il paziente a elaborare la propria condizione di malattia, riporre fiducia nello staff medico/infermieristico e a sedare l'ansia.

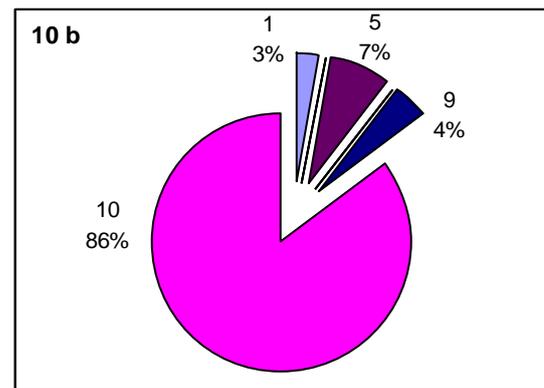
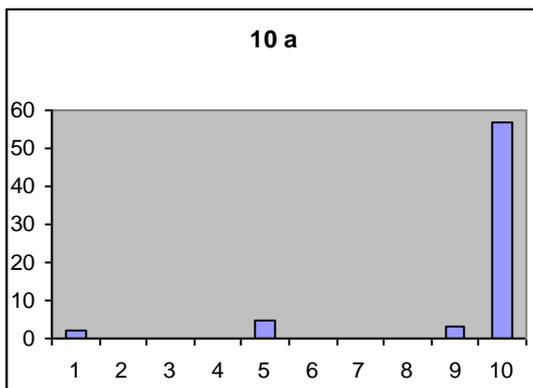
L'83% dei soggetti campione valuta 10/10 l'esposizione delle problematiche, seguito da un 13% che reputa mediamente buone (8/10) le complicanze e sequele dell'intervento; il restante 3% le valuta insufficientemente (5/10) e l'1% le ritiene per nulla esaudienti. (GRAFICI 9a, 9b)



La necessità di sottoporsi ad un intervento chirurgico, fa nascere nel paziente una serie di dubbi.

L'86% dei pazienti ritiene che il personale medico/infermieristico sia stato in grado di colmare completamente i dubbi sollevati;

Il 7% invece valuta insufficientemente la capacità di far fronte ai dubbi pre-operatori e il 3 % risulta interamente insoddisfatto. (GRAFICI 10a, 10b)

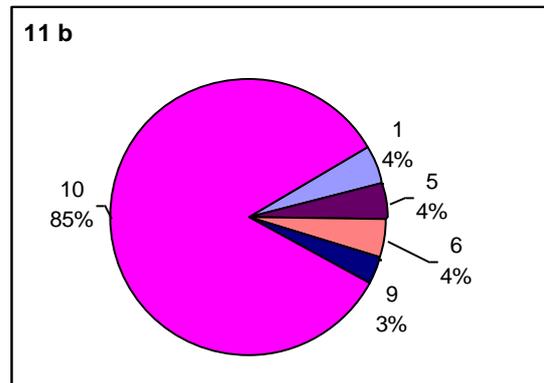
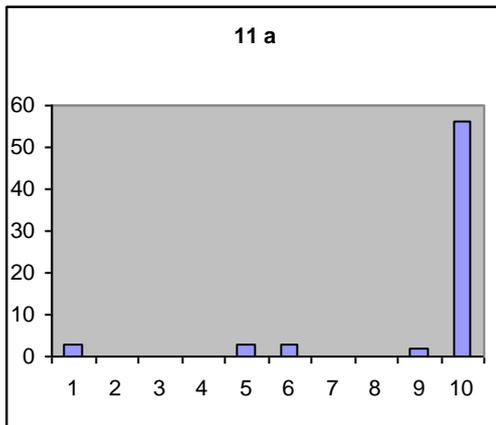


Fornire informazioni esaurienti rappresenta uno dei metodi più efficaci per far crescere qualitativamente l'erogazione di un servizio assistenziale, soprattutto in un'unità operativa ambulatoriale.

Rendersi disponibili e far fronte alle momentanee esigenze del paziente, innalza notevolmente il livello di fiducia nel personale e di conseguenza aumenta anche il grado di soddisfazione dell'utente.

Anche in questa domanda l'equipe medico/infermieristica raccoglie la maggioranza dei consensi: l'86% valuta 10/10 le informazioni ricevute seguito da un 3% con 9/10 e un 4% che le ritiene sufficienti (6/10);

Il 4% ritiene non sufficientemente esaurienti le informazioni ricevute, seguite da un'altrettanto 4% che attribuisce al personale il peggiore dei voti (1/10)



CONCLUSIONI

Il questionario sottoposto ai soggetti campione, dimostra come la qualità di vita nei 2 anni successivi all'intervento di prostatectomia radicale, sia ritenuta più che buona dai pazienti.

La capacità di far fronte alle attività di vita quotidiana, come nel periodo precedente l'intervento, favoriscono la crescita di autostima del paziente, che, supportato da un'efficiente unità operativa urologica, lo rende consapevole

delle sue possibilità nei confronti della malattia, favorendo una migliore gestione delle complicanze.

Anche la possibilità di poter continuare a praticare i passatempo preferiti incidono sulla percezione della qualità di vita: si sono dimostrate praticabili senza alcun tipo di variazione rispetto al periodo precedente l'intervento, nel 63% dei casi.

Come del resto lo svolgimento delle attività famigliari che rimane invariato nel 95% dei casi.

Prendendo in considerazione lo stato di salute percepito dai pazienti, si nota come le valutazioni siano molto soddisfacenti e concorrano ad incrementare la qualità di vita.

L'incontinenza, uno dei motivi principali di insoddisfazione nella percezione della qualità di vita, si è dimostrata maggiormente problematico nei pazienti che hanno subito l'intervento da pochi mesi rispetto alla somministrazione del questionario.

Ciò implica un margine di miglioramento nel medio-lungo periodo.

La parte dello studio riguardante l'analisi del servizio assistenziale erogato dal personale medico/infermieristico, ha dato ottimi risultati.

La capacità di fornire informazioni esaurienti, facilita l'instaurarsi di un rapporto di fiducia tra il personale sanitario e l'utente: migliora anche la gestione dell'ansia e della paura legata alla malattia, permettendo di affrontare in serenità l'approccio terapeutico.

I risultati ottenuti evidenziano in modo lampante la soddisfazione dei pazienti nei confronti del personale medico/infermieristico.

Il giudizio maggiormente negativo riscontrato, si è registrato proprio nel fornire informazioni esaurienti, con il 4% del campione che valuta 1/10, seguito da un 3% nell'assistenza erogata e da un'altrettanto 3% nella risoluzione dei dubbi pre-operatori.

Le informazioni ricevute raggiungono una elevata soddisfazione (il 99% dei soggetti le valuta in media 9.47/10), mentre nel fornire informazioni esaurienti la percentuale di giudizi positivi scende al 92%, raccogliendo una valutazione media del 9.77/10, quindi maggiore, ma incrementano anche i giudizi negativi passando dall'1% all'8% con un giudizio medio di 3/10.

Questa lieve, ma significativa differenza, evidenzia una dispersione qualitativa di informazioni.

Analizzando i dati ottenuti dall'assistenza erogata i giudizi negativi raggiungono il 3% con un giudizio medio di 1/10, il peggiore; il restante 97% attribuisce al personale un giudizio medio di 9.65/10.

Anche la capacità di risolvere i dubbi legati all'intervento raccoglie il 10% di giudizi insufficienti con una valutazione media di 3.9/10; il restante 90% invece raggiunge 9.95/10, ottenendo la media più alta tra i risultati positivi.

I risultati dimostrano come la quantità di informazioni elargite agli utenti dell'unità operativa siano molto soddisfacenti e allo stesso tempo indica una lieve dispersione dei dati sottolineata da un livello qualitativo di informazioni leggermente inferiore.

I risultati ottenuti dallo studio, dimostrano l'elevato grado di efficienza dell'unità operativa e rispecchia appieno le soddisfazioni degli utenti.

Il miglioramento dell'assistenza personalizzata permetterà di colmare quella lieve differenza tra la quantità e la qualità di informazioni erogate: obiettivo raggiungibile apportando lievi modifiche all'iter terapeutico ottimizzando le risorse disponibili e approfondendo la conoscenza del singolo paziente.

BIBLIOGRAFIA

EPIDEMIOLOGIA

- Holund B. Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. Scand J Urol Nephrol 1980; 14: 29-43
- Montie J.E. Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer. Urology 1994; 44: 2-8

- Pavone-Macaluso M. Does family history influence the risk of prostate cancer? In: Murphy G, Khoury S, Chatelain C, Denis L. (Eds). Third International Symposium on Recent Advances in Urological Cancer. Diagnosis and Treatment, 1992 pp. 29-31, Paris, SCI
- Shibata A, Whittemore AS. Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom. J Natl Cancer I 2001; 93: 1109-1110

DIAGNOSI PRECOCE E SCREENING

- Boccardo F, Ciatto S, Martorana G. Italian National Consensus Conference on Prostate Cancer Screening (Florence, May 17, 2003) - Final consensus document. Int J Biol Markers 2003; 18(4): 238-240
- Ciatto S. Screening for prostate cancer by PSA determination: a time for caution. Int J Biol Markers 2000;15: 285-287
- de Koning HJ, Auvinen A, Berenger-Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan JK, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok P, Schroeder F. Large scale randomized prostate cancer screening trias: program performances in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial. Int J Cancer 2002; 97: 237-244
- Melia J and Moss S. Survey of the rate of PSA testing in general practice. Brit J Cancer 2001; 85: 656-665
- Advisory Committee on Cancer Prevention. Position paper. Recommendations on cancer screening in European Union. Eur J Cancer 2000; 36: 1473-1478

SINTOMATOLOGIA

- Carter HB et al. Report to the Nation on Prostate Cancer 2004.
- Prostate Cancer Foundation 2004
- Harrison's "Principles of internal medicine" 14th ed. Mc Graw Hill 1998
- CIDIMU (centro italiano di diagnostica medica ultrasonica)
- AIMAC (associazione italiana malati di cancro)
- J. Black et E. Matassarini Jacobs "Lukmann and Sorensen's" IV edizione; 75: 2580-2591

DIAGNOSI

- Babaian RJ, Toi A, Kamoi K, Troncoso P, Sweet J, Evans R, Johnston D, Chen M. A comparative analysis of sextant and an extended 11-core multisite directed biopsy strategy. *J Urol* 2000 Jan; 163 (1): 152-7
- Chiou RK, Anderson JC, Peckham JC, et al. Does color Doppler imaging contribute to prostate cancer detection? Preliminary result of a urologist-radiologist collaborative study. *J Urol* 2000; 163 (4): 280 [Abs 1245]
- Djavan B, Remzi M, Schulman CC, Marberger M, Zlotta AR. Repeat prostate biopsy: Who, how and when? A review. *Eur Urol* 2002; 42: 93-103
- Brawer MK et al. Complexed prostate specific antigen provides significant enhancement of specificity compared with total prostate specific antigen for detecting prostate cancer. *J Urol* 2000; 163: 1476-80
- Levine MA, Ittman M, Melamed J. Two consecutive sets of transrectal ultrasound guided sextant biopsies of the prostate for the detection of prostate cancer. *J Urol* 1998; 159: 471
- Nasu Y, Saika T, Arata R, et al. The clinical value of contrast-enhanced color Doppler ultrasound: is it really useful in the diagnosis of prostate cancer? *J Urol* 2000;163 (4): 280 [Abs 1244]
- Vallancien G, Prapotnich D, Veillon B, et al. Systematic prostatic biopsies in 100 men with no suspicion of cancer on digital rectal examination. *J Urol* 1991; 146: 1308
- Roerhborn CG, Pickers GJ, Sanders JS. Diagnostic yield of repeated ultrasound guided biopsies stratified by specific histopathologic diagnosis and prostate specific antigen levels. *Urology* 1996; 47: 347-352
- Kirollos MM. et al. Statistical review and analysis of the relationship between serum prostate-specific antigen and age. *J Urol* 1997; 58 (1): 143-145

CENNI DI ANATOMIA PATOLOGICA

- Atlas of Tumor Pathology Tumors of the prostate gland, Seminal Vesicles, Male Urethra and Penis by R.H. Young J.R Srigley, M.B. Amin, T.M. Ulbright, A. Cubilla AFIP Washington D.C. 2000
- Hoedemaeker RF, Vis AN, Van der Kwast TH. Staging prostate cancer. *Microsc Res Technique* 2000; 51. 423-429

- Kunz G, Epstein JI: Should each core with prostate cancer be assigned a separate Gleason score? *Hum Pathol* 2003; 34: 911-914
- Sobin LH, Wittekind C (Eds.) *TNM Classification of Malignant Tumours: International Union Against Cancer*. Wiley-Liss, New York, 2002
- Shah RB, Zhou M, LeBlanc M, Snyder M, Rubin MA. Comparison of the basal cell-specific markers, 34betaE12 and p63, in the diagnosis of prostate cancer. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 1161-1168

APPROCCIO TERAPEUTICO

- Ash D et al. ESTRO/EAU/EORTC recommendations on permanent seed implantation for localized prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000; 57: 315-321
- Blasko J et al. Brachytherapy for carcinoma of the prostate: techniques, patient selection, and clinical outcomes. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 81-94
- Nag S. et al. American Brachytherapy Society Recommendations for transperineal permanent brachytherapy of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 789-799
- Potters L et al. External radiotherapy and permanent prostate brachytherapy in patients with localized prostate cancer. *Brachytherapy* 2002; 1: 36-41
- Radge H et al. Modern prostate brachithery. *Cancer* 2000; 89: 135-141
- Horwitz E.M., Hanks G.E. External beam radiation therapy for prostate cancer. *CA-Cancer J Clin* 2000; 50: 349-375
- Pan C.C, et al. Influence of 3D-CRT pelvic irradiation on outcome in prostate cancer treated with external beam radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1139-1145
- Peschel R.E, et al. PSA based review of adjuvant and salvage radiation therapy vs observation in postoperative prostate cancer patients. *Int J Cancer*, 2000; 90: 29-36
- Hoskin P.J. Palliative radiotherapy for disseminated Disease. In: "Radiotherapy of prostate cancer", Ed: Greco C, Zelefsky MJ, Harwood Academic Publishers 2000; 463-477
- Sanguineti et al. Radiotherapy after prostatectomy. *Tumori* 2002; 88: 445-452
- Holmberg L. et al. A randomized trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer. *New Engl J Med* 2002; 347: 781-789

- Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler MT, Kattan MW, Scardino PT. Cancer control with radical prostatectomy alone in 1,000 consecutive patients. *J Urol* 2002; 167: 528-534
- Salomon L, Levrel O, Anastasiadis AG, Saint F, de La Taille, Cicco A, Vordos D, Hoznek A, Chopin D, Abbou CC. Outcome and complications of radical prostatectomy in patients with PSA <10 ng/ml: comparison between the retropubic, perineal and laparoscopic approach. *Prostate Cancer P D*, 5 (4): 285-290, 2002
- Catalona WJ, Smith DS. Cancer recurrence and survival rates after anatomic radical retropubic prostatectomy for prostate cancer: intermediate-term results. *J Urol* 1998; 160: 2428-2434
- Pound CR, Partin AW, Epstein JI, Walsh PC. Prostate specific antigen after anatomic radical retropubic prostatectomy: patterns of recurrence and cancer control. *Urol Clin North Am* 1997; 24: 395-406
- Zincke H, Oesterling JE, Blute ML, Bergstrahl EJ, Myers RP, Barrett DM. Long-term (15 years) results after radical prostatectomy for clinically localized (stage T2c or lower) prostate cancer. *J Urol* 1994; 152: 1850-1857
- Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003, 169: 517-523

ALTRE OPZIONI TERAPEUTICHE

- Bahn DK, Lee F, Torp-Pedersen S, McHugh T, Solomon MH, Lee FT Jr, Brisson L. Prostate cancer: transrectal ultrasound guided percutaneous cryoablation. *Proc Ann Meet Am Soc Clin Oncol* 1995; 14: A662
- Cohen JK, Miller RJ, Rooker GM, Shuman BA. Cryosurgical ablation of the prostate: two-year prostate-specific antigen and biopsy results. *Urology* 1996; 47: 395-401
- Coogan CL, McKiel CF. Percutaneous cryoablation of the prostate: preliminary result after 95 procedures. *J Urol* 1995; 154: 1813-7

- Megalli MR, Gursel EO, Veenema RJ. Closed perineal cryosurgery in prostatic cancer. *Urology*, 1974; 4: 220-3
- Miller RJ, jr Cohen JK, Shuman B, Merlotti LA. Percutaneous transperineal cryosurgery of the prostate as salvage therapy for post radiation recurrence of adenocarcinoma. *Cancer* 1996; 77: 1510
- Onik GM, Cohen JK, Reyes GD, Rubinsky B, Chang ZH, Baust J. Transrectal ultrasound-guided percutaneous radical cryosurgical ablation of the prostate. *Cancer* 1993; 72: 1291-9
- A, Chapelon JY. Effect of high-intensity focused ultrasound on malignant cells and tissues. In Merberger M (Ed) "Applications of newer forms of therapeutic energy in urology". Oxford, SIU, Isis Medical Media, 1995: 107-14
- Beerlage HP, van Leenders GJ, Oosterhof GO, Witjes JA, Ruijter ET, van de Kaa CA, Debruyne FM, de la Rosette JJ. High-intensity focused ultrasound (HIFU) followed after one to two weeks by radical retropubic prostatectomy: results of a prospective study. *Prostate* 1999; 39: 41-46
- Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C and Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol*, 1999; 161: 156-162
- Madersbacher S, Pedevilla M, Vingers L, Susani M, Marberger M. Effect of high-intensity focused ultrasound on human prostate cancer in vivo. *Cancer Res*, 1995; 55: 3346-3351
- Schulman CC, Zlotta AR, Rasor JS, Hourriez L, Noel JC, Edwards SD. Transurethral needle ablation (TUNA): safety, feasibility, and tolerance of a new office procedure for treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol*, 1993; 24: 415-9
- Schulman CC, Zlotta AR, Wildchultz T, Noel JC, Silvermann D, Djavan BR, Marberger M. A new modality of treatment of localized prostate cancer: initial experience with radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) through a transperineal ultrasound-guided approach. *Brit J Urol*, 1997; 80 (Suppl 2): A1050, 267