

A.Ur.O.

Associazione Urologi Ospedalieri

2^a AUrOline

LINEE GUIDA PER IL

CARCINOMA PROSTATICO:

1. DIAGNOSI, STADIAZIONE E

FOLLOW UP

1998

A cura di:

Alessandro Bertaccini (Bologna)
Sergio Chisena (Busto Arsizio, VA)
Andrea Fandella (Treviso)
Francesco Francesca (Pisa) COORDINATORE
Massimo Maffezzini (Rozzano, MI)
Alberto Mandressi (Busto Arsizio, VA)
Alberto Masala (Napoli)
Massimo Perachino (Pietra Ligure, SV)
Filiberto Zattoni (Udine)

Si ringraziano per la preziosa collaborazione:

*Sergio **Bierti** (U.O. Urologia, Udine)*

*Flora **De Biasi** (U.O. Medicina Nucleare - Azienda Ospedaliera "S. Maria della Misericordia", Udine)*

*Renato **Felipetto** (U.O. Urologia, Pisa)*

*Massimo **Gion** (Centro Regionale Indicatori Biochimici di Tumore - Ospedale Civile, Venezia)*

*Riccardo **Lencioni** (Istituto di Radiologia, Università di Pisa)*

*Rodolfo **Montironi** (Direttore, Istituto di Anatomia Patologica; Ancona)*

*Silvio **Praturlon** (U.O. Urologia, Udine)*

PRESENTAZIONE

E' con notevole orgoglio che invito alla lettura di questo volume. Innanzitutto perchè è un'opera che rimane a testimonianza della volontà e determinazione della nostra Associazione nel perseguire il miglioramento dell'urologia. Secondariamente perchè la costruzione di una linea guida con metodologia esplicita ed ineccepibile dimostra da una parte che l'unica via possibile per accrescere incontrovertibilmente la conoscenza passa attraverso il rigore metodologico e dall'altra che si può realizzare uno strumento affidabile di consultazione senza vizi di parte. Ed infine perchè la costruzione di una linea guida rappresenta un momento esaltante di dialettica clinica, occasione unica di confronto fra esperienze diverse ma misurabili con un metro comune. Ritengo sempre opportuno richiamare cos'è una linea guida, perchè esiste ancora molta confusione: una linea guida consiste in raccomandazioni di comportamento clinico prodotte attraverso un processo sistematico, per assistere medici e pazienti nel decidere le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche. Dalla definizione sopra riportata si evince che una linea guida rappresenta l'unico mezzo adatto a valutare l'appropriatezza e quindi l'efficacia delle prestazioni. Di fatto in quest'ottica costruire una linea guida risulta essere un'impresa estremamente critica, ma se si seguono le rigorose regole della metodologia non c'è timore di produrre affermazioni equivocate o incongrue. Questo è stato fatto, il rigore metodologico ha guidato la commissione, sono stati coinvolti esperti di chiara fama per le parti più nuove, ma soprattutto si è tastato il polso di chi queste raccomandazioni le andrà a consultare. La Consensus Conference è stato l'epifenomeno più clamoroso per la sua partecipazione attiva da parte di tutti. In effetti possiamo dire che costruire la linea guida non ha rappresentato solo uno sforzo immane per la commissione, ma è stato sentito da tutti come un momento qualificante per l'Associazione, e così deve essere.

In qualità di Segretario Generale devo solo ringraziare tutti, dal coordinatore di questa linea guida all'ultimo ritardatario che ha risposto al questionario. La linea guida è opera di tutti, sia di coloro che direttamente o indirettamente hanno partecipato alla costruzione, sia di coloro che semplicemente ne sentono l'esigenza e ne terranno conto nella loro pratica clinica. Ma riservo un grazie particolare alla Hoechst Marion Roussel senza il cui supporto la linea guida non si sarebbe potuta realizzare; di fatto 'increasing vision is increasingly expensive'.

Alberto Mandressi

Indice

1. INTRODUZIONE:	1
1.1. Perché una linea guida	1
1.2. Metodologia della linea guida	3
1.3. Guida al testo	4
2. STATO DELL'ARTE	6
2.1. Antigene Prostatico Specifico	6
2.1.1. Genetica e biochimica	6
2.1.2. Forme molecolari del PSA	7
2.1.3. Forme molecolari dosabili	8
2.1.4. Significato della determinazione	9
2.1.5. Problemi legati alle metodiche di dosaggio del PSA	10
2.1.6. Utilizzo del PSA	13
2.2. Esplorazione rettale	25
2.3. Diagnostica per immagini	28
2.3.1. Ecografia transrettale	28
2.3.2. Radiologia convenzionale	31
2.3.3. CT e MRI	32
2.3.4. Scintigrafia ossea	38
2.4. Endoscopia	42
2.5. Biopsia e patologia	44
2.5.1. Razionale	44
2.5.2. Grading	47
2.5.3. Utilità della biopsia nel follow up	51
2.6. Valutazione linfonodale	52
2.6.1. Imaging	52
2.6.2. Linfadenectomia pelvica bilaterale	52
2.7. Markers	55
2.7.1. Fosfatasi acida prostatica	55
2.7.2. Enolasi neurospecifica	56
2.7.3. Cromogranina A	58
2.7.4. Fattori di crescita peptidici	58
2.7.5. p53	59
2.7.6. Markers di metastatizzazione ossea	59
2.8. Il carcinoma incidentale	62
2.8.1. Classificazione	63
2.8.2. Caratteristiche del tumore ai fini prognostici	65
2.8.3. Problemi identificativi	66
2.8.4. Possibilità diagnostiche complementari	69
2.9. Screening: problematiche e fattibilità	71
2.9.1. Rilevanza clinica della patologia	71
2.9.2. Possibilità di diagnosi precoce	71
2.9.3. Appropriatazza dei test di screening	72
2.9.4. Evidenza di maggior efficacia di cura per le malattie diagnosticate in corso di screening	73
2.9.5. Miglioramento della sopravvivenza e della qualità di vita nella popolazione sottoposta a screening	73
2.9.6. Analisi costo-beneficio	74
3. INDICAZIONI	76
3.1. Diagnosi	76
3.2. Stadiazione	80
3.3. Follow up	83

3.4. Il carcinoma incidentale	85
3.5. Screening	86
4. ALGORITMI	88
5.BIBLIOGRAFIA	91
APPENDICE 1: TNM1997	117
APPENDICE 2: QUESTIONARIO	120
APPENDICE 3: CONSENSUS CONFERENCE	142

1. INTRODUZIONE

Questa seconda AURonline è la seconda iniziativa AURO nel campo delle linee guida, e rappresenta la prima linea guida di un progetto di tre sul carcinoma prostatico. La presente contiene le linee guida per la *diagnosi - stadiazione - follow up del carcinoma prostatico*. Nei prossimi due anni saranno realizzate le linee guida sul trattamento dei *tumori localizzati* e dei *tumori metastatizzati*. Il carcinoma prostatico è una patologia che ricorre sempre più frequentemente nella pratica clinica quotidiana e che, facendosi sempre più pressante, ha sollecitato una messe di attenzioni scientifiche e non, così che sono stati prodotti negli ultimi anni migliaia di lavori scientifici sull'argomento. E' indubbio che tutto ciò ha portato ad un enorme incremento nelle conoscenze della patologia, ma parallelamente anche ad una grossa confusione irrisolta in quanto in tempi brevi non sono emerse evidenze risolutive. Oggi la diagnostica e la terapia del carcinoma prostatico offre differenti opzioni e ancora esistono approcci sostanzialmente diversi al problema. Ecco dunque che la logica conseguenza di tutto ciò sia l'esigenza di far ordine nelle evidenze emerse e di focalizzare quali siano i punti chiari e quelli controversi, diagnostico-terapeutici. L'esigenza appunto di costruire linee guida.

1.1. Perché una linea guida?

L'esigenza di disporre di linee guida si propone sempre più forte ogniqualvolta ci si trova a dover prendere decisioni cliniche in campi ancora controversi. Disporre di sintetiche informazioni sul rationale delle varie opzioni disponibili, permette al clinico una decisione, pur sempre soggettiva, ma peraltro fondata su solide basi logiche. Infatti a questo servono le linee guida, a fornire al clinico raccomandazioni di comportamento, come recita la definizione più accettata: *le linee guida sono raccomandazioni di comportamento clinico, prodotte attraverso un processo sistematico, allo scopo di assistere medici e pazienti nel decidere quali siano le modalità di assistenza più appropriate in specifiche circostanze cliniche*.

Con quest'affermazione si evince una seconda motivazione che sottende all'esigenza di disporre di linee guida: conoscere qual'è l'azione più appropriata per risolvere un dato problema diagnostico o terapeutico. Ognuno di noi sente l'esigenza di avere dei sicuri riferimenti scientifici - non parliamo di certezze perché la medicina non è una scienza esatta come la matematica - per assistere efficacemente i propri pazienti e nel contempo rivendica una libertà di azione per meglio personalizzare l'assistenza al singolo caso. Conoscere l'appropriatezza delle proprie prestazioni significa garantire l'efficacia della propria pratica clinica pur nell'individualità irrinunciabile della persona. In altre parole significa fornire la prestazione più congrua nel risolvere un determinato problema. Conviene ribadire che

conoscere quali siano le prestazioni più appropriate atte a risolvere i problemi è la base irrinunciabile su cui fondare la pratica clinica. E' solo su questa base che si può organizzare l'attività clinica. In altre parole e ad onta di tante prassi consolidate ma illogiche, l'efficacia è propedeutica all'efficienza; infatti nessuno può pensare di organizzare l'attività se non sa di quale attività si tratti.

Disporre di linee guida significa dunque disporre di un indirizzo di riferimento nel prendere decisioni, e ancora, disporre di una guida dell'**efficacia delle prestazioni** per una data problematica clinica. In quest'ultima accezione significa porre le basi razionali per un'obiettiva valutazione dei costi e dei benefici delle singole prestazioni che sia riferita alla cura del paziente e non al semplice risparmio, come da tante parti si viene sollecitati a fare da chi ha formazione mentale prettamente burocratica volta all'organizzazione del lavoro senza curarsi delle caratteristiche del lavoro stesso. Non a caso sentiamo sempre più spesso parlare di linee guida nelle nostre aziende sanitarie a livello amministrativo.

Ma a questo proposito occorre essere particolarmente attenti a *non equivocare* il significato e quindi il metodo di costruzione delle linee guida. Cosa sia una linea guida l'abbiamo riferito sopra, e una linea guida deve essere prodotta attraverso un processo metodologico sistematico. Anche se viene chiamata linea guida, una serie di indicazioni prodotte in un ufficio da funzionari non è una linea guida. Il metodo di costruzione di una linea guida e le sue caratteristiche si devono basare su un *processo metodologico* che è ben codificato ed accettato dalla comunità scientifica. *Le linee guida sono uno strumento di metodologia clinica* e sul rigore metodologico fondano la loro affidabilità. Qualsiasi altro modo di produrre indicazioni o consigli non è una linea guida: a questo proposito conviene anche riferire che la linea guida è ben diversa, sia nella costruzione che nell'uso, da altri strumenti metodologici comunemente impiegati. E' diversa dal protocollo - *schema predefinito di comportamento diagnostico-terapeutico* - che trova applicazione in ambiti peculiari e predefiniti, come ad esempio in un reparto o per uno studio clinico, ed è anche tutt'altra cosa rispetto ad uno standard: *entità di riferimento dei livelli quantitativi di soglia minimi e massimi dell'assistenza sanitaria*.

Poichè come abbiamo ribadito sopra nella elaborazione delle linee guida il metodo utilizzato è certamente il fattore caratterizzante, conviene evidenziarne le caratteristiche.

1.2. Metodologia della linea guida

Esistono ormai da tempo in molte nazioni i documenti ufficiali finalizzati a fornire i criteri metodologici per l'elaborazione e la diffusione delle linee guida [1-7]. In Italia stiamo muovendo i primi passi, ma sono passi da gigante [8,9]. Vale sicuramente l'occasione di richiamare il *documento* prodotto dalla commissione FISM riguardante la metodologia raccomandata per produrre e diffondere le linee guida [10], che nel 1998 viene pubblicato a puntate su AURONews.

Nella costruzione della presente linea guida abbiamo seguito i criteri raccomandati nel documento citato, peraltro già utilizzati per l'elaborazione delle linee guida per la calcolosi urinaria, e specificamente è stato seguito il seguente percorso metodologico:

1. Identificazione dell'argomento
2. Identificazione degli utenti, che per la diagnostica del carcinoma prostatico sono principalmente: urologi, radioterapisti, oncologi, e medici di medicina generale.
3. Identificazione di una commissione di esperti con il compito di analizzare l'evidenza scientifica esistente in letteratura sui singoli argomenti.
4. Revisione della letteratura e definizione dello stato dell'arte.
5. Stesura di una prima bozza in cui sono sottolineati i dati acquisiti e soprattutto i punti controversi.
6. Compilazione di un questionario da inviare a tutti i potenziali utilizzatori della linea guida, per conoscere l'atteggiamento corrente tenuto da essi nei confronti della patologia.
7. Valutazione dei risultati del questionario ed identificazione dei punti da discutere.
8. Convocazione di una Consensus Conference in cui vengono discussi i punti controversi, ma anche i dati acquisiti nell'ambito della realtà del nostro sistema sanitario.
9. Stesura del testo definitivo.
10. Pubblicazione, diffusione ed applicazione delle linee guida.

Come si è potuto notare dal frontespizio di questa linea guida, la linea guida ha una data. E' intuitivo che ciò che oggi è stato prodotto con metodologia sistematica è destinato ad evolvere nel tempo e quindi deve essere aggiornato. Non solo ma una linea guida ha dignità di esistere se viene *diffusa ed applicata* e proprio dalla sua applicazione deve essere rilevata l'affidabilità di una linea guida. Quindi deve essere operato un *controllo della sua qualità*, ovvero un controllo di quanto una specifica linea guida sia in grado di influire sulle decisioni cliniche. In ogni caso la costruzione di una linea guida è un processo continuo mai finito, su cui l'organizzazione che l'ha prodotta deve avere un' irrinunciabile attenzione finchè nell'utenza non ne scemi la necessità.

Le raccomandazioni esplicitate in una linea guida, risultato finale del processo metodologico costruttivo della medesima, non hanno tutte lo stesso valore, bensì sono caratterizzate da gradi diversi di **forza**: *la forza di una raccomandazione* deriva direttamente dalla sua **fondatezza**, cioè dalla consistenza scientifica su cui essa si basa.

Pertanto forza e conseguentemente fondatezza delle raccomandazioni rappresentano le caratteristiche qualificanti di una linea guida. *Fondatezza* significa *consistenza* con la letteratura scientifica. E' evidente che ben diversa è l'evidenza prodotta da uno studio scientifico controllato prospettico randomizzato con adeguato disegno ed analisi dei risultati rispetto ad uno studio non controllato. Se una raccomandazione si basa su evidenze prodotte con metodologia incontrovertibile avrà dunque una forza molto maggiore che se si basa soltanto su studi non controllati o addirittura su opinioni di esperti.

Il lavoro enorme che grava sulla commissione che si deve occupare della costruzione di una linea guida è proprio quello di analizzare la letteratura in modo da evincere e quindi distinguere le evidenze metodologicamente incontrovertibili dalla materia dubbia, che richiede ulteriori

approfondimenti e discussioni e che comunque non può avere la dignità di una raccomandazione. Ed è ciò che in questo lavoro è stato fatto.

1.3. Guida al testo

Le raccomandazioni, l'essenza della linea guida, come sopra sottolineato, sono raccolte sinteticamente nel capitolo **3. Indicazioni**. Alcune raccomandazioni sono riassunte nel capitolo **4. Algoritmi** con i quali si è voluto evidenziare, per gli argomenti in cui ciò fosse possibile, un'itinerario di comportamento clinico graficamente sintetico, non certamente esaustivo ma sicuramente pratico da consultare per cogliere un'indicazione d'insieme.

Le raccomandazioni espresse nei capitoli **3** e **4** sono il frutto di un lavoro di meta analisi della letteratura, descritta nel capitolo **2. Stato dell'Arte**, pesata dal parere clinico-scientifico degli esperti e confrontata con i risultati dei questionari inviati a tutti gli urologi ed a numerosi radioterapisti ed oncologi, nonché con i dati della Consensus Conference. Nello "stato dell'arte" è da ricercare la *fondatezza* della linea guida, dimodochè anche un non esperto possa trovare le *basi interpretative* dell'argomento ed il *razionale* delle scelte cliniche fondate sulla letteratura corrente più probante, elencata consecutivamente in ordine di citazione nel capitolo **5. Bibliografia**. Nel capitolo **6. Appendici** sono elencate le domande proposte e le risposte ottenute sia con il *questionario* postale che con il dibattito interattivo della *Consensus Conference*.

Occorre da ultimo sottolineare un punto importantissimo riguardante le **raccomandazioni** espresse in questa linea guida. Come sopra accennato le raccomandazioni hanno **forza** diversa a seconda dell'evidenza scientifica in primis e del consenso degli specialisti in secundis: pertanto nelle indicazioni si è cercato di esplicitare il più possibile la forza delle raccomandazioni. Nel testo sarà quindi cura del lettore evincere tale forza, che è deducibile appunto dal contesto descrittivo. Che cosa si *deve* fare distinguendolo da che cosa si *può* fare sarà quindi lasciato al clinico che nel compulsare il testo non ha un ruolo passivo di mera assunzione delle raccomandazioni (se così fosse si poteva riassumere tutto il lavoro della linea guida negli algoritmi) bensì di attiva responsabilità decisionale nell'applicare le raccomandazioni. La scelta di usare quando sarà possibile le raccomandazioni più forti, lasciando le raccomandazioni con meno forza a circostanze particolari, deve essere un processo critico basato sulla valutazione di tutte le evidenze all'uopo fornite con il testo. In ogni caso sarà compito del clinico assumersi la responsabilità di preferire raccomandazioni deboli quando raccomandazioni forti sono possibili.

In conclusione si è voluto fornire con il testo così articolato una linea guida dinamica di riferimento alla pratica clinica applicabile nella quasi totalità delle circostanze che si presentano quotidianamente: sono semplicemente un supporto tecnico alle scelte cliniche che ha la presunzione di far risparmiare tempo e fatica ma soprattutto di ottimizzare il percorso diagnostico del carcinoma prostatico.

FORMATO DEI RICHIAMI NEL TESTO

In parentesi quadra [] sono riportate le voci bibliografiche citate in ordine di comparizione. Es: [491]. Più voci per un medesimo punto sono raggruppate nella medesima parentesi. Es: [563,569]. Se i numeri di riferimento sono uniti da un trattino, es [444-488] significa che vengono citate tutte le voci comprese tra i due numeri.

In parentesi (.....) sono richiamate le **Tabelle** contrassegnate con il medesimo numero del capitolo cui si riferiscono. Se ricorrono più tavole nel medesimo capitolo queste sono citate successivamente con il numero del capitolo cui viene aggiunto il numero d'ordine preceduto da un -. Es: **(Tabella 2.1.-2)**

I rimandi ad altro capitolo o paragrafo o capoverso vengono citati in corsivo fra parentesi tonda. Es: *(VEDI 3.5.1.)*

Nel testo con l'abbreviazione CaP si intende l'adenocarcinoma della prostata.

2. STATO DELL'ARTE

2.1. Antigene Prostatico Specifico (PSA)

2.1.1. GENETICA E BIOCHIMICA (Tab. 2.1.-1 e 2.1.-2)

Tabella 2.1.-1 - Genetica e nomenclatura

Gene	Proteina	Dizione corrente	Distribuzione
hK1	hK1	callicreina pancreatica, salivare, renale	prostata, pancreas, rene, ghiandole salivari
hK2	hK2	callicreina-1 ghiandolare	prostata
hK3	hK3	PSA	prostata, ghiandole parauretrali, ghiandole sudoripare apocrine, tumori della mammella e dell'endometrio

Il PSA venne così nominato per la prima volta nel 1979 [11], ma alcune caratteristiche della molecola erano già state descritte nel 1971 [12]. Del tutto recentemente è stata puntualizzata la nomenclatura ed è stato messo ordine nella genetica [13]. Il PSA è codificato dal gene denominato hK3, che è un membro della famiglia delle callicreine che comprende anche i geni hK1 e hK2, tutti localizzati nella regione q13.2 - q13.3 del cromosoma 19. Le callicreine sono delle proteasi che esercitano la loro azione su polipeptidi inattivi, rendendoli molecole biologicamente attive. Il PSA è prodotto esclusivamente nel maschio dalle cellule dell'epitelio colonnare, dalle cellule prostatiche e dalle ghiandole periuretrali. Queste ultime non contribuiscono significativamente alla quota sierica, ma sono, probabilmente, la fonte maggiore per la quota di PSA urinario. Il PSA viene secreto come pre-pro-PSA e subisce varie modificazioni prima di raggiungere la forma "matura" costituita da una glicoproteina a singola catena di peso molecolare 34 kD. Nel pre-pro-PSA 17 residui formano la pre-regione e costituiscono il peptide di segnale. Il peptide di segnale è la parte di molecola con funzioni di "orientazione", nel senso che orienta la molecola ad attraversare la membrana del reticolo endoplasmatico (RE). All'interno del RE il pre-peptide viene rimosso e il residuo pro-PSA è trasportato dentro le vescicole della membrana basale, da dove, successivamente, è secreto nei lumi dei dotti prostatici. All'interno dei dotti avviene la rimozione del pro-peptide, costituito

da 7 peptidi e il PSA diviene molecola enzimaticamente attiva; le proteasi responsabili dell'attivazione non sono state ancora individuate. Il ruolo biologico principale del PSA è l'attività enzimatica che esercita su seminogelina 1^a e 2^a e fibronectina che sono le proteine coinvolte nella formazione del gel spermatico; il risultato finale della attività enzimatica del PSA si esplica, quindi, sulla mobilità degli spermatozoi. Analogie di attività tra il PSA e l'insulin-like growth factor hanno suggerito l'ipotesi che esso possa essere implicato nella modulazione dell'attività di proliferazione neoplastica [14]; altre evidenze suggeriscono invece che il PSA svolga un ruolo nella fertilità [15]: queste ultime ipotesi rimangono ancora da verificare.

Tabella 2.1.-2 - Forme molecolari di PSA e loro caratteristiche biochimiche

Forme	Attività enzimatica	Presenza in	
		sangue	liquido seminale
Pre-pro PSA	no	no	no
Pre-PSA	no	possibile	possibile
PSA attivo	si	no	si*
PSA inattivo	no	si	si*
PSA coniugato	no	si	trascurabile

* non distinguibile la forma attiva da quella inattiva con i comuni metodi immunometrici

2.1.2. FORME MOLECOLARI DEL PSA (Tab. 2.1.-3)

Quando, per "perdita" fisiologica o per anomalità dell'architettura ghiandolare il PSA entra in circolo, la quota enzimaticamente attiva si lega immediatamente a inibitori delle proteasi, quali antichimotripsina (ACT) e α 2-macroglobulina (MG) e, in quota trascurabile, all'inibitore dell'inter- α -tripsina e all'inibitore della α -1-proteasi. Il PSA legato alla ACT viene rimosso dal circolo sanguigno dal fegato, perché ha un marcato tropismo per i recettori della serpina [16], mentre la quota legata alla α 2MG viene rimossa dalle cellule del reticolo uroendoteliale, dove sono ubicati i recettori per l' α -macroglobulina [17]. Nel liquido seminale, la quota di PSA libero, cioè non coniugata ad inibitori delle proteasi, è del 95%, di cui circa il 70% è enzimaticamente attiva; la forma legata rappresenta meno del 5% [18]. La quota inattiva, che ha un peso molecolare di approssimativamente 30 kD è filtrata molto velocemente dal rene. Nel sangue il rapporto è praticamente invertito, poiché, in condizioni normali, il PSA è prevalentemente in forma legata. La forma libera è costituita da PSA enzimaticamente non attivo a causa di un processo di inattivazione consistente in una digestione interna della molecola, ed è incapace di formare complessi con gli inibitori delle proteasi. Tale processo avviene, probabilmente, prima del rilascio in circolo, perché ACT e MG sono presenti nel sangue a concentrazioni superiori, 105 - 106 volte, rispetto al PSA. Le varie forme di PSA presenti in circolo rappresentano quindi un equilibrio tra PSA che sfugge dalla prostata, formazione di complessi con gli inibitori enzimatici e continua rimozione dal circolo delle varie forme.

Tabella 2.1.-3 - Forme molecolari presenti nei liquidi biologici e possibilità di dosaggio con metodi immunometrici.

a) Forma libera

	Liquido seminale (%)	Sangue (%)	Dosabile immunometricamente
% del PSA immunoreattivo totale	95	10-30	
di cui			
enzima attivo	70	0	no
enzima inattivo	30	100	si

b) Forma coniugata

	Liquido seminale (%)	Sangue (%)	Dosabile immunometricamente
% del PSA immunoreattivo totale	5	70-90	
di cui			
coniugato con ACT	no	si	si
coniugato con MG	no	si	no
coniugato con PCI	si	no	no

2.1.3. FORME MOLECOLARI DOSABILI

Quando il PSA si lega all'ACT tre dei cinque epitopi antigenici (convenzionalmente identificabili con le prime lettere dell'alfabeto) rimangono liberi (epitopi A - B - C). L'epitopo D perde parte della sua immunoreattività a seguito di cambi conformazionali che intervengono durante il legame. L'epitopo E è modificato stericamente dalla formazione del complesso PSA-ACT; la modificazione dell'epitopo E costituisce la base della possibilità di dosaggio della forma libera. La quota di PSA legato alla MG è non dosabile, perché la massa della MG è 20 volte superiore a quella del PSA e, quindi, avvolge tutta la molecola del PSA, rendendola non accessibile agli anticorpi murini usati abitualmente nei dosaggi immunometrici.

Quindi, delle tre principali forme di PSA riportate da Stenman e collaboratori [19], vale a dire PSA libero, PSA-ACT e PSA-MG, solo le prime due sono dosabili con i comuni metodi di laboratorio. Queste due forme rappresentano quello che viene denominato PSA totale, anche se, in verità, nel siero ci sono anche tracce di PSA legato a inibitori dell'intertripsina e dell'a1-proteasi che non sono quantizzabili. Un quesito rimane al momento ancora irrisolto, vale a dire

“il PSA totale dosabile è la somma della quota libera e di quella legata alla ACT?”. Potrebbe essere così [19], per quanto la somma potrebbe eccedere la quota del PSA totale [13].

2.1.4. SIGNIFICATO DELLA DETERMINAZIONE

CONTEMPORANEA DI PSA LIBERO E TOTALE (Tab. 2.1.-4)

Tabella 2.1.-4 - Razionale del dosaggio del PSA libero

Impiego	- diagnosi differenziale tra ipertrofia benigna e cancro
Modalità	- dosaggio contemporaneo e sullo stesso campione di PSA libero e totale - calcolo del rapporto tra le due forme - la determinazione della sola forma libera non è di alcuna utilità diagnostica
Utilità	- dimostrata nella fascia di valori di PSA totale fra 3 e 30 nG/mL - per valori < 3 e > 30 nG/mL l'uso della PSA <i>ratio</i> deve essere limitato a studi clinici
Cut off	- la scelta del cutoff della PSA <i>ratio</i> è legata a vari fattori: a) metodo usato b) popolazione di controllo c) obiettivo clinico - i cutoff ottenuti nei vari laboratori non sono interscambiabili - i cutoff da noi usati per il rapporto PSA libero/totale, con il sistema Hybritech, sono 10% e 18%. Al di sotto del 10% la sensibilità clinica per CaP è del 54%, la specificità e l'efficacia diagnostica sono del 90%, al di sopra del 18% la sensibilità per ipertrofia è del 79%, la specificità è dell'83% e l'efficacia diagnostica dell'81%.

La scoperta che il PSA esiste in forme molecolari differenti e la messa a punto di dosaggi differenziati per le varie forme ha portato a implicazioni cliniche importanti.

Quando era disponibile il dosaggio del solo PSA totale era difficile fare diagnosi differenziale di cancro rispetto all'ipertrofia prostatica benigna (IPB). È noto infatti che approssimativamente il 25% dei maschi con IPB hanno dei valori superiori ai 4 nG/mL che è considerato, in genere, il limite superiore di normalità [20, 21]. È anche noto che il 38 - 48% dei tumori organo-confinati hanno valori di PSA totale entro il limite sopra riportato [22, 23]. Altre patologie benigne, quali la ritenzione urinaria acuta [24], le prostatiti batteriche [25], l'infarto prostatico [26] possono concorrere a innalzare aspecificamente il valore del marcatore. Si è sempre affermato che il PSA totale è un marcatore tessuto specifico, non specifico di malattia. Ora si sa che questo è parzialmente vero. Infatti è noto che le cellule dell'epitelio normale e ipertrofico producono più PSA del tessuto canceroso [27], e anche l'RNA messaggero è espresso a più alti livelli nel tessuto benigno che nel maligno [28]. L'aumento dei valori ematici nei pazienti con neoplasia prostatica sembra dovuto più ad alterazioni dell'architettura ghiandolare che ad aumentata sintesi. Indipendentemente dalle possibili spiegazioni biologiche, il dosaggio del PSA totale è,

comunque, “cieco” nella fascia di valori compresi tra 3 e 10 nG/mL, e relativamente poco accurato fino a circa 30 nG/mL. In questa fascia di valori di PSA totale (da 3 a 30 nG/mL), il dosaggio contemporaneo del PSA totale e libero si è dimostrato capace di migliorare la specificità diagnostica del marcatore [29, 30]. La concentrazione di PSA-ACT è infatti più alta nei pazienti con cancro che in quelli con IPB e nei soggetti normali [31]. La ragione di tali differenze sembra dovuta al fatto che le cellule cancerose sarebbero in grado di produrre più ACT delle cellule normali e iperplastiche. Questo si tradurrebbe in uno spostamento del rapporto verso valori di libero/totale inferiori nel cancro rispetto alla IPB, con un aumento della specificità.

2.1.5. PROBLEMI LEGATI ALLE METODICHE DI DOSAGGIO DEL PSA (Tab. 2.1.-5)

Tabella 2.1.-5 - Possibili cause di variabilità del PSA non legata alla patologia prostatica

Cause cliniche	<ul style="list-style-type: none"> - posizione supina prolungata (allettamento del soggetto per più di 24 ore) - cause iatrogene
Cause pre-analitiche	<ul style="list-style-type: none"> - conservazione del campione
Cause analitiche	<ul style="list-style-type: none"> - standard con concentrazioni variabili di forma libera e legata - mancanza di uno standard internazionale di riferimento - tipo (mono o policlonali) e specificità degli anticorpi usati - tipo di marcatura dello/degli anticorpo/i usato/i - cinetica di dosaggio - altre cause ancora solo parzialmente conosciute (immunocomplessi circolanti legati al PSA, forme immunoreattive diverse, ecc...)

2.1.5.1. Problemi pre-analitici e analitici.

Il valore di PSA misurato in un campione di siero dipende dall'eventuale presenza di patologia prostatica, ma è anche sottoposto ad altre cause di variabilità. Queste possono essere dovute a ragioni cliniche, pre-analitiche o analitiche. Fra le cause cliniche, alcune sono legate alla condizione fisica del paziente: è noto, ad esempio, che l'allettamento produce una diminuzione dei tassi circolanti di PSA; al contrario, alcune manovre diagnostico-terapeutiche, quali il cateterismo vescicale e la biopsia possono provocarne un aumento. Altri fattori di variabilità possono essere legati alla fase preanalitica in senso stretto (per esempio le modalità di conservazione del campione, etc.), altri infine a quella analitica. È noto infatti che esiste una certa variabilità analitica nel dosaggio del PSA sia usando metodi diversi, sia ripetendo l'analisi con lo stesso metodo in tempi diversi. Per quanto riguarda la fase analitica è risaputo che la presenza nei sistemi di dosaggio di anticorpi mono o policlonali, porta a risultati diversi, perché

diversa è la specificità che risulta, in genere, superiore per gli anticorpi monoclonali. Altra causa di variabilità analitica è rappresentata dal tipo di standard usato e dal rapporto in esso presente tra forme libere e coniugate. Inoltre l'anticorpo può essere marcato con un enzima o con una molecola capace di emettere segnali diversi (radioattivi, fluorescenti o luminescenti). Il marcatore costituisce una ulteriore potenziale fonte di variabilità. Anche la durata dell'incubazione diventa un fattore critico nella standardizzazione del metodo, perché la cinetica di reazione può essere sensibilmente diversa a seconda della tecnologia utilizzata per immobilizzare l'anticorpo: ad esempio l'uso di microsferi di diametro diverso porta a tempi completamente diversi per il raggiungimento dell'equilibrio di reazione. Infine, esistono altre potenziali cause di variabilità a tutt'oggi poco note (anticorpi eterofili, molecole cross-reagenti tipo hK1 e hK2, immunocomplessi circolanti leanti il PSA, etc.).

2.1.5.2. Problemi di standardizzazione.

Il problema della variabilità fra i risultati ottenuti con metodi diversi ha trovato un razionale quando vennero identificate le diverse forme biologiche di PSA. Le diverse forme hanno infatti una diversa distribuzione degli epitopi che influenzano la specificità del riconoscimento anticorpale. Alcuni anticorpi sono in grado di riconoscere più siti antigenici contemporaneamente, altri un solo epitopo: nel primo caso si parla di reazione non equimolare, nel secondo di reazione equimolare. Per ottenere una accettabile standardizzazione di risultati, alcuni Autori hanno proposto che vengano usati solo metodi equimolari, altri che lo standard usato sia il più simile possibile al materiale cercato nel campione, secondo quello che è uno dei principi fondamentali dell'immunometria. La proposta più affidabile è ritenuta quella della Sottocommissione del National Committee for Clinical Laboratory Standardization (NCCLS) che propone la preparazione e la miscelazione di due standard separati, chimicamente puri, stabili e calibrati con tecniche chimico-fisiche oggettive. La miscela proposta è di 90:10 PSA-ACT:PSA libero, che pur non coprendo tutto l'intervallo di distribuzione dei rapporti di PSA libero/totale trovati nei campioni clinici, sembra non sovrastimare né sottostimare significativamente i diversi campioni clinici. La 2^a Conferenza Internazionale sulla standardizzazione del PSA che si è tenuta a Stanford nel settembre 1994 ha raccomandato ai vari produttori di calibrare i propri prodotti verso questo standard. Va tuttavia ricordato che tale raccomandazione è stata recepita solo da un numero limitato di aziende.

2.1.5.3. Controllo di qualità.

Il controllo di qualità è considerato un fattore essenziale per certificare l'affidabilità del dato di laboratorio. Il controllo di qualità può essere eseguito sia all'interno del laboratorio sia tra laboratori diversi. In quest'ultimo caso viene gestito da un Centro di Coordinamento che, confrontando i risultati provenienti da vari laboratori, dà una valutazione sull'attendibilità del singolo risultato in termini statistici, quali deviazione standard, coefficiente di variazione, etc. Il Clinico deve poter aver accesso ai dati del controllo di qualità del laboratorio dal quale provengono i referti che utilizza routinariamente.

2.1.5.4. Effetto gancio (Tab. 2.1.-6).

Tabella 2.1.-6 - Effetto "gancio":

strategia consigliata per minimizzare il rischio di risultati aberranti.
a) fornire sempre al laboratorio notizie cliniche utili alla valutazione della plausibilità clinica del dato
b) se un risultato è incongruente con la situazione clinica ridosare il campione dopo diluizione

Con il termine di "effetto gancio" si indica un fenomeno paradossale, per cui livelli molto alti di antigene sono misurati come falsamente bassi dai metodi immunometrici denominati "a sandwich". Quando si procede a diluizioni seriate del campione si ottengono valori crescenti in concentrazioni fino a raggiungere un valore riproducibile e costante. È come se, con il siero indiluito, il sistema di rilevazione fosse "cieco". L'effetto gancio non riguarda tutti gli analiti, ma solo quelli per i quali è possibile trovare in alcune situazioni valori molto alti, quali i marcatori tumorali. Nonostante sia un fenomeno noto da molto tempo le cause non sono ancora completamente chiarite: si ipotizza un effetto prozona, una rimozione incompleta dell'antigene non legato o una presenza di anticorpi con più classi o ordini di siti leganti. Quale sia la causa, occorre comunque, che il Clinico segnali il dato incongruente e il Laboratorio proceda al test di diluizione per quel campione. Per evitare il problema dell'effetto gancio si suggerisce la strategia schematizzata in tabella.

2.1.5.5. Dose minima misurabile (Tab. 2.1.-7).

Ogni metodo di laboratorio non riesce a rilevare concentrazioni di analita in esame più basse di un certo valore. Questo valore-soglia di misurabilità è legato sia alle caratteristiche della sostanza in esame sia al metodo stesso ed esprime la sensibilità analitica del sistema in uso. La minima dose misurabile ha avuto varie definizioni basate su formulazioni matematiche differenti, ma tutte legate alla variazione del segnale al punto 0 di concentrazione. Tale approccio è puramente statistico e non ha rispondenza clinica. La necessità di identificare un valore minimo clinicamente significativo ha portato ad altre definizioni, ma a tutt'oggi non è stato trovato un accordo. È opportuno tener presente che la scelta del valore minimo biologicamente significativo è fondamentale per identificare una precoce ripresa di malattia dopo prostatectomia radicale. Poiché è molto complesso per il laboratorio arrivare a una corretta individuazione di questo valore, è tuttavia opportuno che il clinico valuti se tale anticipo diagnostico si traduce effettivamente in un intervento terapeutico.

Tabella 2.1.-7

Alcune definizioni della minima concentrazione di analita misurabile	
1.	<i>Determination limit</i> (Currie)

La più piccola quantità di analita che può essere misurata con uno specifico livello di precisione

2. *Biological detection limit* (Vessella)

Corrisponde al precedente addizionato di due deviazioni standard della precisione calcolata misurando in dosaggi diversi sieri umani con valori vicini al determination limit

3. *Functional sensitivity* (Klee)

Corrisponde alla minima concentrazione di PSA che in una serie di sieri umani conserva un coefficiente di variazione <20% tra saggi diversi

4. *Residual cancer detection* (Stamey)

Viene calcolato tenendo conto della necessità di distinguere il segnale PSA dal segnale di fondo del metodo in pazienti prostatectomizzati

2.1.5.6. Metodi ultrasensibili.

Vengono così definiti metodi che utilizzano gli stessi reagenti dei metodi convenzionali, ma che, con opportune modifiche dell'architettura di dosaggio (volume di lavoro, tempi e temperatura di incubazione), sono in grado di lavorare in modo ottimale a concentrazioni molto basse di antigene. Usando metodi ultrasensibili si può avere un anticipo diagnostico notevole nel monitoraggio del paziente prostatectomizzato, che però è utile solo se induce decisioni diagnostiche e terapeutiche tali da fornire un guadagno in termini di probabilità di sopravvivenza e/o di qualità di vita per il paziente.

2.1.6. UTILIZZO DEL PSA

2.1.6.1. PSA totale ed età

Alcuni Autori segnalano che i valori di PSA aumentano con l'età secondo un'equazione lineare che prevede un aumento del 25% ogni 10 anni [32]. Su questa base è stata suggerita l'opportunità di usare differenti cutoff a seconda dell'età [33]. Altri Autori sottolineano come, quando si tiene conto del volume della ghiandola e si escludono i soggetti con ghiandole più voluminose (oltre i 50 G), non ci sia più alcuna associazione significativa tra l'età e il livello di PSA totale [34]. Infatti, anche se esistono le premesse teoriche a favore dell'esistenza di un'associazione significativa tra PSA totale ed età, il problema del concomitante incremento delle dimensioni della ghiandola, della variabilità interindividuale del rapporto stroma/epitelio e della variabile presenza di patologia prostatica non tumorale rendono ancora controverso il problema del cutoff del PSA totale differenziato per età.

2.1.6.2. PSA e diagnosi

L'importanza del PSA nella diagnostica del carcinoma prostatico (CaP) è universalmente condivisa.

Per quanto riguarda la distribuzione dei livelli sierici del PSA in una popolazione sottoposta a screening, è risultato che l'85 - 90% dei soggetti oltre i 50 anni aveva un livello di PSA inferiore a 4 nG/mL; l'8 - 12% compreso tra 4.1 e 10 nG/mL e il 3% superiori a 10 nG/mL [35].

È stato valutato il valore di PSA in soggetti con età inferiore a 50 anni e con prostatite. È stato riscontrato un aumento del PSA a livelli superiore a 4 nG/mL nel 71% dei casi di prostatite acuta, nel 15% di prostatite batterica cronica, nel 6% di prostatite abatterica cronica [36].

Il valore del PSA ha limitata abilità nel distinguere soggetti con IPB da soggetti con CaP organo confinato [37]. Utilizzando come cutoff 3 nG/mL, la sensibilità è risultata essere di 89.6%, la specificità dell'80.7% con solo il 19.3% di falsi negativi [38].

È stato dimostrato un incremento esponenziale della concentrazione del PSA in soggetti con CaP da 5 a 10 anni prima che avvenisse la diagnosi [39].

Nell'esperienza di Brawer, solo il 2% dei pazienti con CaP diagnosticato mediante agobiopsia seriata presentava valori di PSA inferiori a 5 nG/mL. Il 28.5 - 37% dei pazienti con valori di PSA superiori a 4 nG/mL avrebbero un CaP non palpabile [40, 41].

In soggetti con PSA inferiore a 4 nG/mL è stato diagnosticato un CaP con esplorazione rettale (ER) nel 17.8 - 28.8% dei casi. In uno studio su volontari asintomatici è stato riportato che soggetti con PSA superiore a 10 nG/mL hanno il 63% di probabilità di avere un CaP; nei soggetti con PSA fra 4 e 10 la probabilità di un CaP è del 23% [40].

I livelli sierici del PSA sono normali (inferiori a 4 nG/mL) nel 38 - 48% dei pazienti affetti da neoplasia maligna senza diffusione extraprostata. D'altra parte valori normali di PSA si possono associare a tumori in fase metastatica ossea in percentuali variabili (0.5%, 1.8%, 2%) [42, 43].

Numerosi studi hanno dimostrato valori elevati di PSA nel 21 - 47% di soggetti con IPB [20, 22, 44].

Lange, su 357 pazienti con diagnosi confermata di IPB, evidenziò che il 3% dei soggetti avevano un PSA oltre i 10 nG/mL e l'1% aveva il PSA oltre i 20 nG/mL [45].

Il PSA può modificarsi dopo semplice esplorazione rettale; ancor più dopo biopsia prostatica. Ne risulta come non sia conveniente dosarlo prima di 30 giorni dopo manipolazioni sulla ghiandola prostatica.

Pazienti trattati per presunta IPB hanno presentato valori elevati di PSA nella maggioranza dei casi in cui è stato riscontrato un CaP incidentale o una Neoplasia Prostatica Intraepiteliale (PIN).

Benson introdusse nel 1992 il concetto di "PSA Density" (PSAD) [che si ottiene dividendo il valore del PSA per il volume (in G) della prostata, determinato con l'ecografia prostatica transrettale], che potrebbe essere il solo parametro discriminante fra IPB e CaP, specialmente se il PSA si trova tra 2 e 10 nG/mL [46].

Valori superiori a 0.15 inducono a sospettare la presenza di tumore, e sarebbe quindi indicato eseguire biopsie prostatiche immediate anche in assenza di obiettività clinica.

In una recente indagine è stato riscontrato un CaP nel 34% dei soggetti con valori di PSA tra 4 e 10 nG/mL; il valore medio del PSA era di 7 nG/mL nei pazienti con CaP; di 6.2 in quelli che non presentavano un CaP. Il valore medio della PSAD era invece di 0.297 nei CaP, di 0.188 nei non CaP [47].

È stato dimostrato che utilizzando un cutoff di 0.2 per la PSAD si ha un'alta sensibilità (82.1%), alta specificità (85.96%), e un accettabile valore predittivo positivo (74.2%) [48].

Veneziano trovò una PSAD di 1.73 nei pazienti con CaP, dello 0.99 nei pazienti con prostatite o IPB e dello 0.09 nei controlli normali [49].

La PSAD della zona di transizione è molto più accurata nel predire un cancro rispetto alla PSAD dell'intera prostata per soggetti con PSA fra 4 e 10 nG/mL. Utilizzando come cutoff un valore di 0.35 per la PSAD della zona di transizione, la specificità e la sensibilità sono risultate rispettivamente del 90 e del 93.7% [50].

La "PSA Velocity" (PSAV) è definita come l'aumento che si registra nella concentrazione di PSA totale in un soggetto nell'arco di un certo numero di anni e si esprime in nG/mL/anno. Si calcola sottraendo al valore del PSA dell'ultima determinazione quello della precedente e dividendo il valore ottenuto per il numero di anni intercorsi tra le 2 determinazioni.

Viene considerato patologico un incremento progressivo del PSA superiore a 0.75 nG/mL all'anno. Per altri, sarebbe patologico un incremento del PSA pari o superiore al 20% all'anno.

È evidente che diversi problemi esistono riguardo al concetto di PSAV, che ne limitano sensibilmente l'utilità, per quanto riguarda sia le variazioni biologiche, la variabilità dei risultati nei diversi laboratori che può raggiungere il 20% e infine la mancanza di accordo sull'intervallo di tempo in cui il PSA va ripetuto [51, 52].

Un valore predittivo potrebbe essere attribuito solo a numerosi dosaggi eseguiti nello stesso soggetto, in uno studio longitudinale.

Per una migliore accuratezza diagnostica, per valori di PSA totale compresi nella cosiddetta "zona grigia" [53], è stato di recente introdotto il dosaggio del PSA libero e del rapporto tra PSA libero e totale: il primo è presente in percentuale più alta in soggetti senza CaP, mentre in pazienti con CaP il rapporto PSA libero/totale è ridotto [31, 54-56]. La percentuale di PSA libero è risultata più bassa in pazienti con CaP (media 8.6% in piccole prostate e 13.6% in prostate voluminose) che in pazienti con IPB (20.3%) o nei controlli (23%) [57]. È risultato così possibile eliminare il 39% di biopsie negative, mentre il 93% dei tumori potevano essere diagnosticati utilizzando il PSA libero [58-60].

È stato dimostrato che l'uso del rapporto libero/totale migliora la specificità nei programmi di screening per il CaP, in gruppi selezionati, riducendo il numero di biopsie prostatiche con effetti minimi sull'accuratezza diagnostica [29].

La percentuale di PSA libero aumenta con l'età; nei soggetti senza evidenza clinica di CaP il rapporto PSA libero/totale è fortemente correlato con l'età, mentre è modestamente correlato con il PSA totale [61].

È stato suggerito che il cutoff è diverso a seconda che si considerino prostate di peso superiore a 40 G o inferiore a 40 G: in quest'ultimo caso il cutoff tende a innalzarsi. La presenza di un processo infiammatorio non influenzerebbe il rapporto PSA libero/totale [62].

Risulta pertanto evidente come l'interpretazione del risultato relativo al dosaggio del PSA libero e totale sia connesso, al pari di quanto avviene per la misurazione della PSAD, all'esecuzione dell'ecografia transrettale.

2.1.6.3. PSA e stadiazione

Prima dell'introduzione del dosaggio del PSA, il 37-50% dei pazienti al tempo della prostatectomia radicale avevano una neoplasia organo confinata; attualmente, tale percentuale è salita al 56 - 71% [63-68].

Il 43% dei pazienti con CaP organo-confinato ha un valore di PSA entro i limiti della norma (fino a 4.0 nG/mL) [43].

È stata suggerita una correlazione diretta tra valori elevati di PSA e stadio patologico avanzato: valori di PSA oltre i 20 nG/mL sarebbero sospetti per una malattia extra prostatica [69, 70].

Elevati valori di PSA si associano a un'accuratezza di stadiazione fra il 55 e il 78%: tali valori non sono sufficienti a fare di questo test l'unico test utile. Partin ha evidenziato come il PSA sia il miglior singolo predittore per stabilire un coinvolgimento extracapsulare, seguita dal "Gleason score" e dalla stadiazione clinica [71].

Il valore predittivo per malattia confinata alla ghiandola, per pazienti con valori di PSA fino a 10 nG/mL, è del 53% [70].

Lo stesso Partin ha comunque dimostrato che il livello sierico di PSA non riflette sempre il volume del tumore e lo stadio patologico, in quanto un contributo imprevedibile alla produzione di PSA è dovuto alla componente ipertrofica della ghiandola. Di contro va tenuto conto anche che tumori con elevato "Gleason score" possono produrre meno PSA. Va considerato, però, che sebbene i cancro poco differenziati producano meno PSA, questi hanno di solito un maggior volume; ciò comporta in ogni caso livelli più elevati di PSA [72].

È stato dimostrato che, per livelli di PSA superiore a 20 nG/mL, l'accuratezza globale nel predire metastasi linfonodali è dell'81%; ricordiamo che tale valore si approssima a quello calcolato per la PSAD superiore a 0.6, che è dell'84% [73].

Al contrario, altri Autori hanno dimostrato che non è possibile differenziare tra CaP localizzato e localmente diffuso sulla base della sola determinazione del PSA [74].

Le conclusioni di un recente studio confermano che sia il PSA che la PSAD non distinguono sufficientemente i pazienti con malattia organo confinata da quelli con estensione extracapsulare. La PSAD aumenterebbe le nostre informazioni sullo stato linfonodale: nei soggetti senza metastasi linfonodali la PSAD è inferiore a 0.6 nG/mL, mentre nei soggetti con linfonodi interessati dal tumore la PSAD è superiore a 0.71 [73].

Oesterling evidenziò che solo il 5% dei pazienti con PSA inferiore a 16 nG/mL aveva linfonodi positivi [44].

Questi dati furono confermati in un'altra casistica, in cui furono riscontrati linfonodi positivi solo nel 13% di pazienti con PSA inferiore a 10 nG/mL [23].

Gerber concluse che la grande maggioranza di pazienti con CaP e PSA inferiore a 20 nG/mL non presentava malattia diffusa ai linfonodi [75].

Simile osservazione fu confermata in un altro studio in cui fu riscontrato un interessamento linfonodale in 1 solo caso su 58, in pazienti con livelli di PSA inferiori a 20nG/mL [76].

Alla luce di queste evidenze, alcuni Autori conclusero che la linfadenectomia pelvica stadiante prima della prostatectomia radicale non è necessaria nei pazienti con PSA inferiore a 10 nG/mL e con tumori ben differenziati [77].

Per contro Blustein riscontrò, su 1632 pazienti sottoposti a linfadenectomia pelvica, la presenza di metastasi linfonodali in 255 pazienti che avevano un PSA inferiore a 20 nG/mL [78].

Questi dati sono in accordo con l'esperienza di Wolff, che riscontrò linfonodi positivi nel 23% dei pazienti con PSA inferiore a 10 nG/mL e nel 42% dei pazienti con PSA inferiore a 20 nG/mL [73].

È stata anche valutata la correlazione fra valore del PSA e metastasi ossee; in una casistica è stato rilevato che solo 1 su 306 pazienti con PSA inferiore a 20 nG/mL aveva metastasi ossee; in tale caso il valore predittivo negativo del PSA, sotto i 20 nG/mL, è stato calcolato pari al 99.7% [79].

Solo il 2% di 419 pazienti con malattia in stadio D2 aveva livelli di PSA nella norma [43].

Sembra che il rapporto PSA libero/totale non aumenti il valore predittivo di malattia extracapsulare [80].

Il rilievo invece del PSA libero e totale preoperatorio è utile nel predire il volume del tumore e potrebbe distinguere fra cancri significativi e non significativi [81].

È stato dimostrato che non c'è correlazione fra rapporto "basso" di PSA libero/totale e stadio patologico avanzato [82].

Il PSA non è sufficientemente attendibile nel determinare lo stadio clinico su base individuale, essendoci una considerevole sovrapposizione fra tutti gli studi clinici.

In conclusione, risulterebbe dai dati della Letteratura che il PSA ha un limitato valore nella definizione dello stadio nei pazienti con CaP [74, 83].

2.1.6.4. PSA e follow up

L'uso del dosaggio del PSA costituisce il modo più accurato per monitorare la risposta al trattamento del tumore, qualunque essa sia [43].

Questo test dovrebbe permettere una diagnosi più precoce dei fallimenti della terapia; inoltre l'uso di questo marcatore dovrebbe permettere un migliore raffronto delle differenti modalità di trattamento del CaP.

2.1.6.4.1. PROSTATECTOMIA RADICALE

Il PSA gioca un ruolo estremamente importante nel rilevare precocemente una ripresa di malattia dopo prostatectomia radicale [84, 23]. Nel paziente sottoposto a prostatectomia radicale non dovrebbe riscontrarsi in circolo, almeno teoricamente, alcuna traccia di PSA, essendo stato rimosso tutto il tessuto prostatico, maligno e benigno.

Concentrazioni dosabili di PSA, dopo prostatectomia radicale, possono comunque essere legate a differenti fattori, quali la persistenza di tessuto prostatico, non necessariamente neoplastico, soprattutto a livello dell'apice, la persistenza di tessuto neoplastico, la presenza di cellule neoplastiche sul letto chirurgico, quale conseguenza di un'inseminazione durante la rimozione chirurgica della ghiandola [85], lo sviluppo di localizzazioni metastatiche, peraltro già presenti al momento dell'intervento.

L'impossibilità a dosare il PSA, pur in presenza di cellule neoplastiche, può essere legata all'esiguo numero di cellule, ancora incapaci di esprimere in quel momento un PSA dosabile con le metodiche tradizionali [86]; oppure ci potrebbe essere una transitoria soppressione della produzione di PSA [87].

Mediamente entro 1 - 2 anni dopo l'intervento nel 20 - 25% dei casi si avrebbe un innalzamento del PSA e tale innalzamento sarebbe prevalentemente in rapporto con tumori a stadio più avanzato [22,44,88].

È stato trovato un rapporto diretto tra persistenza di quote dosabili di PSA ed evoluzione in senso negativo della malattia: con una valutazione del PSA tra il terzo e il sesto mese dopo l'intervento, usando il metodo Hybritech Tandem-R, Lange ha dimostrato che solo l'11% dei pazienti con valori di PSA inferiori a 0.2 nG/mL era andato incontro a una ripresa di malattia entro 6 - 50 mesi [87]. La progressione neoplastica era pressoché inevitabile nei pazienti che presentavano valori di PSA, considerati nello stesso periodo del postoperatorio, al di sopra di 0.4 nG/mL.

È stato dimostrato come vi sia progressione di malattia nei pazienti con PSA superiore a 1 nG/mL entro un periodo medio di 11 mesi [89]. L'intervallo di tempo in cui il PSA diventa dosabile dopo prostatectomia radicale è molto variabile: nell'esperienza di Fowler varia da 0 a 122 mesi [90].

Particolare importanza riveste la curva di accrescimento del PSA in caso di ripresa della malattia: con un tempo di duplicazione del PSA inferiore a 3 mesi le probabilità di avere una ripresa della malattia entro 3 anni sono del 36%, del 21% se il tempo di duplicazione è di 6 mesi, del 14 e del 15%, rispettivamente, se esso è di 12 e 18 mesi [91].

Lange osservò che nel 95% dei pazienti che presentavano un PSA dosabile l'esame istologico della ghiandola asportata evidenziava uno sconfinamento della neoplasia o un elevato "Gleason score". Di contro, lo stesso Autore ha sottolineato come il 37% dei pazienti "a rischio", sempre sulla base della valutazione anatomopatologica, presentasse un PSA non dosabile [87].

La probabilità di assistere a una progressione di malattia con PSA non dosabile è scarsa, aggirandosi intorno al 2% [92], probabilmente legata alla presenza di tumori indifferenziati [93]. Il monitoraggio con PSA dei pazienti va prolungato per molti anni in quanto la ripresa della malattia può avvenire anche a notevole distanza di tempo dall'intervento [90, 94].

La crescita del PSA, in caso di recidiva locale, sarebbe inferiore a quella che si ha in presenza di metastatizzazione a distanza: 0.43 nG/mL/mese contro 0.2 nG/mL/mese [95].

Bisogna anche considerare che, secondo Lange, il 40% dei pazienti con PSA elevato dopo l'intervento e con valutazione clinico - radiologico - endoscopica negativa presentavano una recidiva locale all'esame istologico, con biopsia alla cieca, nella zona dell'anastomosi vescicouretrale [97].

Nel tentativo di identificare una precoce ripresa della malattia, è stato suggerito l'utilizzo del tempo di dimezzamento del PSA calcolato nell'immediato periodo postoperatorio [44,94,96,97] e il tempo di dimezzamento del PSA libero [98, 99].

L'uso dell'analisi del PSA con Immulite terza generazione aumenta la sensibilità analitica a livelli inferiori a 0.002 nG/mL.

L'applicabilità clinica e le esperienze al riguardo rendono queste metodiche poco proponibili per ora.

Utilizzando una sensibilità intorno a 0.01 nG/mL, è evidente l'utilità clinica nell'identificare pazienti con cancro apparentemente organo confinato e destinati ad avere una precoce recidiva. L'efficacia di un precoce intervento con RT od ormonoterapia dopo prostatectomia radicale non è tuttavia ancora noto [100].

2.1.6.4.2. RADIOTERAPIA

I livelli sierici di PSA sono stati stimati decrescere con un'emivita di 1 mese, dopo radioterapia [101].

Il gruppo di Stanford seguì il follow up (media 61 mesi) di 183 pazienti, trattati con radioterapia (RT), con il dosaggio del PSA. In tale gruppo erano rappresentati tutti gli stadi, sebbene la maggioranza avesse una malattia clinicamente localizzata. Dopo RT, l'11% aveva valori non dosabili di PSA; il 25% aveva valori inferiori a 2.5 nG/mL; nel 65% i livelli di PSA rimasero al di sopra della soglia di normalità. Durante il primo anno dopo RT, i livelli di PSA si ridussero nell'82% dei pazienti; tuttavia, dopo tale tempo, continuarono a decrescere solo nell'8% dei pazienti. Nel 51% dei pazienti i livelli andarono aumentando dopo il 1° anno [102, 103].

Schellhammer rilevò livelli non dosabili di PSA nel 7% dei pazienti (su 212 casi esaminati), controllati per 3 anni o più dopo radioterapia [104].

In un altro studio furono valutati 143 pazienti trattati con RT: si rilevò che il 94% dei pazienti il cui valore di PSA si normalizzò entro 6 mesi hanno risposto alla terapia, contro l'8% dei pazienti con valori persistentemente elevati di PSA a 6 mesi che non hanno avuto beneficio [105].

Kabalin eseguì biopsie a sestante ecoguidate su 27 pazienti consecutivi che avevano terminato il ciclo di RT da almeno 18 mesi (media 5,2 anni). Accertò la presenza di CaP nel 93% (25/27) dei casi compresi 16 dei 18 con malattia localizzata prima della RT. In alcuni casi riscontrò anche un aumento del grado di Gleason. Anche i 4 pazienti con livelli di PSA inferiore a 2.5 nG/mL, compreso un paziente con PSA non dosabile, avevano biopsie positive, suggerendo che il PSA può sottostimare l'incidenza del tumore persistente. Per di più lo stesso Kabalin dimostrò che tutti i pazienti con PSA superiore a 10 nG/mL avevano una biopsia positiva.

Comunque, un PSA in aumento o elevato (> 1 nG/mL) dopo 1 anno o più dalla radioterapia deve essere considerato indicativo di un insuccesso della stessa [102, 106-108]. Questo in accordo anche con Zagars che ha sottolineato come solo i pazienti con un valore nadir inferiore a 1.0 nG/mL hanno un basso rischio di successivo insuccesso, almeno biochimico, del trattamento [109].

Usando il solo criterio biochimico, alcuni Autori hanno evidenziato che meno del 50% degli stadi T1 - T2 e meno del 20% dei T3 - T4 sottoposti a RT erano biochimicamente liberi da malattia a 10 anni [110].

Comunque, anche con questo rigoroso criterio, il 15 - 18% di pazienti che hanno raggiunto un valore di PSA inferiore a 1 nG/mL sviluppano poi un secondario aumento del PSA stesso [107]. Il valore iniziale del PSA può avere un valore predittivo sull'esito del trattamento.

Il rischio di insuccesso biochimico aumenta dal 6% se il PSA era inferiore a 4 nG/mL al 28% se il PSA era fra 4 e 10 nG/mL al 60% sopra i 10 nG/mL.

È stato dimostrato essere 15 nG/mL il cutoff del PSA oltre il quale meno del 20% dei pazienti possono aspettarsi una guarigione biochimica dopo RT [108, 111].

Il valore del PSA a tre mesi dopo il termine della RT ha un eccellente valore predittivo sul risultato.

Se il PSA a tre mesi è inferiore a 2 nG/mL, il rischio di una ricaduta biochimico - clinica è meno del 20% e sale al 70% se il PSA è fra 2 e 10 nG/mL e 100% oltre i 10 nG/mL [94].

In conclusione, come per quanto riguarda le variazioni del PSA dopo prostatectomia radicale, appare necessario stabilire dei criteri che consentano di associare all'andamento del PSA la situazione neoplastica dopo RT (raggiungimento della sterilità vs. persistenza di tumore biologicamente attivo). Un criterio per definire la ripresa di malattia potrebbe essere quello di valutare il nadir del PSA dopo trattamento: l'innalzamento di oltre 1 nG/mL rispetto al nadir, ottenuto tra il sesto e il dodicesimo mese, deve essere considerato come ripresa di malattia.

In alternativa si potrebbe valutare come inevitabile ripresa di malattia la presenza di tre dosaggi consecutivi con innalzamento del PSA. Si parte quindi dal presupposto che la terapia radiante debba distruggere le cellule neoplastiche e parimenti le cellule del normale epitelio [112]. È comunque evidente che definendo "fallimento terapeutico" tutti i casi in cui il PSA è superiore a 1 nG/mL si riduce di molto l'efficacia terapeutica della RT: 20% nella casistica di Stamey [102], 38% nella serie di Hancock [113]. Quest'ultimo Autore peraltro sottolinea come la RT non elimini la capacità della cellula a produrre PSA e come del tessuto prostatico residui al trattamento, per spiegare così la possibilità che dosaggio del PSA e sterilità neoplastica possano non correre sullo stesso binario.

2.1.6.4.3. ORMONOTERAPIA

Come premessa, va detto che le concentrazioni di PSA generalmente aumentano come il cancro progredisce, diminuiscono durante i periodi di remissione, fluttuano in modo variabile quando il paziente è clinicamente stabile [43]. È stato dimostrato che l'espressione del PSA può essere regolata dagli stessi androgeni presenti nel sangue: per questo, variazioni del PSA in risposta alla stimolazione con androgeni o alla deprivazione androgenica potrebbero essere

secondari a cambiamenti nel numero di cellule epiteliali prostatiche, a cambiamenti nel processo metabolico intracellulare, o a specifica regolazione androgenica dell'espressione del PSA. Sebbene il PSA sia androgeno dipendente, è stato evidenziato che il decremento del PSA può essere indipendente dall'inibizione o morte della cellula [42].

Un calo del PSA può dipendere da 3 cause differenti: dalla riduzione del numero di cellule epiteliali prostatiche, sia benigne che maligne, dalla diminuita produzione di PSA da parte della cellula e, infine, dalla prevalenza relativa nel tumore di cellule indifferenziate che producono una minore quantità di PSA rispetto alle cellule più differenziate.

Nel valutare la risposta al trattamento, numerosi sono i parametri comunemente considerati.

i) Il valore del PSA pre-trattamento:

Nell'esperienza del gruppo urologico EORTC, i pazienti con metastasi ossee e con valori di PSA pre-trattamento inferiore a 300 nG/mL ebbero una migliore sopravvivenza rispetto a quelli con PSA superiore a 300 nG/mL [114].

In pazienti con CaP non metastatico, se il valore di PSA era inferiore a 20 nG/mL, quasi il 100% non presentò aumento del PSA, mentre il tempo medio di elevazione del PSA era circa di 2 anni nei pazienti con valori di PSA pre-trattamento compresi tra 20 e 49 nG/mL. Non ci furono, invece, significative differenze nei 2 gruppi di pazienti con valori basali fra 50 e 99 nG/mL e oltre i 100 nG/mL [115].

Killian nel passato aveva dimostrato che i pazienti con malattia avanzata con più alti valori di PSA avevano maggiori probabilità di ripresa di malattia e prognosi peggiore [116]. Questi risultati comunque non sono univocamente accettati, nel senso che il PSA al momento basale non darebbe, ad esempio, informazioni statisticamente importanti sulla prognosi [117]

ii) Il valore del PSA "più basso" nel periodo post-trattamento (nadir)

Un valore di 4 nG/mL sembra più utilmente predire sia l'intervallo libero da progressione che la sopravvivenza dopo terapia ormonale.

Fowler evidenziò che il PSA nadir era inferiore a 4 nG/mL nel 91% dei pazienti con cancro localizzato e nel 40% in quelli metastatizzati. Il PSA nadir fu raggiunto prima dei 3 mesi nell'88% dei pazienti con cancro localizzato e nel 60% dei pazienti con metastasi. Un valore nadir inferiore a 1 nG/mL è associato con una prognosi significativamente migliore [115].

iii) Il tempo di raggiungimento del nadir

Parecchi autori considerano 6 mesi il tempo conveniente per dosare il PSA a fini prognostici.

Mulders osservò che se il PSA a 6 mesi era inferiore a 10 nG/mL, il tempo di progressione era di 22.7 mesi e la sopravvivenza di 33.2 mesi, paragonati ai 12.5 mesi e 18.8, rispettivamente, se il PSA era superiore a 10 nG/mL [118].

Se a 3 mesi il valore del PSA è inferiore a 4 nG/mL, il tempo medio di progressione è superiore a 30 mesi e la sopravvivenza media supera i 3 anni, rispetto ai 17.5 e 28.5 mesi rispettivamente se il PSA è superiore a 4 nG/mL a 3 mesi [119].

La semplice determinazione del PSA a tre mesi – entro i cosiddetti valori di normalità o no - avrebbe un significato prognostico estremamente importante sul tempo di progressione e anche sulla stadiazione [117].

Il valore nadir viene quasi sempre raggiunto dopo tre mesi di terapia, e la normalizzazione del PSA a tre mesi predice un risultato favorevole. Il valore basale del PSA non fornisce statisticamente informazione prognostiche significative per quanto riguarda la sopravvivenza.

iv) Il tempo di dimezzamento del PSA dopo trattamento

I pazienti hanno migliore prognosi se il dimezzamento è inferiore a 2 settimane. Nella casistica di Fowler, il dimezzamento del PSA in pazienti in stadio T1b - T2, T3 - T4 e con metastasi fu rispettivamente di 12, 9.8, e 8.7 giorni [115].

v) La variazione percentuale del PSA

È stato dimostrato che la percentuale di riduzione del PSA al terzo mese si correla con il tempo di progressione e con la sopravvivenza dopo terapia ormonale in caso di CaP metastatizzato [120].

Tuttavia tale metodica valutativa sarebbe in ogni caso un parametro meno affidabile rispetto alla variazione del PSA alla concentrazione più bassa (nadir) e in un tempo definito (3 - 6 mesi) [117]. È chiaro che per valori molto elevati di PSA una caduta vicino anche al 100% potrebbe non significare un azzeramento del PSA stesso o un suo ritorno alla normalità.

È stato anche evidenziato che le variazioni del PSA e non il suo valore basale hanno valore predittivo sulla risposta alla suramina in pazienti con CaP resistenti all'ormonoterapia [121].

vi) La permanenza nel tempo del PSA a bassi livelli

Bisogna sottolineare che la progressione di malattia non sempre è associata al rialzo dei valori del PSA. Infatti, circa il 10% dei pazienti in progressione può presentare livelli stabili di PSA [122].

Muller valutò il valore predittivo dei livelli di PSA in 51 pazienti con CaP metastatizzato. Il gruppo di pazienti con normalizzazione del PSA entro 6 mesi dall'inizio della terapia, mostrò una sopravvivenza più lunga rispetto al gruppo che non raggiunse valori normali. Non ci fu differenza significativa nei valori del PSA pre-trattamento nei 2 gruppi [123].

Questi dati sono in accordo con i risultati di un altro studio in cui, valutando 136 pazienti con CaP metastatizzato, si notò che i livelli di PSA a 3 e 6 mesi erano significativamente correlati alla sopravvivenza, ma non ai livelli di PSA pre-trattamento [124].

È stato evidenziato che una precoce discesa a livelli non dosabili o quasi del PSA che si mantengano tali per almeno 6 mesi, può essere predittiva di una risposta a lungo termine nei confronti di una terapia ormonale. Al contrario, una drammatica discesa del PSA, che però non si mantenga tale a distanza di 6 mesi, è predittiva di una risposta a breve termine alla terapia ormonale [125].

Arai ha riferito che i pazienti nei quali il PSA diminuiva dell'80% o più nel primo mese di terapia ormonale mostravano una sopravvivenza libera da progressione di malattia significativamente più duratura [126].

Smith ha evidenziato che il 98% dei 411 pazienti con malattia in stadio D2, non trattati in precedenza, hanno avuto una diminuzione media del 97.7% dei livelli di PSA dopo 3 mesi di terapia [117].

Fowler analizzò la regressione e la successiva progressione del PSA dopo ormonoterapia in 2 gruppi separati, consistenti in 274 pazienti con malattia localmente avanzata, soprattutto T3 -

T4, e 92 con cancro metastatico. Ci furono delle piccole differenze nel comportamento del PSA nei 2 differenti gruppi, ma la tendenza globale era simile [115].

In conclusione, si può affermare che la sola determinazione del PSA non è sufficiente nel follow up dei pazienti trattati con ormonoterapia, in quanto c'è un'influenza diretta della deprivazione androgenica sul valore del PSA, indipendente dall'effetto antitumore. Per questo un valore di PSA in un range normale dopo trattamento ormonale non significa necessariamente che il paziente è libero da malattia o che la malattia è stabile.

Di certo il PSA riflette piuttosto accuratamente lo stato di malattia del paziente; la concentrazione del marcatore a sei mesi dall'inizio della terapia ormonale è prognostico rispetto al fatto che il soggetto sia in grado di raggiungere una favorevole e prolungata risposta al trattamento antiandrogenico [43].

2.1.6.4.4. ATTESA ATTENTA SENZA TERAPIA

Nel caso in cui si decidesse di non trattare un paziente affetto da CaP al momento della diagnosi ma di attendere l'eventuale progressione di malattia ("Watchful waiting"), il PSA, associato alla valutazione dei sintomi e alla ER, è risultato di grande importanza. Tuttavia bisogna sempre considerare che la progressione clinica del tumore può realizzarsi indipendentemente dall'innalzamento del PSA [127].

2.2. Esplorazione rettale

Stabilire lo stato dell'arte di una manovra diagnostica manuale come l'esplorazione rettale (ER) può sembrare un controsenso, se si considerano la soggettività della procedura (e quindi la variabilità dei risultati) e la mancanza di un'evoluzione di questa manovra diagnostica nella storia dell'urologia.

E' tuttavia fondamentale stabilire, almeno indicativamente, quale sia l'attendibilità diagnostica media che ci attendiamo da questo tipo di esame, specie se si considera che ancora oggi negli Stati Uniti e' l'unica tecnica per la diagnosi del carcinoma prostatico raccomandata dalle linee-guida di controllo per soggetti asintomatici della American Cancer Society [128]; non solo: il fatto che negli ultimi anni, all'esplorazione rettale si siano affiancate metodiche tutt'altro che di scarsa rilevanza, quali l'ecografia transrettale (ETR) e l'Antigene Prostatico Specifico (PSA), ha determinato lo svilupparsi di un dibattito, tuttora in corso, su quale di questi esami presenti la maggiore attendibilità nella diagnostica del carcinoma prostatico. Tale dibattito trae le sue origini da due ordini di problemi: uno relativo all'accuratezza diagnostica, l'altro legato più generalmente all'impiego delle risorse di tempo e di denaro necessarie per giungere alla diagnosi.

Poiche' la diagnostica dei tumori non riguarda però il semplice riconoscimento, ancorche' tardivo, della presenza di una neoplasia, ma coinvolge direttamente il problema della sua identificazione precoce, l'esplorazione rettale, come ogni altra metodica, dovrà essere valutata anche alla luce di questo criterio.

Sono necessarie a questo punto altre considerazioni: il ricorso alla biopsia in pazienti asintomatici, con esplorazione rettale negativa e PSA normale (<4 ng/ml), e' necessariamente limitato da motivi etici e cio' si traduce in un mancato riscontro oggettivo in una notevole percentuale di pazienti osservati; inoltre gli studi che correlano i dati clinico strumentali con quello anatomopatologico, condotti ad esempio su pazienti da sottoporre a cistectomia, sono estremamente rari, anche se e' solo l'esame di tutta la ghiandola e non la biopsia, sia pure a sestanti, che può confermare od escludere la presenza di tumore.

Va poi aggiunto che la maggior parte dei lavori pubblicati e' relativa alla valutazione delle tre modalita' diagnostiche (ER, ETR, PSA) utilizzate in varie combinazioni fra di loro e con criteri diversi, il che non contribuisce a chiarire il problema.

L'esplorazione rettale e' il più semplice e pratico metodo che l'urologo abbia a disposizione per valutare la prostata dei pazienti: e' bene quindi ribadire che l'esame obiettivo del paziente rimane una parte inalienabile e doverosa dell'attività del medico. Tutt'altra cosa e' lo stabilirne il ruolo effettivo nella diagnosi del carcinoma della prostata.

Premesso che la palpazione della prostata trova difficoltà a raggiungere adeguatamente in tutti i pazienti la regione anteriore e craniale, il primo ineliminabile problema, che si ripresenta con l'ecografia, e' la variabilità individuale legata all'operatore; cio'si riflette negli studi pubblicati;

non vi e' infatti univocita' di opinioni riguardo agli aspetti da ritenersi patologici all'ER: in molti lavori non sono nemmeno elencati i criteri ritenuti patologici, in alcuni e' ritenuta patologica un'esplorazione in cui si apprezzi la sola presenza di un nodulo, in altri di un nodulo o di un indurimento ed in altri ancora di un nodulo, di un indurimento o di un'asimmetria.

Riguardo alla variabilita' individuale citiamo a titolo di esempio due lavori che riportano risultati opposti: in uno, volto a standardizzare la tecnica di esecuzione, la registrazione dei dati ottenuti e i parametri secondo i quali considerare patologica un'ER confrontando le esplorazioni condotte da un urologo e da un medico di base non sono state individuate differenze statisticamente significative nell'attendibilita' diagnostica dell'esame [129], mentre in un altro recente studio si sono riscontrate invece differenze significative fra urologi [130].

Nella maggior parte dei lavori, comunque, l'attendibilita'diagnostica dell'esplorazione rettale nella diagnosi di tumore prostatico non e' elevata, presentando, in serie limitate di pazienti sintomatici una specificita' del 44,1% ed una sensibilita' del 68,7% [131]; in studi estesi (oltre 6000 pazienti) solo il 21% dei pazienti con un'ER sospetta e' stato dimostrato affetto da tumore della prostata dopo biopsia ecoguidata a sestanti, mentre il 61% dei pazienti affetti da tumore della prostata non sarebbero stati identificati se fosse stata biopsiata solo la sede dell'indurimento [132]; in questa serie il valore predittivo positivo dell'ER e' solo del 19%. Risultati superiori ma comunque non elevati sono riportati in un lavoro promosso dall'American Cancer Society, nel quale 2425 pazienti sono stati studiati con ER, ETR e PSA con indicazione alla biopsia se una delle tre tecniche avesse rivelato dati sospetti (per l'ER indurimento, nodulo ed asimmetria); in questo studio vengono riportate per l'ER una sensibilita' di 57,9% ed una specificita' di 96,3%, con un valore predittivo positivo di 28%. [133]. E' fondamentale notare tuttavia che in questo studio la biopsia prostatica e' stata eseguita solo su guida digitale per i casi sospetti all'ER e sotto guida ecografica per i casi sospetti all'ETR. Alla luce della scarsa corrispondenza fra indurimento all'ER e presenza di tumore prostatico in tale sede sarebbe interessante sapere se la sistematica biopsia a sestanti in pazienti con sospetto tumore della prostata avrebbe portato in questo lavoro dell' ACS ad un tasso di identificazione piu' elevato e quindi a risultati ancora piu' bassi per l'ER in termini di valore predittivo positivo. Ben diversi da questi sono infatti i risultati riportati in pazienti da sottoporre a cistectomia per tumore vescicale, con esplorazione rettale normale, anamnesi negativa per tumore della prostata e senza infiltrazione prostatica da parte del tumore vescicale: il 29,3% in alcune serie sono risultati affetti da carcinoma della prostata, con volumi superiori agli 0,20 cc in oltre la meta' dei casi [134].

Questi dati vengono confermati dalle serie di pazienti con esplorazione rettale negativa e valori elevati di PSA, nei quali si e' riscontrato un tumore della prostata fino al 35% dei casi, metastatico alle ossa nel 5% e localmente infiltrante nel 17% dei casi [135].

Il problema dell'importanza clinica dei tumori non palpabili, da alcuni ritenuti invece "non importanti", in quanto di piccole dimensioni ai riscontri ecografico e bioptico (meno di 0,2 cc) [136] e' invece cruciale, poiche' non e' possibile stabilire l'esatta estensione di un tumore senza l'esame istologico di tutto l'organo; se si considera infatti che fino al 12% dei pazienti con diagnosi clinica di ipertrofia prostatica benigna, (con valori di PSA inferiori ai 4 ng/ml ed

esplorazione rettale negativa), candidati alla TURP, sono affetti da tumore interessante almeno entrambi i lobi, i concetti di “piccole dimensioni” e di “cl clinicamente non importante” sembrano perdere molto del loro significato, almeno relativamente alla loro valutazione con l'ER [137].

Questi dati rendono conto del fatto che un'elevata percentuale (oltre il 50%) dei carcinomi che vengono diagnosticati dalla esplorazione rettale sono in realta' tumori localmente avanzati [130, 138, 139]; sulla base di questi dati e' comprensibile come la valutazione del T, cioe' della stadiazione locale del tumore della prostata, eseguita con la sola esplorazione rettale, non possa dare dati conclusivi; in serie peraltro con numero limitato di pazienti [140], l' ER presenta una sensibilita' del 17% con una specificita' del 100% nell' identificazione dell'infiltrazione capsulare, mentre il valore predittivo positivo per la diagnosi di malattia intracapsulare e' solo del 36%; in altre serie, di maggiore entita' [141], il valore predittivo positivo relativo all'ER per l'interessamento extracapsulare scende invece al 74% e valori ancora inferiori, intorno al 56% si registrano in casistiche di migliaia di pazienti [142].

2.3. Diagnostica per immagini

2.3.1. ECOGRAFIA TRANSRETTALE

L'ecografia transrettale consente una valutazione piu' approfondita della prostata ed e', sotto questo aspetto, la tecnica di immagine piu' comune, piu' diretta e meno dispendiosa; generalmente e' anche ben tollerata, offre una risoluzione parenchimale eccellente e sebbene sia anch'essa come l'ER una metodica condizionata dalla soggettivita' dell'operatore, si e' dimostrata in grado di raddoppiare il tasso diagnostico del carcinoma della prostata in associazione con la sola esplorazione rettale [143, 144] e di diagnosticare tumori non palpabili [134, 143, 145].

Nonostante cio' ed a causa della variabilita' dei risultati ottenuti nelle varie casistiche, il suo uso e' tuttora dibattuto. Nella gran parte dei protocolli diagnostici, specialmente del Nord America, l'ecografia transrettale e' utilizzata come esame di seconda linea, generalmente se l'ER o il PSA risultano sospetti. Il problema principale di questa metodica e' che, come del resto ogni altra tecnica di immagine, non e' in grado di tipizzare il tessuto; presenta una elevata risoluzione di immagine rendendo evidenti anche minime alterazioni, ma poiche' la sensibilita' e' elevata, la specificita' tende a diminuire, in quanto risulta difficile la discriminazione fra lesioni benigne e maligne.

Sebbene inoltre l'aspetto del carcinoma prostatico sia nella maggior parte dei casi ipoecogeno, non si puo' trascurare la possibile iperecogenita' di alcune forme di carcinoma della prostata [146]; ma un dato molto piu' importante e' che una elevata percentuale di carcinomi e' isoecogena, anche se localizzata nella prostata periferica; l'incidenza di tali tumori raggiunge in alcune serie valori intorno al 40 % [147].

All'opposto di questa condizione stanno quei tumori non palpabili in pazienti con PSA inferiore a 4, ma individuati dall'ecografia; la prevalenza di tali tumori e' ovviamente diversa a seconda delle casistiche, ma varia dal 2,5% al 7,2% [148, 149]. Ad esempio in pazienti urologici di eta' compresa fra 64 ed 80 anni, con esplorazione rettale normale e normali valori di PSA, l'ecografia eseguita dall'urologo consente da sola la diagnosi di tumore prostatico in percentuali comprese fra 2,2% e 7,1%; in questi pazienti il tumore non sarebbe diagnosticato con le altre metodiche; nei pazienti con piu' di 64 anni questo tipo di indagine presenta un tasso diagnostico del 3,7%, contro l'1,7% dell'esplorazione rettale, anche se il primo detector del tumore rimane il PSA [144]

E' comunque importante notare, quale che sia la metodica piu' efficace, che negli studi dove l'ecografia transrettale viene utilizzata in sinergia con l'esplorazione rettale, con il PSA o con entrambe, essa si comporta come un significativo fattore di amplificazione diagnostica [132, 133, 141, 145, 147-152], anche in merito alla diagnosi precoce [153].

Confrontando l'ecografia con l'esplorazione rettale indipendentemente dai valori di PSA, sulla base di ampie casistiche [133], si osserva che il tasso diagnostico dell'ecografia risulta piu' elevato di quello dell'esplorazione rettale ed inoltre che i tumori individuati dall'ecografia

risultano nel 68% dei casi intraprostatici al riscontro istopatologico, a differenza di quelli diagnosticati con la sola esplorazione rettale, consentendo quindi di diagnosticare un maggior numero di tumori chirurgicamente curabili.

Il confronto fra dato clinico-strumentale ed istopatologico relativo tutta la prostata si riscontra nei lavori che hanno avuto per oggetto pazienti da sottoporre a cistectomia: in queste serie fino al 29,4% dei pazienti con esplorazione rettale normale (indipendentemente dai valori di PSA) risulta affetto da tumore della prostata di rilevanza clinica, con diagnosi ecografica corretta nel 53% dei casi; nelle mani dell'urologo l'ecografia dimostra una sensibilità del 53,3% ed una specificità nettamente superiore a quella mediamente riportata (75%) con un valore predittivo positivo del 47,1% [134]; dal confronto del calcolo ecografico ed istopatologico della volumetria del tumore risulta che l'ecografia acquista maggior valore predittivo nei tumori maggiori di 0,20 cc.

Un altro problema collegato al riconoscimento delle lesioni neoplastiche e' quello del carcinoma ad origine dalla zona di transizione, in quanto spesso piu' difficile da evidenziare per la presenza di calcificazioni e di maggiore presenza di disomogeneità ecostrutturale dovuto all'ipertrofia [154]; questa e' infatti ritenuta in grado di contribuire ad una diagnosi falsamente positiva o falsamente negativa [155]; ciò rende conto del fatto che solo il 20% di questi tumori e' correttamente individuato dall'ecografia [156].

L'ecografia e' stata anche utilizzata nello studio dell'interessamento capsulare dimostrando nelle migliori serie una sensibilità del 68%, una specificità del 91% e di un'accuratezza dell'83% [157], anche se i risultati risentono delle diverse esperienze [158, 159]; se associata all'esplorazione rettale e' comunque in grado di migliorare notevolmente l'efficacia di entrambe [141].

Rispetto alla MRI con bobina endorettale l'ecografia si dimostra invece meno sensibile, anche se i valori predittivi positivi si discostano di poco (50% per l'ecografia e 51% per la MRI) ed i valori predittivi negativi sono elevati per entrambe le tecniche quando si esegua una valutazione separata di ciascun lobo prostatico [160]. Ai fini della valutazione dell'infiltrazione capsulare e' stato utilizzato anche il volume delle vescicole seminali: la combinazione di un aumentato volume delle vescicole (piu' di 15 cc) e la loro asimmetria e' legata ad una probabilità di infiltrazione capsulare dell'82% [161].

Un'altra possibilità legata all'ecografia transrettale e' il calcolo del volume prostatico [162] finalizzato alla determinazione della densità del PSA (PSAD); questo concetto e' stato introdotto nella pratica clinica nel 1992 [46,47], correggendo il valore "lordo" del PSA secondo il volume prostatico ed utilizzando un limite di 0,10 ng/ml per ml di prostata, comunemente corretto a 0,150, al fine di discriminare i pazienti con tumore prostatico da quelli affetti da ipertrofia prostatica benigna; in un recente lavoro e' stato pero' riscontrato che il 31% dei pazienti con tumore della prostata presentava una PSAD inferiore a 0,139 e il 58% una PSAD uguale o superiore a 0,139 [163]; indubbiamente una parte del problema risiede nella corretta determinazione del volume prostatico, anche se ripetuti studi hanno posto dei dubbi sulla stessa validità diagnostica della PSAD [164-168]; uno studio retrospettivo su 559 pazienti

sottoposti ad ETR con calcolo della PSAD, ha comunque confermato la validità della densità del PSA per pazienti con ER normale e valori di PSA compresi fra 4 e 10 ng/ml [169]; se poi l'incremento della PSAD si associa ad anomalie ecografiche suggestive per tumore esso assume un valore predittivo maggiore del semplice PSA [170].

Ancora più importante appare il ruolo dell'ecografia nella guida della biopsia prostatica. La biopsia prostatica ecoguidata ha sicuramente rappresentato un progresso nella diagnostica del carcinoma della prostata; nei pazienti biopsiati sotto guida digitale si riscontra infatti la presenza di tumore nel 9,1% dei casi che sale al 39,3% se si ripete la biopsia sotto guida ecografica [171,172]. Nonostante i settori ipoecogeni presentino circa 2 volte la probabilità di contenere tumore, il 37,6% dei tumori si rinviengono in settori isoecogeni; tuttavia la guida ecografica consente di indirizzare l'ago con maggiore precisione nelle varie zone della prostata, in modo da ottenere dei prelievi a raggio con esiti superiori alla biopsia digitoguidata [147]; l'importanza della valutazione ecografica e del calcolo della PSAD cresce inoltre nei pazienti con anomalie palpatorie ed aumentati valori di PSA, tanto che la diagnosi ecografica di tumore in questa categoria di pazienti raggiunge il 97,5% [170].

Rilevante è anche il ruolo dell'ecografia transrettale, sia diagnostica che operativa, nel controllo dei carcinomi incidentali: è importante raggiungere sotto guida ecografica la regione anteriore, che può da sola rendere conto fino all'11% della positività [173]. Nel controllo dei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale la visualizzazione di una lesione solida nella loggia prostatica o in sede perianastomotica è fortemente correlata alla presenza di una recidiva; il suo ruolo è generalmente secondario ad un reperto palpatorio sospetto o ad un'elevazione del PSA; anche in questo caso l'ecografia rappresenta la guida elettiva alla biopsia [174,175].

La recente introduzione dello studio della prostata con sonde dotate di color Doppler ha suscitato nuovi studi e dibattiti; anche se il reperto di ipervascolarizzazione focale, sia in assenza che in presenza di una lesione ecograficamente visibile, può essere correlato tanto al cancro quanto all'infiammazione [176]. Inoltre, in casistiche estese di pazienti consecutivi il 6,8% dei tumori diagnosticati non presentano alterazioni focali dell'ecostruttura ma solo un'architettura vascolare anomala al color Doppler; al contrario il 14% dei tumori non presentano alcun segno di flusso e sono invece visibili con la sola scala dei grigi [177], tanto che il color Doppler risulta di scarso valore aggiunto rispetto all'ETR da sola [178]. Alla luce di questi dati sembra che il color Doppler rappresenti una ulteriore possibilità per l'ecografia transrettale, ma non abbia determinato una svolta nella diagnostica ecografica del tumore della prostata.

2.3.2. RADIOLOGIA CONVENZIONALE

2.3.2.1. Rx torace.

Esame insostituibile nella preparazione pre-operatoria. Le informazioni morfologiche che fornisce, sia sull'apparato respiratorio che sull'apparato cardiovascolare sono imprescindibili per l'anestesia.

Il suo ruolo comprende, inoltre, il follow up. Data l'incidenza ridotta di metastasi polmonari da CaP, si manifestano in genere in un momento tardivo della malattia e sono presenti all'autopsia in circa il 50% dei pazienti con malattia disseminata. Considerando l'esigenza di ridurre i costi degli esami strumentali, esso può essere omesso nei pazienti con livelli stabili di PSA. Il suo impiego, al contrario, può essere circoscritto ai pazienti con innalzamento del PSA nei quali non sia obiettivabile una ripresa di malattia, sia locale (pelvi) o sistemica (scheletro). In questi pazienti, inoltre l'Rx torace va considerato solo se la presenza di metastasi polmonari modifica la scelta della terapia.

2.3.2.2. Rx scheletro.

Il ruolo della radiologia convenzionale dello scheletro è stato quello di chiarire gli iperaccumuli scintigrafici di natura dubbia (artrosi, esiti di fratture, osteopatie, ecc). Tuttavia la radiologia convenzionale appare in grado di risolvere solo i quesiti più grossolani riguardanti lesioni voluminose che raramente peraltro rappresentano un quesito dalla cui risoluzione dipendono scelte di terapia diverse. Il quesito più fine, che solitamente riguarda una lesione iniziale, è risolto mediante la risonanza magnetica e ciò è considerato il gold standard. In alternativa all'esame di risonanza anche la CT si dimostra in grado di risolvere i dubbi di lesioni scintigrafiche minime con interessamento della corticale.

2.3.2.3. Rx urografia.

Le informazioni che l'esame è in grado di fornire sono assai poco rilevanti ai fini della stadiazione della malattia intracapsulare, e localmente avanzata (T1-3; A, B, C).

Le informazioni che fornisce nella malattia avanzata, inerenti l'ostruzione e la dilatazione possono essere raccolte alternativamente mediante l'ecografia, meno costosa e di più semplice esecuzione.

Per questi motivi l' Rx Urografia non trova spazio tra le indagini strumentali di routine nella diagnosi, stadiazione e follow up.

2.3.3. TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA E RISONANZA MAGNETICA NUCLEARE

2.3.3.1. Tomografia computerizzata (CT)

La Tomografia computerizzata (CT) non è una tecnica adeguata alla diagnosi di lesione nel carcinoma prostatico. La densità del CaP è sovrapponibile a quella del tessuto prostatico sano e dell'adenoma prostatico; pertanto il carcinoma è indistinguibile dall'adenoma e dal parenchima sano. La CT può essere impiegata nella valutazione dello stato linfonodale, considerando che è in grado di evidenziare i linfonodi solo se aumentati di volume. Onde aumentare la specificità nella diagnosi di metastasi linfonodale la CT è stata utilizzata come guida alla biopsia linfonodale con ago sottile (FNAB) con risultati discutibili (vedi 2.3.3.3.).

La Risonanza Magnetica (MRI) è in grado di riconoscere aspecificamente alterazioni tissutali della prostata, in particolare utilizzando la bobina endorettale, che consente di ottenere immagini più dettagliate rispetto alla bobina corporea. Pertanto la MRI per la diagnosi e la stadiazione del CaP prevede attualmente l'utilizzo della bobina endorettale (ECMRI). La MRI con bobina corporea può essere utilizzata nella valutazione dello stato linfonodale, utilizzando il parametro dell'aumento di volume per definire la presenza di metastasi linfonodali, così come per la CT.

2.3.3.2. Risonanza Magnetica Nucleare (MRI)

2.3.3.2.1. ANATOMIA

Per lo studio della prostata, è indispensabile disporre di una tecnica per immagine dotata di elevata risoluzione spaziale e capace di definire in modo assai dettagliato l'anatomia regionale e la struttura ghiandolare. Rispetto alla CT, la MRI possiede degli indubbi vantaggi: si tratta infatti di una indagine multiparametrica per cui il segnale ottenuto dipende da varie caratteristiche del tessuto in esame quali la densità protonica (DP), i tempi di rilassamento T1 e T2 e la presenza di flusso. Tutto ciò si traduce, in termini pratici, in una maggiore risoluzione di contrasto dell'immagine e quindi in una informazione in genere più ricca, ed anche più complessa, di quella fornita dalla TC.

In termini generici, la MRI è in grado di rappresentare, oltre alla ghiandola prostatica, tutte le restanti strutture pelviche con una notevole precisione dei loro rapporti. Il tessuto adiposo della pelvi offre infatti un ottimo contrasto rendendo pertanto possibile l'individuazione degli organi cavi (vescica e retto), delle strutture muscolari, scheletriche e dei principali vasi. L'elevata risoluzione di contrasto rende la MRI particolarmente indicata per lo studio della ghiandola prostatica. Una limitazione di questa tecnica, spesso segnalata in passato, era rappresentata dalla scarsa risoluzione spaziale, che comportava difficoltà nella valutazione di piccole strutture anatomiche o di lesioni di esigue dimensioni. Tale limite è stato in buona parte superato dalla attuale disponibilità da un lato di sequenze in grado di fornire in tempi contenuti

immagini con elevate matrici di acquisizione, dall'altro di bobine di superficie endorettali (ECMRI) che consentono di migliorare il rapporto segnale/rumore e limitare il campo di vista.

2.3.3.2.2. TECNICA

Per lo studio della prostata, vengono normalmente usate acquisizioni T1- e T2-dipendenti. Le immagini T2 dipendenti sono importanti per valutare la morfologia complessiva della ghiandola ed i rapporti di questa con le strutture vicine. Inoltre, questo tipo di acquisizione consente una ottimale rappresentazione dell'anatomia "zonale" della prostata, come si conosce dagli studi anatomici di Mc Neal: la porzione centrale presenta infatti basso segnale per il maggiore contenuto fibro-muscolare, la porzione periferica ha segnale notevolmente più elevato data la prevalente componente acinosa. Per il riconoscimento del fascio vascolo-nervoso, generalmente possibile in buona parte del suo decorso, sono invece preferibili le immagini T1 dipendenti.

Lo studio MRI della prostata può essere condotto secondo vari piani. La scansione trasversale è da preferire per la rappresentazione morfologica della ghiandola; inoltre, secondo questo piano, mediante acquisizioni T2 dipendenti, sono costantemente individuabili la porzione centrale e periferica della ghiandola. Mediante sezioni sagittali e coronali si ottiene un'ulteriore definizione dei rapporti della prostata con le vescichette seminali, particolarmente a livello della loro zona di inserzione e con il pavimento vescicale. Notevole interesse riveste, ai fini della valutazione oncologica, lo studio di alcuni particolari anatomici come l'apice prostatico, le vescicole seminali e la capsula prostatica. Quest'ultima appare nelle acquisizioni T2 dipendenti come una sottile linea a bassa intensità di segnale. La visualizzazione della capsula è peraltro incostante anche con l'uso di bobine endorettali; il motivo risiede nella estrema sottigliezza della capsula stessa. Sempre nella visione sagittale sono inoltre analizzabili i rapporti della prostata con il retto, separati dalla fascia di Denonvillier, che appare come una banda a basso segnale nei vari tipi di acquisizione. Il limite tra tessuto ghiandolare e cellulare lasso circostante viene ben definito con la MRI dato il notevole contrasto tra queste due strutture.

La tecnica spin echo (SE) viene solitamente utilizzata per ottenere immagini T1 dipendenti. Per l'acquisizione di immagini T2 dipendenti è preferibile l'utilizzo di una tecnica fast SE, che offre la possibilità di acquisire l'immagine in tempi assai più contenuti. Il mezzo di contrasto paramagnetico (Gadolinio DTPA) può essere combinato con tecniche veloci (quali le gradient-echo) per una valutazione "dinamica" dell'enhancement contrastografico o con tecnica convenzionale SE T1. Il ruolo del mezzo di contrasto nello studio della patologia neoplastica della prostata è tuttavia piuttosto marginale.

Praticamente l'esame viene condotto nel seguente modo: Scansioni SE T1 con bobina corporea per centraggio; Iniezione di 1 mg glucagone; SE T1 sul piano assiale; Fast SE T2 sui piani assiale, coronale e sagittale. Tempo di esame: 20-25 minuti.

Per lo studio dei linfonodi: SE T1 + Fast SE T2 con bobina corporea sul piano assiale (eventualmente coronale). Tempo di esame: 15 minuti.

2.3.3.2.3. UTILIZZO NELLA STADIAZIONE

La stadiazione del CaP contempla la definizione dei seguenti punti:

- Estensione extracapsulare del tumore (ECE)
- Infiltrazione delle vescicole seminali (SVI)
- Stato linfonodale
- Metastasi a distanza

2.3.3.2.3.1. Estensione extracapsulare ed infiltrazione delle vescicole seminali

I primi due punti riguardano lo stadio T del tumore sec. la classificazione TNM [179]. Per la valutazione del T la ECMRI rappresenta la tecnica di immagine migliore attualmente disponibile [180]. Pertanto non prenderemo in considerazione la CT, di cui esiste un solo lavoro pubblicato negli ultimi 7 anni [181], e neppure la MRI con bobina corporea, che non raggiunge l'accuratezza diagnostica della ECMRI, che si attesta sul 75 - 80% [160, 180, 182-187]. E' bene precisare fin da ora che è difficile paragonare i risultati dei vari studi pubblicati a causa delle diverse tecniche utilizzate [180], Tab. 2.3.-1.

Il punto nodale della stadiazione locale del T è l'interessamento capsulare. Posto che la infiltrazione della capsula ad opera del T senza perforazione rientra nello stadio T₂ [179], il passaggio ad uno stadio superiore, che potrebbe comportare scelte terapeutiche diverse, si ha con una estensione extracapsulare del tumore, sia essa microscopica che macroscopica. Ovviamente sulla estensione extracapsulare microscopica solo l'esame istologico sul pezzo operatorio può esprimersi. L'estensione extracapsulare macroscopica, per poter essere evidenziata dalla ECMRI, deve essere di almeno 1 mm. In altre parole il potere di risoluzione della ECMRI consente di evidenziare una estensione extracapsulare se il tumore si estende per almeno 1 millimetro oltre la limitante capsulare. La capsula inoltre è maggiormente rappresentata postero-lateralmente, meno evidente o addirittura assente in sede apicale ed anteriormente. Pertanto se il tumore si sviluppa anteriormente o verso l'apice della prostata non è possibile ottenere una corretta stadiazione mediante ECMRI. Esistono comunque dei segni indiretti di estensione extracapsulare alla ECMRI:

- una protuberanza regolare o irregolare del contorno prostatico adiacente ad un'area di bassa intensità di segnale
 - ispessimento della capsula con bassa intensità di segnale
 - retrazione capsulare
 - asimmetria del fascio vascolo-nervoso
 - cancellazione dell'immagine delle vene periprostatiche

L'ispessimento capsulare ha una elevata sensibilità del 72% [182], maggiore rispetto agli altri segni, che però, se presenti, consentono di affermare la estensione extracapsulare con una accuratezza diagnostica del 71-73% [182].

Il secondo punto importante è l'invasione delle vescicole seminali (SVI). Esistono tre possibili vie di invasione delle vescicole seminali secondo Wheeler [188]. La prima è l'invasione attraverso i dotti eiaculatori. La seconda è l'estensione diretta attraverso la capsula prostatica. La terza è la diffusione metastatica per via ematogena.

Nella casistica dello stesso autore il primo tipo accade nel 40% dei casi, il secondo ed il terzo nel 30% ciascuno. La SVI si manifesta come un'area di bassa intensità di segnale all'interno della vescicola seminale, come un'ispessimento o una nodosità della parete della vescicola seminale sempre di bassa intensità di segnale. Aree focali all'interno della vescicola seminale possono rappresentare metastasi ematogene di CaP. Per la valutazione dell'estensione per contiguità di un CaP alle vescicole seminali sono importanti le sezioni sagittali e le coronali. Molto spesso la ECMRI viene eseguita dopo l'esecuzione di biopsie prostatiche. Anzi, dato il ruolo prevalentemente stadiale e non diagnostico della ECMRI, è giustificato ricorrere ad essa solo dopo aver fatto diagnosi di CaP; quindi dopo aver eseguito almeno un prelievo bioptico della ghiandola. Il sanguinamento conseguente alla puntura della prostata determina delle immagini che possono essere interpretate come lesioni neoplastiche, rendendo inaccurata la stadiazione del T. Esiste concordanza tra i vari autori di posticipare la ECMRI di almeno tre settimane dopo la biopsia al fine di evitare errori interpretativi. [180, 187, 189, 190].

2.3.3.2.3.2. Linfonodi

Per la valutazione dei linfonodi il criterio di valutazione per la MRI, così come per la TC, è l'aumento volumetrico, non essendoci differenze di segnale tra il linfonodo sano e quello metastatico. Il valore di 1 cm. per l'asse più corto è il criterio utilizzato da molti per definire metastatico un linfonodo. Pertanto la MRI non supera la sensibilità della TC per quanto concerne la valutazione dello stato linfonodale. Per tale valutazione è necessario utilizzare la bobina corporea in quanto l'endoretale non riceve segnali emessi da una distanza superiore a 4 cm. [180].

2.3.3.2.3.3. Possibili indicazioni alla ECMRI nella stadiazione del CaP

Non esiste concordanza in letteratura sul rapporto costo/beneficio della ECMRI nella stadiazione del CaP. Comprensibile pertanto è il tentativo di individuare gruppi di pazienti che possono essere meglio stadati con la ECMRI, rispetto al semplice utilizzo di PSA, Gleason score bioptico, esplorazione rettale ed ecografia transrettale. Si tratta dei pazienti con PSA tra 10 e 20 ng/ml e Gleason score tra 5 e 7. In questo sottogruppo il rischio di estensione extracapsulare e/o SVI varia considerevolmente, dal 13 al 58%. La MRI è in grado di prevedere correttamente la SVI nel 71% dei pazienti di questo sottogruppo e la estensione extracapsulare nel 27%. [191-193]. In tal modo potrebbe essere ottimizzato il rapporto costo-beneficio dell'impiego della ECMRI nella stadiazione locale del CaP.

2.3.3.2.3.5. MRI nel followup

Esistono solo poche pubblicazioni che riguardano la MRI dopo trattamento del CaP. Un solo lavoro riguarda la MRI dopo radio od ormonoterapia. Secondo gli autori la prostata periferica e le vescicole seminali hanno entrambe bassa intensità di segnale dopo radioterapia o terapia ormonale [194].

Anche per la crioterapia, dopo almeno 8 settimane dal trattamento, c'è una perdita dell'architettura zonale in oltre l'80% dei casi, una riduzione volumetrica media del 50%, preceduta da un aumento transitorio dovuto all'edema indotto dal trattamento. Inoltre nella

metà dei casi si osservano aree di necrosi centrale. Infine una sorta di spessa capsula circonda la ghiandola inglobando i fasci vascolo-nervosi nel 89% dei casi [195].

Tabella 2.3. -1. Risultati della stadiazione con ECMRI

Tratto da Barton N. Milestone and E. James Seidman [180]

	Hricak 1994*	Tempny 1994†	Outwaterl 1994*	Chelsky. 1993‡	Schnall 1991†	Quinn 1994‡
Accuratezza della stadiazione	77-81%§	52%	71%	68%	82%	51-67%
Sensibilità	84%§	60%	68%	58%	63%	
Specificità	80%§	42%	72%	78%	92%	
Valore predittivo positivo	65%§		32%		83%	
Valore predittivo negativo	92%§				81%	

* Fast-spin echo (FSE)

† Spin echo (SE)

‡ SE o FSE

§ Soltanto estensione extracapsulare
Accuratezza retrospettiva

2.3.3.3. : CT + Fnab nella Stadiazione Linfonodale

CT e MRI sono le tecniche di imaging relativamente più accurate per la stadiazione linfonodale nel CaP; ciò nonostante l'accuratezza è molto variabile. Per la CT la sensibilità varia tra lo 0 e il 100% e la specificità tra il 44 ed il 100%. [196, 197]. Per la MRI la sensibilità varia tra lo 0 ed il 100%, la specificità tra il 94 ed il 100% [198]. Come già ricordato in precedenza l'unico criterio attualmente possibile per definire metastatico un linfonodo con queste due tecniche è quello dimensionale: solo l'aumento di volume del linfonodo è considerato un segno obiettivo di patologia, non essendo possibile valutare eventuali variazioni densitometriche o di intensità di segnale rispettivamente per la CT e la MRI. Il problema dunque per la sensibilità è quello delle micrometastasi che possono determinare un piccolo aumento volumetrico del linfonodo interessato ma anche non darlo e, per la specificità, la lesione infiammatoria che spesso si accompagna ad un aumento volumetrico del linfonodo. Per migliorare la sensibilità potrebbe essere adottato un cut off di 6 mm, invece che di 10, per il diametro minore del linfonodo studiato, come è stato fatto da Oyen e coll. [196]. Ma anche in questo caso non può essere raggiunto il 100% di concordanza a causa delle metastasi microscopiche con volume linfonodale minimo, inferiore al potere di risoluzione della metodica. Per la specificità si

potrebbe invece, in linea del tutto teorica, raggiungere il 100%, eseguendo una FNAB dei linfonodi aumentati di volume [196, 197]. La sola CT in una serie di 285 pazienti con CaP documentato patologicamente ha mostrato una sensibilità del 77,8%, una specificità del 96,7% ed una accuratezza del 93,7%. Aggiungendo la FNAB la sensibilità è rimasta pari al 77,8%, la specificità è salita al 100% e l'accuratezza al 96,5%. Tutti i pazienti N₀ sono stati sottoposti a linfectomia stadiante prima della prostatectomia radicale. In tal modo è stato possibile valutare correttamente la sensibilità del metodo, avendo a disposizione l'esame istologico dei linfonodi asportati chirurgicamente come gold standard di riferimento. I pazienti invece risultati CT+FNAB positivi non hanno subito una linfectomia pelvica di conferma, in quanto considerati non chirurgici. Sono stati sottoposti ad ormonoterapia e rivalutati con CT dopo 3 - 6 mesi. In tutti è stata osservata una riduzione volumetrica dei linfonodi, suggestiva, secondo il parere degli autori, per precedente vera positività alla diagnosi clinica. Il non aver eseguito una linfectomia in questi pazienti e quindi la mancanza di un controllo istologico dei linfonodi dopo CT + FNAB risultata positiva è la maggior critica mossa a questo lavoro da Amis Jr [199]. La specificità della CT + FNAB non è stata pertanto valutata correttamente, in quanto non sono stati accertati istologicamente eventuali falsi positivi. Al di là di questa critica rimane comunque da sottolineare la invasività della FNAB.

2.3.4. SCINTIGRAFIA

Lo scheletro è la sede più frequente di metastasi del CaP, con una predominanza di aspetti osteosclerotici legati ad aumentata attività osteoblastica ed a presenza di stroma fibroso; non è infrequente tuttavia la coesistenza di osteolisi; studi istologici hanno dimostrato un aumentato riassorbimento osseo nel CaP metastatico [200].

Positività scintigrafica per metastasi ossee è presente nel 24% dei pazienti portatori di CaP al momento della diagnosi [201].

La presenza di metastasi ossee condiziona ovviamente il successivo trattamento oltre che la prognosi del paziente.

La scintigrafia ossea radioisotopica con tecnezio99 è di comune impiego sotto forma total-body.

La scelta di questo tracciante nell'impiego corrente è dovuta al suo buon rapporto di distribuzione tra osso e tessuti molli.

La metodica, introdotta nel 1963, è considerata il test più sensibile per la identificazione di metastasi ossee; in particolare essa si è dimostrata più sensibile rispetto alla determinazione della fosfatasi alcalina (ALP) oltre che alla valutazione clinica e radiologica standard [202].

Essa è risultata positiva nel 43% di pazienti privi di sintomatologia ossea, nel 23% e nel 39% di pazienti con valori nella norma rispettivamente di fosfatasi alcalina e di fosfatasi acida prostatica [203].

Rispetto alla valutazione Xgrafica standard essa è nettamente più precisa, sensibile e precoce, rivelandosi positiva per metastasi ossee in circa il 35% (10-50%) dei pazienti con xgrafie scheletriche negative: ciò è spiegabile perchè in realtà una metastasi ossea vertebrale risulta radiologicamente evidente quando la demineralizzazione è pari al 30-50% e per dimensioni raramente inferiori ad 1cm.

La positività scintigrafica può invece anticipare di diversi mesi quella radiologica [204]: con lo sviluppo della metastasi, l'incremento di flusso ematico e la rigenerazione ossea sono sufficienti ad indurre accumulo di tracciante, prima che si manifesti radiologicamente la lesione.

Falsi negativi sono possibili e riferiti in meno del 1-3% dei casi, specie in caso di lesioni simmetriche diffuse o con componente mista osteolitica [205,206].

Limiti

Nel 12% dei pazienti la scintigrafia non è conclusiva ed occorre impiegare altre metodiche per chiarirne il significato reale e ciò può incrementarne ulteriormente il costo, già di per sé elevato [207].

La scintigrafia ossea non consente di discriminare con certezza altre condizioni, degenerative o di rimaneggiamento osseo, che comportino un accumulo di radiocomposto (Paget etc).

L'utilizzo della "bone marrow immunoscintigraphy" con impiego di anticorpo monoclonale ^{99m}Tc -radiomarcato anti-NCA-95 che potrebbe rivelare la diffusione metastatica precocemente rispetto alla scintigrafia convenzionale non ha in realtà dimostrato vantaggi clinici rispetto ad essa [208, 209].

Essa può essere tuttavia di qualche utilità nel distinguere lesioni metastatiche da quelle degenerative in caso di lesioni ossee sospette [210].

La scintigrafia convenzionale, molto sensibile nell'identificazione di metastasi è scarsamente indicativa nella valutazione della risposta alla terapia: l'accumulo di tracciante infatti identifica un sito di attività osteoblastica ma non distingue tra una metastasi attiva in un paziente in progressione ed un processo di riparazione ossea in risposta alla terapia

Alcuni AA [211] hanno segnalato la possibilità di comparsa di un fenomeno "flare" osseo paradosso rappresentato da elevazione della fosfatasi alcalina ed apparente progressione delle lesioni, in contrasto con la caduta degli altri markers ed il miglioramento della sintomatologia in seguito alla terapia farmacologica; il fenomeno paradosso può intervenire da 1 a 3 mesi dall'inizio della terapia, mentre i controlli scintigrafici successivi confermano il trend di miglioramento con riduzione della captazione ed assenza di nuove lesioni. Il fenomeno viene considerato espressione della reazione di guarigione delle lesioni.

La scintigrafia ossea da sola non è affidabile nell'evidenziare la progressione metastatica nel followup; la positività scintigrafica associata ad elevazione della ALP consente invece di confermare la progressione metastatica nel 100% [212].

Sec.Mulders nel paziente con CaP disseminato in trattamento ormonale il solo PSA è un indice attendibile di progressione ed anticipa l'espressione della scintigrafia ossea permettendo di evitarne l'impiego routinario [118].

In pazienti sottoposti a prostatectomia radicale è stato dimostrato che è possibile evitare l'uso della scintigrafia ossea in relazione al prolungamento dei tempi di permanenza del PSA entro valori non dosabili [213].

Non va tuttavia ignorato che esistono casi di CaP identificati già in fase metastatica che non si accompagnano ad elevazione del PSA [69] ed altri, anche in seguito a terapia radicale, possono recidivare e metastatizzare anche, seppure raramente, senza un aumento del PSA [214-216].

Fino all'avvento del PSA (1979) la scintigrafia ha di diritto fatto parte sia dello staging iniziale che del followup dei pazienti portatori di CaP [217].

Chybowski [79] mise in evidenza l'esistenza di correlazione tra PSA, stadio locale della malattia e presenza di metastasi scheletriche e considerando che per valori di PSA<20ng/ml risulta molto rara la coesistenza di metastasi (=0.3%) concluse che per l'elevato indice di predittività del PSA (indice di predittività negativa =99.7%) (p=0.000001) è proponibile l'abolizione della scintigrafia ossea nello staging di pazienti di nuova diagnosi, non precedentemente trattati e con PSA basso.

Oesterling, ritrovando una incidenza di metastasi ossee pari allo 0.8% in pazienti con PSA<20ng/ml in pazienti portatori di CaP di nuova diagnosi e non trattati, conclude che la scintigrafia ossea può essere evitata in pazienti con PSA <10ng/ml senza segni clinici di coinvolgimento osseo [24, 218].

Gleave e Coll in uno studio retrospettivo su 683 pazienti portatori di CaP di nuova diagnosi, giungono alla conclusione che pur essendo il PSA scarsamente predittivo di positività scintigrafica è tuttavia fortemente predittivo di negatività della scintigrafia: dato confermato dall'assenza di lesioni scintigraficamente evidenti in tutti i casi con PSA<10ng/ml osservati. Su tali basi essi suggeriscono l'eliminazione della scintigrafia ossea di routine in pazienti con CaP di nuova diagnosi e PSA <10ng/ml; essa rimarrebbe indicata per valori di PSA>10ng/ml o per stadi T3 o per grading elevati [219].

Miller e Coll verificando la correlazione tra PSA e scintigrafia ossea riferiscono che tutti i pazienti che avevano sviluppato metastasi ossee avevano in partenza PSA>20ng/ml e che frequentemente l'incremento del PSA precedeva l'identificazione di metastasi ossee: essi pertanto concludono che la scintigrafia ossea, benchè sempre necessaria nello staging iniziale, andrebbe sostituita nel monitoraggio del paziente con la semplice determinazione del PSA [123].

Tutto ciò anche in considerazione della importante riduzione dei costi conseguente [220].

Va tuttavia tenuto presente che circa un quinto di tutti i CaP alla diagnosi hanno valori normali di PSA normali (20% Cooner [145], 21% Catalona [40], 28% Labrie [38]).

In seguito sono diventate sempre più numerose in letteratura le segnalazioni di conferma con un orientamento predominante che limita fortemente l'impiego della scintigrafia ossea sia nello staging iniziale che nel followup del CaP.

In uno studio della Gallup per conto della A.U.A. condotto nel 1994 e riguardante la valutazione delle abitudini degli Urologi americani nella diagnosi e nel trattamento del ca prostatico, al quesito riguardante l'utilizzo routinario dei test per lo staging di pazienti portatori di cap localizzato di nuova diagnosi con PSA =<10ng/ml e quindi possibili candidati ad un trattamento chirurgico radicale, il 72% del campione intervistato (514 Urologi A.U.A.) rispondeva, ancora nel 1994, indicando l'impiego di routine della scintigrafia ossea [221].

Soloway e Coll hanno proposto una valutazione scintigrafica ossea basata sull'estensione della malattia (EOD): una tale quantificazione di estensione della malattia consentirebbe una utile stratificazione dei pazienti ed avrebbe un valore prognostico significativo con riguardo al tempo di progressione ed ai tempi di sopravvivenza ($p<0.001$) [222-224], che manca invece alla semplice scintigrafia [225].

In particolare consente di dividere i pazienti in due categorie: quelli con interessamento metastatico osseo esclusivamente assiale e quelli con metastasi ossee periferiche ai quali corrisponderebbero sopravvivenze a due anni, rispettivamente del 93% e del 50% ($p<0.05$) [226].

L'impiego di uno EOD score (ottenuto da scintigrafia ossea e fosfatasi alcalina) sarebbe un progresso consentendo, con la valutazione della ALP, l'eliminazione di falsi positivi o lesioni ossee metastatiche non attive rilevabili alla scintigrafia [227].

Altre metodiche scintigrafiche sono state proposte allo scopo di identificare siti di metastasi occulte in portatori di CaP sia in fase preoperatoria allo scopo di evitare interventi non utili, che nel followup postoperatorio per l'identificazione di possibili candidati a terapia locale di salvataggio.

A questo scopo sono stati studiati immunoconiugati radiomarcanti capaci di accumularsi nelle sedi neoplastiche e privi di effetti tossici; tra questi l'Indio111 capromab pendetide è un anticorpo monoclonale che ha come bersaglio l'antigene prostatico specifico di membrana delle cellule del carcinoma prostatico e consente di eseguire studi scintigrafici selettivi (Prostascint).

Esso può essere utile nella stadiazione iniziale e nella ricerca di metastasi occulte in pazienti con reperti negativi od equivoci ad altre indagini standard [228] specie in soggetti prostatectomizzati con elevazione del PSA [229].

In uno studio policentrico condotto su 149 CaP localizzati con scintigrafia ossea negativa ad alto rischio di avere metastasi linfoghiandolari, queste sono state identificate nel 42%; ciò può suggerirne l'impiego, in combinazione con il Gleason grade ed il PSA, ai fini delle scelte terapeutiche [230]. Analogo studio multicentrico condotto su 181 pazienti sottoposti a prostatectomia radicale ne confermerebbe l'utilità di impiego anche nel followup postoperatorio [231].

2.4. Endoscopia

La uretroscopia non ha nessun ruolo nella diagnosi del CaP [232]. Può avere indicazione in presenza di ematuria.

La TURP ha un ruolo indiretto preterintenzionale limitatamente alla possibilità di diagnosticare i CaP incidentali. Essa infatti consente di ottenere molto materiale sotto forma di chips: in relazione alla quantità del materiale esaminato aumenta la percentuale di possibilità di diagnosi (1) [233-236]

Dal 13 al 22% delle TURP eseguite per patologia ritenuta benigna dimostrano positività per un CaP incidentale (T1a e T1b) [237-239]; casistiche più recenti danno percentuali inferiori: 2.3% sec Mettlin (1994) con 77.8% di T1a e 22.2% di T1b [68]. I CaP incidentali corrispondono ai tumori della zona di transizione più una minoranza di tumori che, a partenza dalla zona periferica hanno uno sviluppo sufficientemente vicino all'uretra da consentirne l'inglobamento nell'area dellaTUR [240].

Esiste un rapporto tra volume tumorale rilevato nei frammenti da TURP e probabilità di progressione della malattia: Lowe (1988) verificò progressione nel 6% con volume tumorale <1% dei frammenti prelevati, 12% per volumi tra 1 e 5% contro il 53% per volumi =>5% [241].

Poichè la TURP può interessare il focolaio neoplastico senza rimozione completa, è stato proposto l'impiego della TURP ripetuta per precisare la stadiazione [242]: Sheldon e Coll. (1980) proposero un protocollo per la valutazione TURP fondato sulla resezione attuata in 4 quadranti con esami separati per il materiale proveniente da ciascun quadrante allo scopo di incrementare la significatività della TUR, peraltro molto dipendente dalla tecnica utilizzata (dalla Tur standard, alla TUR profonda fino alla cosiddetta TUR radicale) e giungere ad uno staging più accurato [243].

La TUR ripetuta avrebbe un ruolo nel monitoraggio dei T1a [244-246] anche in considerazione della non indicatività della DRE e della bassa sensibilità e specificità della ETR (ancor più post-TURP) [154] con la finalità di acquisire dati utili alla selezione del trattamento più idoneo di questi pazienti.

Alcuni studi (J Hopkins Hosp [242] e Baylor Inst [245]) hanno dimostrato che è improbabile che la re-TUR rimuova completamente i focolai neoplastici in relazione alla loro sede anteriore ed apicale, (in 2/3 dei casi distale al verumontanum) ed alla frequente multifocalità (fino a 89%) [247].

La Re-TURP non appare affidabile: meno del 10 % dei T1a sono infatti risultati essere dei T1b alle TURP ripetute, senza considerare che anche i casi senza dimostrata residua neoplasia possono andare in progressione [248].

Uno studio sui reperti di prostatectomie radicali eseguite per T1a pur rilevando assenza di residua neoplasia nel 6% dei casi e residuo minimo nel 74%, ha potuto dimostrare esistenza di

neoplasia significativa di grado e stadio elevato nel 20% [249]. D'altra parte l'esame del pezzo operatorio dopo prostatectomia radicale per CaP incidentale può dimostrare nel 73% presenza di carcinoma occulto non correlato con quello evidenziato dalla TURP [250]. Il monitoraggio del PSA sembra la cosa più razionale: ogni incremento deve motivare una rivalutazione per sospetta progressione.

E' stato proposto l'impiego della TURP allo scopo di approfondire la diagnosi in pazienti con PSA elevato e mancata diagnosi di CaP agli altri esami (ETR, ER, Biopsia ripetuti): la metodica non si è però rivelata di particolare ausilio [251].

Con l'avvento del PSA da un lato ed il crescente impiego di terapie mediche e/o di tecniche endoscopiche disostruttive che non forniscono materiale per esame istologico (TUIP, TUVF; TUNA; LASER, stent) si sta assistendo ad un crollo del ruolo della TURP nella diagnosi del CaP: ciò è verificato da vari confronti tra gli anni attuali e quelli fino al 1988. Ciò sembrerebbe aumentare il rischio di mancata o tardiva diagnosi in una percentuale non trascurabile della popolazione [252, 253].

2.5. Biopsia e Patologia

2.5.1. RAZIONALE:

2.5.1.1. Quando fare la biopsia prostatica?

La biopsia prostatica andrà eseguita nei casi di sospetta eteroplasia, quindi nell'evenienza di un reperto rettale sospetto o di elevazione del PSA sierico e quando si desideri ottenere una diagnosi anatomico-patologica [35], quando, in assenza di sospetto palpatorio rettale, l'elevazione del PSA sia relativa, cioè tra i 4 e i 10 ng/ml, è consigliabile utilizzare come discriminante la decisione di eseguire la biopsia il rapporto PSA libero/PSA totale [29, 57, 254].

2.5.1.2. Come farla?

Il gruppo della Università di Stanford (California) ha dimostrato, in diversi lavori la superiorità dell'esecuzione di 6 sistematiche spazialmente separate biopsie (eseguite sotto guida ecografica transrettale nei sei sestanti della prostata), con vantaggio rispetto alla biopsia mirata di zone anomale (sospette) sia palpatorie che ecografiche, nel provvedere informazioni istologiche di valore diagnostico e prognostico nel carcinoma prostatico [255-257]. Questi dati sono stati confermati da altre fonti e trovano attualmente ampio consenso in Letteratura [258, 259].

2.5.1.3. Perché ?

I dati ottenuti in tale maniera, avrebbero oltre ad una maggior sensibilità e specificità rispetto altre forme di biopsia, il vantaggio di fornire una serie di dati complementari utili a fini prognostici. I risultati di una serie di prostatectomie radicali riportata da Ravery e Coll. [260] dimostrerebbero che i reperti anatomico-patologici risultanti dalle biopsie a sestante possono essere utilizzati per predire il volume tumorale, la estensione extracapsulare e addirittura il rischio di una recidivazione biochimica. Questi dati sono stati confermati da altri Autori, per esempio, secondo Terris e Coll. [261, 262] il volume del tumore è proporzionale alla lunghezza della neoplasia nel frustolo biotico, così in altri lavori la percentuale di tumore presente nelle biopsie si correla con dati prognostici [263, 264]. Di contro la correlazione diretta tra presenza tumorale minima e l'estensione intraprostatica del tumore non è così diretta; è stato segnalato infatti come circa il 24.5% dei pazienti con minima malattia alla biopsia possano avere malattia extraprostatica o recidive precoci dopo chirurgia o radioterapia [265, 266]. Comunque l'esecuzione di biopsie sistematiche a sestante potrebbe anche distinguere (insieme ad altri fattori prognostici) i tumori clinicamente insignificanti dai tumori significativi e questo almeno su ampie serie. Infatti nei dati di Goto e Coll. [267] il 75% dei pazienti con una lunghezza massima del tumore nel frustolo biotico di 2 mm e una PSAD di meno di 0,1, presentavano un tumore insignificante o latente, cioè di piccole dimensioni (0.5 cmc o meno, bene o moderatamente differenziato e confinato alla prostata [64, 268-270]. Epstein ha affermato che

un tumore può essere definito come insignificante quando meno di 3 mm di tumore sono presenti in un singolo frustolo delle 6 biopsie a sestante, e con Gleason "score" di valore sotto i 5 [271].

2.5.1.4. E' consigliabile eseguire più di 6 biopsie sistematicamente? (Per esempio nella zona di transizione o nella sede di lesioni sospette)

La questione è ancora da studiare e in Letteratura non vi sono pareri concordi: Eskew e Coll. sostengono che la biopsia sistematica delle 5 regioni prostatiche sia superiore alle biopsie a sestante con un beneficio del 35% nella diagnosi di tumore prostatico [272]. Questo però a patto di eseguire 13 prelievi nelle prostate sotto i 40 grammi e 18 in quelle superiori a tale peso, con il rischio, esposto da Stamey nella "Editorial comment", di evidenziare tumori non significativi [latenti]. Terris e Coll. in una serie di 161 pazienti che hanno eseguito biopsia prostatica, solo lo 0.6% (1 pz) presentava tumore nella sola zona di transizione e concludeva come non valesse la pena di estendere a tutti i pazienti tale procedura [273]. Questi dati sono in accordo con quelli di Bazinet e Coll: in una serie di 847 pz solo l'1% presentava tumore nella sola zona di transizione [274]. L'atteggiamento più corretto potrebbe essere quello di Fowler e Coll. che suggeriscono di biopsiare la zona di transizione nei soggetti a rischio dopo una prima biopsia negativa [275] e dello stesso avviso sono Fleshner e Fair che, analizzando i dati su 156 soggetti a rischio sottoposti a biopsia della zona di transizione dopo biopsie ecoguidate a sestante negative, hanno trovato che solo il 4.3% presentava tumore nella sola zona di transizione [276].

In caso di biopsia negativa, a chi bisogna ripeterLa? Come e quando?

Nei casi di biopsia ecoguidata negativa, nei casi di biopsia ecoguidata eseguita solo su lesioni ecografiche sospette e nei casi di forte dubbio diagnostico, è opportuno eseguire mappaggio ecoguidato a sestante [255-261].

In caso di biopsia a sestante negativa e forte sospetto al reperto obiettivo con innalzamento del PSA sopra i 20 ng/ml, si dovrebbe ripetere la procedura biopsiando anche la zona di transizione; atteggiamento analogo si può tenere quando ci si trovi davanti ad un aumento importante, sopra i 20 ng/ml, del PSA (avendo escluso altre cause di innalzamento) [277, 278]. Quando ci si trovi unicamente di fronte a valori di PSA tra 4 e 10 ng/ml, il paziente può essere seguito nel tempo con la PSA velocity e la ripetizione della biopsia decisa sulla base di questo parametro clinico [39, 279].

In caso di innalzamento del PSA tra 10 e 20 ng/ml si può determinare la PSA "ratio" e utilizzarne il valore come discriminante per decidere a chi ripetere la biopsia [29, 57, 254, 280].

Un'altra ragione per la ripetizione della biopsia può essere la segnalazione di una neoplasia intraepiteliale (PIN) di alto grado. Fino al 16% delle biopsie a sestante ecoguidate rivelano PIN [281-285]. Biopsie ripetute riveleranno neoplasia dal 33 al 100% dei casi con PIN di alto grado

[282, 284, 286-289]. I soggetti con PIN di alto grado andranno quindi sottoposti a ripetizione della valutazione bioptica [289].

2.5.1.5. Esiste correlazione tra biopsia e grading del pezzo operatorio?

La correlazione tra grading bioptico e grading post-operatorio è ancora unicamente indicativo; le biopsie, secondo Spires e Coll. [290] hanno una accuratezza intorno al 25% che tende a diminuire specialmente nei tumori a basso stadio. Questi dati trovano conferme in Letteratura, anche se verosimilmente il disporre di più prelievi bioptici riduce la percentuale di errori [263, 264, 266].

2.5.1.6. Che dati deve fornire l'anatomo patologo sul campione bioptico?

Il reperto anatomo-patologico dovrebbe fornire i seguenti elementi:

Numero di frustoli esaminati, lunghezza di ognuno e orientamento (se fornito).

Se è presente carcinoma nella biopsie il referto dovrebbe contenere per ogni frustolo inviato:

Tipo istologico.

Grado istologico (Gleason o quello di riferimento nell'Istituzione).

La misura dell'ammontare di tumore presente (sia la lunghezza del tumore in mm per frustolo e la percentuale di frustolo bioptico interessato hanno la loro importanza prognostica).

Estensione del tumore (invasione perineuronale, invasione vascolare, interessamento del tessuto periprostatico (grasso) o di organi adiacenti (vescichette seminali).

Se è presente PIN di elevato grading, questo deve essere riportato nel referto e tutti i frustoli vanno riesaminati.

Le PIN di basso grado possono non essere riportati nel referto.

Prostatite cronica e prostatite granulomatosa devono essere riportate nella refertazione in quanto possono portare ad elevazione del PSA ed a indurimenti sospetti sulla superficie della ghiandola [291-294].

2.5.1.7. Quando e a chi è sufficiente eseguire un agoaspirato?

La citologia per aspirazione con ago sottile (FNAB) della prostata appare come una semplice, economica alternativa alla biopsia con ago: è pressochè esente da complicanze [295] ed ha una alta sensibilità nel diagnosticare il carcinoma prostatico. Comunque, la FNAB necessita di essere eseguita da un Urologo formato e interpretata da un Cito-patologo esperto [296-298]. In Letteratura vi sono poche studi che confrontano la sensibilità e la specificità della FNAB transrettale digitoguidata con la biopsia ecoguidata. Engelstein e Coll. hanno paragonato le due modalità per ottenere una diagnosi anatomo-patologica riportando un valore predittivo positivo del 98%, con una sensibilità dell'81% per la FNAB [299]. Questi dati sono in accordo con quelli

di Lee e Coll. che riportano percentuali di specificità del 97% con sensibilità dell'83% [300]. Altri lavori hanno riportato una sensibilità e specificità più basse. Waisman e Coll. riportano una sensibilità del 94% e una specificità del 61% [301], ma Ragde e Coll. evidenziano una sensibilità del 51% con specificità del 95% [302]. Tutti questi dati sono discordanti e probabilmente i vari studi non sono confrontabili per le diverse popolazioni studiate e i differenti metodi utilizzati. Verosimilmente in presenza di un Citologo esperto la biopsia con ago e la FNAB sono paragonabili per ottenere o escludere la diagnosi di tumore prostatico [303]. Inoltre è riportata una buona correlazione tra grado citologico e grado istologico [303, 304]. I risultati della FNAB potrebbero essere migliorati con l'utilizzo dell'ecografia transrettale [300, 305], e l'esecuzione di FNAB sistemiche come descritto per le biopsie ecoguidate [255].

Sicuramente la FNAB è poco traumatica, economica, facile da eseguire e si propone come mezzo diagnostico di elevata sensibilità e specificità. I suoi limiti sono rappresentati dalla necessità di avere a disposizione un cito-patologo esperto e l'impossibilità di ottenere un grading più completo come lo "score" di Gleason. Può pertanto essere proposta o come mezzo diagnostico di primo impiego [299] o per la diagnosi di carcinoma prostatico nei pazienti anziani o in pazienti in scadenti condizioni generali o già con metastasi [306].

2.5.2. IL GRADING

Il grado è un parametro essenziale nella valutazione del tumore prostatico, e ha rappresentato fin dalla prima classificazione di Broder [307] il tentativo da parte dei patologi di individuare il comportamento biologico del tumore [308].

La classificazione del grading si basa sulle caratteristiche di sdifferenziazione cellulare (citologico) e sull'architettura del tessuto (istologico) [309]. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 1980 ha definito un punto fondamentale: la distinzione tra il grado valutato sul nucleo (grado del nucleo) dal grado valutato sulle caratteristiche del tessuto (grado istologico) [310]. Nella **Tabella 2.5.-1** sono rappresentate le definizioni di questo sistema. Sono stati fatti successivi tentativi di ulteriori miglioramenti classificativi con sistemi che integrassero i due parametri proposti dall'OMS, ma il difetto di tutti questi sistemi è che i gradi intermedi sono eterogenei e non è direttamente estrapolabile dal grado il significato prognostico nel singolo paziente. In effetti un sistema molto più analitico dovrebbe offrire lo spunto a prendere in considerazione le caratteristiche istologiche che altri sistemi meno analitici raggruppano, rendendo appunto eterogenei i gradi intermedi.

Il più utilizzato è il sistema di **Gleason** che valuta l'architettura della neoplasia e la sua correlazione con lo stroma [311]. che è quindi un grading esclusivamente istologico [311], ha avuto una grande diffusione per il supporto ottenuto dal gruppo di studio del National Prostate Cancer Detection Project nel 1979. Ne è risultata una certa convergenza nell'uso del sistema di Gleason, che anche nei piccoli campionamenti permette una buona predittività prognostica [311, 312]. Il limite del sistema, pur avendo un'ottima affidabilità prognostica [313, 314], è la sua riproducibilità soprattutto in Paesi diversi dagli Stati Uniti. E' un sistema che prevede 5

gradi e che nel tentativo analitico suddivide ulteriormente i singoli gradi. In base alle alterazioni del tessuto viene attribuito un grado da 1 a 5. Poichè il carcinoma prostatico è spesso eterogeneo, questo sistema prevede inoltre la possibilità di stimare un punteggio, o "score", in cui nell'analisi di un tessuto, viene sommato il grado ivi più rappresentato come prima principale frequenza al grado rappresentato con la seconda frequenza. Viene attribuito un punteggio da 2 a 10, cioè punteggio minimo 2 (=1+1), punteggio massimo 10 (=5+5); si può attribuire ai valori di punteggio da 2-4 un significato di bassa malignità, a quelli di 5-6 malignità intermedia, dai 7 ai 10 di alta malignità.

Il sistema WHO (**Mostofi**). Questo sistema è misto, sia citologico che istologico: è quindi basato sia sul grado di differenziazione ghiandolare che di anaplasia cellulare. Vengono attribuiti 3 gradi di malignità con aumento crescente della malignità da 1 a 3 e con questa classificazione diversi Autori hanno dimostrato una buona correlazione prognostica; è il sistema meglio paragonabile al grading citologico [315, 316]. I parametri di questa classificazione hanno dimostrato possedere un buon indice prognostico sia usati individualmente sia correlati tra loro e con lo stadio [317, 318]. Schröder però ha trovato differenze significative nella sopravvivenza solo rispetto al grado di anaplasia ed alla differenziazione ghiandolare [317-320].

Tabella 2.5.-1 : Grado del nucleo (citologico) e Grado istologico secondo il sistema proposto dall' OMS [310]

GRADO del NUCLEO: l'anaplasia nucleare è definita come variazione del volume, della forma, della distribuzione della cromatina e delle caratteristiche dei nucleoli. Tali variazioni possono essere:		
	modeste	Grado I
	moderate	Grado II
	marcate	Grado III
GRADO ISTOLOGICO		
Grado I	tumore ben differenziato: composto da ghiandole semplici piccole o grandi	
Grado II	tumore moderatamente differenziato: composto da ghiandole composte, fuse o cribriformi.	
Grado III	tumore scarsamente differenziato: presenza di poche ghiandole	
Grado IV	tumore anaplastico: assenza di ghiandole	

Il sistema **M.D. Anderson**. E' basato unicamente sulla differenziazione ghiandolare, vengono considerati 4 gradi: nel 1° grado dal 75% al 100% del tessuto si ha una differenziazione in senso ghiandolare, nel grado 2°, dal 50 al 75% di differenziazione, nel 3° dal 25% al 50% e nel 4° il tessuto differenziato è sotto al 25% del totale. Viene riportato un significato prognostico diretto a seconda del grado di differenziazione [321].

Il sistema di **Gaeta**. Questa classificazione analogamente a quella di Mostofi include sia la valutazione citologica che quella ghiandolare, con l'attribuzione di 4 gradi [322] con riferito significato prognostico, specie per quanto riguarda l'interessamento linfonodale [323].

Grading citologico Per quanto riguarda l'assegnazione del grading citologico, questo è basato sull'anaplasia, ma viene presa in considerazione anche la configurazione degli aggregati cellulari [324], anche questi dati sono stati correlati con le sopravvivenze ed hanno mostrato possedere valore prognostico [303, 325].

2.5.2.1. Quale Grading ?

Il grado del tumore, indipendentemente da come viene definito, non è una misura scalare verificabile [311]. E' essenzialmente una valutazione soggettiva e sicuramente esistono frequenti differenze valutative non solo tra osservazioni fatte da patologi diversi sul medesimo tessuto, ma anche tra diverse osservazioni fatte dal medesimo patologo [324]. A questa caratteristica intrinseca al metodo occorre aggiungere una caratteristica propria del carcinoma prostatico che essendo eterogeneo si presenta con un'ampia variabilità sia delle caratteristiche di crescita, sia dei tipi di cellule e dei gradi di anaplasia [326]. L'entità del problema può essere riassunta in un dato: sono stati proposti quasi **40 sistemi diversi** di classificazione in gradi del carcinoma prostatico ritenuti dai propositori un passo avanti nell'affidabilità prognostica, ma contestati da altri come insoddisfacenti [308].

I due problemi fondamentali delle classificazioni in gradi sono la loro riproducibilità e la loro affidabilità prognostica. Di fatto i due parametri sono inversamente proporzionali: la riproducibilità del grado, cioè l'assegnazione del medesimo grado in differenti valutazioni dello stesso tessuto, è inversamente proporzionale alla sua affidabilità prognostica, cioè alla sua capacità di predire il comportamento del tumore [327]. Questo significa che il sistema di grado che permette la migliore affidabilità prognostica è anche il meno riproducibile. La miglior mediazione tra riproducibilità e affidabilità prognostica è stimata essere nei sistemi di Broders e Mostofi-Schröder [327], ma è pur sempre una via di mezzo che attualmente è poco praticata.

I limiti dei sistemi classificativi si evidenziano soprattutto quando il materiale è scarso e disomogeneo come nelle biopsie, risultando nella generale tendenza alla sottostima del grado su piccole quantità di materiale [312]. E' dunque suggeribile l'impiego di più di un sistema classificativo per poter valutare l'affidabilità prognostica [327], tenendo peraltro in conto che i vari sistemi non sono direttamente confrontabili tra loro a causa dei differenti criteri classificativi e che è incongruo accorpate i gradi dei sistemi più analitici (ad esempio Gleason) per poterli paragonare a gradi di sistemi più sintetici (Mostofi) [308].

Comunque la problematica rispetto ai vantaggi e svantaggi di ogni sistema resta aperta ed in Letteratura mancano lavori comparativi. Tutti i metodi soffrono di essere dipendenti dalla soggettività interpretativa dell'esaminatore, ma tra anatomo patologi formati ed esperti, la riproducibilità inter esaminatore è soddisfacente [324]. Tutte le classificazioni hanno il limite dell'incertezza predittiva ai fini prognostici per quanto riguarda le forme intermedie. In molti

paesi i lavori clinici utilizzano il punteggio di Gleason, cioè il Gleason “score”, ma sono riportati in Letteratura lavori con tutti i differenti sistemi interpretativi.

2.5.2.2. Caratteristiche del campionamento ai fini del grading

Assegnare un grading ad una singola biopsia è sicuramente difficile; il compito dell'Anatomo-patologo risulterà meno arduo quanto più materiale avrà a disposizione da esaminare ed a questo scopo 6 biopsie ottenute a sestante paiono essere raccomandabili per ottenere materiale sufficiente [29, 57, 254, 328]. L'esaminatore poi provvederà a cercare di ottenere dati riguardo l'estensione locale del tumore. Un predittore diretto dell'estensione sarà naturalmente l'eventuale sconfinamento neoplastico nel grasso periprostatico. Si possono ottenere campioni di grasso quando le biopsie vengano ottenute tangenzialmente alla zona periferica o l'ago sia inserito 1-2 mm al di fuori dei limiti ecografici della prostata. Con questi accorgimenti è possibile determinare in molti casi l'eventuale perforazione capsulare [260]. Recentemente alcuni lavori suggeriscono di biopsiare le vescicole seminali in gruppi a rischio come gli stadi clinici T2b o con PSA elevato o Gleason score superiore a 7, ma l'utilità di questo approccio non è confermata nei casi negativi [329, 330]. Gli elementi predittivi indiretti sono rappresentati dai fattori di aggressività del tumore, primo tra tutti il grado di differenziazione. Viene riportato che solo il 3% dei tumori con Gleason “score” di 2-4 presenterà invasione delle vescichette seminali, contro il 73% di sconfinamento extracapsulare che presentano i tumori con “score” di 8-10 [95]. La critica dell'assegnazione di un grading del tessuto neoplastico ottenuto da un frustolo bioptico risiede nella correlazione non univoca tra questo e il grading definitivo del pezzo operatorio [312], comunque non esistono attualmente altre metodologie più precise, e si ritiene che la causa delle difficoltà della correlazione tra i due grading risieda nella multifocalità dei tumori di volume maggiore [331-334]. Il grading bioptico viene comunque accettato come fattore prognostico dalla maggior parte dei lavori [335].

2.5.3. UTILITÀ DELLA BIOPSIA NEL FOLLOW-UP

L'indicazione alla biopsia dopo prostatectomia radicale si ha quando si sospetti una recidiva locale per innalzamento del PSA. In questo caso una biopsia positiva può guidare ad una terapia locale, la biopsia, da eseguirsi ecoguidata, andrà eseguita anche in assenza di sospetto palpatorio in quanto il prelievo eseguito nella regione anastomotica vescico uretrale è stato dimostrato essere positivo per recidiva tumorale nel 25% dei casi palpatorialmente non sospetti [92, 336]

2.6. Valutazione Linfonodale

La presenza di metastasi linfonodali conferisce una cattiva prognosi ai pazienti affetti da carcinoma della prostata (CaP). L'evoluzione della malattia in questi casi non è influenzata in modo significativo dai trattamenti radicali [337-339]. La valutazione linfonodale è, conseguentemente, cruciale per evitare complicanze, sequele e costi della terapia radicale (chirurgica o radiante) a pazienti che da essa non trarrebbero un concreto beneficio.

2.6.1. METODICHE DI IMAGING

Linfangiografia: metodica che ha conosciuto popolarità negli anni '80, da allora è progressivamente in disuso. In un articolo della letteratura più recente ad essa vengono attribuite una percentuale di falsi positivi del 59% e di falsi negativi del 36% [340], anche associando la linfografia alla CT.

CT: rappresenta un'informazione diffusa che la CT nella stadiazione dei linfonodi pelvici abbia una sensibilità del 50 - 60%; un'eccellente revisione che contiene numerose voci bibliografiche è stata pubblicata da C. Perez [341].

MRI: ad essa si attribuisce una specificità nettamente maggiore rispetto alla CT [341]. Tuttavia è opportuno considerare che :

- non esistono studi consistenti che descrivano falsi positivi e falsi negativi confrontando imaging di risonanza magnetica di linfonodi e materiale cito-istologico;
- le apparecchiature non hanno ancora diffusione ubiquitaria;
- il costo dell'esame è il più elevato.

Pertanto, il più affidabile metodo di valutazione dei linfonodi è rappresentata dalla linfadenectomia.

2.6.2. LINFOADENECTOMIA PELVICA BILATERALE

Costituisce il primo tempo della prostatectomia radicale retropubica e, nella maggior parte dei Centri, gli Urologi affidano all'esame estemporaneo al congelatore la valutazione dei linfonodi e la conseguente decisione se proseguire od interrompere l'intervento.

Nella letteratura che riguarda l'efficienza dell'esame istologico al congelatore, tuttavia, esiste un'alquanto ampia disomogeneità di dati. Una revisione dell'esperienza di 6 centri molto qualificati descrive un'incidenza di falsi negativi tra il 19 ed il 40% con media del 28% [342].

A partire dagli inizi degli anni '90 si è diffusa la laparoscopia operativa e, nella patologia di interesse urologico, ha trovato applicazione nella linfadenectomia pelvica laparoscopica di stadiazione per il CaP [343, 344]. Di essa è stata dimostrata l'equivalenza rispetto alla

linfadenectomia a “cielo aperto” [345, 346]. Nonostante ciò, le difficoltà specifiche, connesse con la ripida curva di apprendimento, le complicanze inerenti la tecnica unitamente alla ridotta incidenza di metastasi linfonodali fanno sì che il numero dei pazienti che ricava un reale beneficio dalla linfadenectomia pelvica laparoscopica sia alquanto ridotto [347]. La percentuale di pazienti con metastasi linfonodali appare ridotta rispetto al passato. La letteratura degli ultimi 5 anni riporta svariate osservazioni che documentano questa affermazione [78, 348-354].

La tabella 2.6-1 riporta una metanalisi degli studi più significativi sull'argomento. Essa è stata compilata prendendo in considerazione le pubblicazioni più recenti delle esperienze più numericamente consistenti. Il risultato della metanalisi dimostra che, su un totale di 5247 pazienti, la media aritmetica di metastasi linfonodali è del 10,3% con una mediana di 7,7%.

Tabella 2.6-1

AUTORE	No. pz.	% N+
254 Petros	521	6.7
255 Danella	229	5.7
256 Levran	409	3.7
69 Bluestein	1632	12.0
62 Partin	703	11
257 Bangma	214	30
258 Campbell	245	6.5
259 Narayan	813	10
260 Bishoff	481	7.7
Totale	5247	M 10,3% m 7.7

Indubbiamente questo risultato riflette l'impatto derivante da un affinamento delle capacità di diagnosi che avviene ad un momento più precoce della storia naturale della malattia in seguito all'introduzione dell'uso del PSA, delle agobiopsie “a sestante” e di una maggiore consapevolezza della patologia.

Parallelamente a ciò, sono state riconosciute 3 caratteristiche della neoplasia, il livello di PSA, il punteggio di Gleason ottenuto dalle agobiopsie prostatiche e lo stadio clinico di malattia che dimostrano un valore predittivo affidabile delle probabilità di metastasi linfonodali [78, 347, 352-354].

La combinazione dei 3 parametri descritti, ed in particolare, un livello di PSA ≤ 10 ng/ml, un punteggio di Gleason ≤ 6 nelle biopsie e lo stadio intracapsulare della malattia (cT2, B) permette di individuare pazienti nei quali il rischio di metastasi linfonodali appare così ridotto (< 3%) da non giustificare la necessità della linfadenectomia pelvica.

2.7. Markers

I marcatori sierici si sono dimostrati di enorme importanza clinica nella diagnosi, trattamento e follow up delle neoplasie.

Il valore ultimo di qualsiasi marker sierico dipende direttamente da molteplici fattori. La specificità rappresenta uno dei requisiti assoluti; infatti, la presenza di falsi positivi ne limita notevolmente il valore nella diagnosi di malattia, e lo rende inutile nel monitoraggio della terapia e nel follow up. Al contrario, le limitazioni nella sensibilità di un particolare test possono essere maggiormente accettabili in clinica quando si dispone di alternative, o esistono tecniche di indagine complementari.

Il carcinoma della prostata rappresenta senza dubbio una delle neoplasie in cui i markers hanno storicamente giocato un ruolo importante nella pratica clinica quotidiana. In passato gli urologi disponevano della sola fosfatasi acida prostatica. Oggi hanno a disposizione il uno dei markers più utili tra tutti quelli finora utilizzati nella diagnosi e nel follow up dei tumori.

Ciononostante, il PSA presenta alcune limitazioni che sono state analizzate nel rispettivo capitolo; pertanto, la ricerca si è orientata, e si sta focalizzando, sulla valutazione di altri marcatori in grado di complementare il PSA nelle cosiddette zone grigie, con particolare riguardo alla diagnosi di metastasi ossee in alternativa alla scintigrafia ossea o in grado di identificare i pazienti a maggiore o minore probabilità di metastasi ossee, alla prognosi ed all'identificazione precoce dei tumori con minore ormonosensibilità.

Di pari passo, la ricerca si è orientata nell'identificazione di nuovi markers sierici, in genere derivanti da osservazioni con colorazioni immunoistochimiche, che si sono dimostrati di una certa utilità prognostica.

L'analisi che segue intende offrire lo "stato dell'arte" sulle vecchie e sulle nuove sostanze, descrivendone le caratteristiche, le informazioni che possono derivare dalla loro ricerca e le prospettive future.

2.7.1. FOSFATASI ACIDA PROSTATICA (PAP)

Dalla scoperta dell'enzima e della sua associazione con il carcinoma prostatico oltre 50 anni fa, gli urologi hanno utilizzato la PAP per la diagnosi, la stadiazione ed il monitoraggio clinico dei pazienti [355]. Allo scopo di migliorarne l'accuratezza, sono stati utilizzati molti metodi per il suo dosaggio, da quello enzimatico, alla controimmunolettroforesi, a metodiche radioimmunologiche con anticorpi monoclonali [356-358]. Infatti, erano noti i problemi relativi al dosaggio della PAP, quali l'interferenza con le fosfatasi acide non prostatiche, la nota fluttuazione circadiana, l'influenza della manipolazione prostatica, e la necessità di

un'appropriata raccolta e processazione del siero a causa di un'eccessiva instabilità dell'enzima [355].

Per quanto riguarda la clinica, la PAP è elevata in relazione all'estensione della malattia [358]. Infatti, la PAP risulta elevata in circa il 12% dei pazienti con stadio A, dal 15 al 20% in stadio B, dal 29 al 38% in stadio C, e nel 60-82% dei pazienti in stadio D [357]. Utilizzando tecniche radioimmunologiche, l'affidabilità aumenta, arrivando al 33%, 79%, 71% e 92% a seconda dello stadio [358]. Questi dati furono confermati anche da altri studi quali quello di Carson [359].

La PAP non è utile nello screening e nella diagnosi precoce di malattia: infatti, in questi casi solitamente è normale [360]. Inoltre, a causa dei problemi relativi al dosaggio, una PAP elevata ha un valore predittivo positivo estremamente basso, inferiore al 5% [361].

Per quanto riguarda la sua utilità nella stadiazione, uno studio eseguito alla John Hopkins su 460 pazienti candidati a prostatectomia radicale [362] ha rivelato come solo in 4 casi (0.9%) la PAP da sola avrebbe costituito un criterio di esclusione per la prostatectomia radicale. Gli autori concludono quindi che il dosaggio della PAP non avrebbe alcuna utilità prima della prostatectomia radicale in quanto solo raramente fornirebbe indicazioni non ottenibili con l'esplorazione rettale o il PSA.

Molti autori hanno valutato l'utilità della PAP nel monitoraggio della malattia dopo le diverse terapie; la conclusione è unanime: il PSA è superiore alla PAP [21, 363-366]. Infatti, il PSA è più efficiente nell'identificazione dei veri positivi e dei veri negativi rispetto alla PAP; il dosaggio della PAP non fornisce alcuna ulteriore informazione.

In conclusione, il PSA è superiore alla PAP nella diagnosi, nello screening e nel monitoraggio della terapia; non c'è alcuna necessità di richiedere la PAP in una paziente con carcinoma della prostata, poiché il PSA è il marker più appropriato in questi pazienti.

2.7.2. ENOLASI NEUROSPECIFICA (NSE)

La componente epiteliale della prostata è composta da cellule basali e secretorie, e da una terza popolazione cellulare di cellule altamente specializzate in grado di secernere serotonina, calcitonina ed altri peptidi. Queste cellule, denominate "endocrine-paracrine", vennero scoperte da Pretl nel 1944 [367]. Esse fanno parte di un complesso sistema di cellule denominato APUD (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation) da Pearse [368]. Sono presenti in numero relativamente grande nella prostata e nell'uretra [367, 369]. Il loro ruolo funzionale è tuttora sconosciuto ma, per analogia con le altre cellule endocrine-paracrine dell'apparato respiratorio, digerente e pancreatico [370-374], è stato ipotizzato che possano rivestire un ruolo importante nella crescita e differenziazione e nella regolazione omeostatica dei processi secretivi della ghiandola matura. Queste cellule, infatti, sono presenti anche nella prostata in fase di sviluppo [375]. Recentemente, Noordzij et al. [376] hanno dimostrato che esse probabilmente non presentano recettori per gli androgeni e sono perciò primariamente androgeno-indipendenti.

Alcuni dei neuropeptidi secreti da queste cellule agirebbero come fattori di crescita per le cellule prostatiche epiteliali.

L'incidenza della differenziazione neuroendocrina nel carcinoma prostatico è stata osservata in circa il 10% dei tumori [364, 377]. Nella maggior parte dei casi si tratta di adenocarcinomi con un certo numero di cellule endocrine-paracrine, mentre nel 2% dei casi si tratta di un vero e proprio tumore prostatico a piccole cellule e di tumori carcinoidi della prostata.

I tumori a piccole cellule sono generalmente caratterizzati da notevoli dimensioni alla diagnosi, dalla prognosi generalmente peggiore, e dalla mancanza di ormonosensibilità [366].

Anche la focale identificazione di differenziazione neuroendocrina nel contesto della neoplasia è stata associata ad una prognosi infausta: infatti, Glezerson e Cohen [378], hanno riscontrato che i tumori con differenziazione neuroendocrina avevano una prognosi significativamente peggiore rispetto a quelli convenzionali, con una sopravvivenza a 2 e 6 anni del 35 e dello 0%, verso una sopravvivenza del 97 e del 94% ($p < 0.0001$).

Una spiegazione di questo fatto sembra essere data dalla forte relazione tra differenziazione neuro-endocrina e grado del tumore, come dimostrato da di Sant'Agnesse [369, 366]. Un'altro fattore è l'ormonoresistenza che caratterizza questi tumori [379-384], e che spesso gli adenocarcinomi in trattamento ormonale presentano una successiva differenziazione neuroendocrina [369, 378, 379, 385].

Vista la verosimile importanza prognostica del reperto di una differenziazione neuroendocrina, alcuni autori ritengono utile l'utilizzo di un marcatore che possa evidenziarne la presenza nel contesto degli adenocarcinomi. L'enolasi neuro-specifica (NSE) è un isoenzima dell'enzima glicolitico enolasi che è identificabile all'interno di neuroni e cellule neuroendocrine. I tumori prostatici con differenziazione neuroendocrina possono essere quindi associati ad elevate concentrazioni sieriche di enolasi neurospecifica [369].

Tarle e Rados [380] hanno riscontrato elevate concentrazioni di NSE nel 21.7% dei pazienti con adenocarcinoma prostatico non-responders alla terapia ormonale; nei pazienti responders, la percentuale di pazienti con elevata NSE era del 2.2%.

Più recentemente, Allen e coll. [381], hanno studiato la possibile correlazione tra presenza di cellule neuroendocrine e sopravvivenza in 160 pazienti consecutivi affetti da carcinoma prostatico con un follow up di almeno 5 anni. Essi concludono che, non avendo osservato differenze statisticamente significative nella sopravvivenza tra pazienti con e senza cellule neuroendocrine, esse non rivestono particolare valore prognostico nei pazienti con adenocarcinoma prostatico.

L'analisi della letteratura rivela come siano comunque necessari ulteriori studi per determinare l'effettiva utilità della determinazione della NSE nei pazienti con carcinoma prostatico come variabile prognostica indipendente.

2.7.3. CROMOGRANINA-A (CgA)

La Cromogranina-A è un marcatore immunoistochimico assai sensibile delle cellule neuroendocrine. Abrahamsson et al [386] hanno dimostrato come la CgA sia utile nella colorazione selettiva di cellule neuroendocrine nel contesto di un adenocarcinoma prostatico. Il dosaggio sierico della CgA è utile in una varietà di neoplasie a cellule neuroendocrine, quali il feocromocitoma, i tumori carcinoidi, i tumori delle isole pancreatiche ed il carcinoma midollare della tiroide [387].

Kadmon et al [388] trovarono elevati valori di CgA in 12 di 25 soggetti (48%) con adenocarcinoma prostatico in stadio D2 (48%). Tutti i pazienti con CgA elevata avevano tumori ormonoresistenti aggressivi associati a PSA e PAP normali in un terzo dei casi.

Cussenot et al. [389] hanno riscontrato livelli sierici significativamente elevati di CgA nei pazienti con tumore prostatico ormono-resistente, che erano associati a differenze statisticamente significative nella sopravvivenza.

Deftos e coll. [390], in un recente studio, concludono che questo marker sierico endocrino potrebbe quindi essere utile nell'identificazione dei pazienti con cancro della prostata associato a normali livelli di PSA e PAP, avendo riscontrato una maggiore corrispondenza tra livelli di CgA ed estensione della malattia di quanto facesse presupporre il dosaggio del PSA.

Ad ogni modo, nessuno dei markers di differenziazione neuroendocrina sembra al momento poter competere con il PSA nella diagnosi e nel follow up dei pazienti con adenocarcinoma della prostata. La fonte cellulare di origine di questi markers è diversa, e ciò rappresenta un concetto importante; infatti, questi marcatori potrebbero offrire informazioni complementari al PSA.

Inoltre, la possibilità di utilizzo di questi marcatori è sicuramente episodica nella realtà nazionale al di fuori di specifici protocolli di ricerca.

2.7.4. FATTORI DI CRESCITA PEPTIDICI

Oltre agli androgeni, esisterebbero altri fattori di crescita per la prostata. Sono stati identificati numerosi fattori di crescita peptidici; questi sarebbero polipeptidi embrionali conservati, e possederebbero molteplici proprietà biologiche. Alcuni, come il TGF-Alfa, l'EGF e l'FGF, sono stimolatori della crescita cellulare mentre altri come il TGF-beta, potrebbero sia stimolare che inibire la proliferazione cellulare a seconda del tipo di cellula.

Nel tumore della prostata, il TGF-beta sembrerebbe essere uno dei fattori di crescita più importanti [391]. La sua espressione è elevata nei tumori prostatici sia animali che umani; infatti, nel modello tumorale Dunning nel ratto, non solo è presente un'elevata espressione del TGF-beta₁, ma più il tumore è indifferenziato ed a crescita rapida, maggiore sarebbe l'espressione del TGF-beta₁ [392]. Inoltre, è stato dimostrato come sia il TGF-beta₁ che il TGF-beta₂ siano elevati in linee di tumore prostatico metastatico umano, quali la DU145 e la PC3 [393]. Il TGF-beta₁ non sarebbe elevato nell'IPB umana. Queste osservazioni confermerebbero la possibilità che il TGF-beta₁ possa essere un marker tumorale per il carcinoma della prostata, sia a seguito di colorazione immunoistochimica che misurando la sua concentrazione urinaria.

Ad ogni buon conto, l'utilizzo di questi markers è ancora sperimentale.

2.7.5: p53

Il gene soppressore tumorale p53 è uno dei geni che subiscono più frequentemente mutazioni nelle neoplasie umane. Alcuni studi hanno dimostrato come le mutazioni di questa proteina nel carcinoma prostatico non sono comuni, ma siano associate a malattia avanzata o a tumori ormonoresistenti [394, 395].

La dimostrazione della presenza della p53 nei campioni tissutali è resa possibile immunostochimicamente per la disponibilità di un anticorpo monoclonale specifico. Il suo ruolo è però ancora controverso, anche se in Letteratura sono presenti numerosi studi che sembrano attribuirle un ruolo promettente, particolarmente nella diagnosi precoce delle neoplasie ormonoresistenti.

Recentemente Stattin e coll. [396] e Grignon e coll. [394] hanno dimostrato come l'espressione della p53 costituisca, nel carcinoma prostatico localizzato e localmente avanzato, un fattore prognostico indipendente, correlandosi con Stadio, Grado, tempo di progressione e sopravvivenza del paziente.

Gli stessi autori hanno dimostrato come essa sia associata significativamente a tumori con comportamento più aggressivo.

Al contrario, Mc Donnell et al [397] non hanno riscontrato alcuna correlazione tra espressione della p53 e sopravvivenza in pazienti con carcinoma prostatico metastatico.

In conclusione, anche per la non ubiquitaria possibilità di utilizzo, questo marcatore non può ancora essere consigliato nella valutazione routinaria dei pazienti con adenocarcinoma prostatico. Sono necessari ulteriori studi su casistiche più ampie e con un follow up maggiore.

2.7.6.: MARKERS DI METASTATIZZAZIONE OSSEA

Le metastasi ossee costituiscono una delle cause più frequenti di morbidità, con dolore e fratture patologiche. La diagnosi ed il monitoraggio delle metastasi ossee sono quindi essenziali nel trattamento dei pazienti con carcinoma prostatico [79].

Attualmente, la scintigrafia ossea è la metodica più comunemente usata per diagnosticarle e monitorarle; questa è però una metodica costosa, di elevata sensibilità, ma non altrettanto specifica [123, 218, 398-400]. Nei casi dubbi, inoltre, la radiologia convenzionale e la CT non sempre riescono a fornire risposte definitive, e non è raro il ricorso alla biopsia mirata delle lesioni sospette.

La ricerca si è pertanto orientata verso marcatori alternativi, in grado cioè di identificare i soggetti con maggiori probabilità di metastasi ossee, in cui eseguire la scintigrafia.

2.7.6.1.: PSA: Il PSA si è dimostrato inferiore alla scintigrafia per quanto riguarda la diagnosi di metastasi ossee: Chybowsky et al. [79] hanno riscontrato un valore predittivo negativo (NPV) alla diagnosi del 99.7% su 521 casi in confronto alla scintigrafia, utilizzando un cut off di 20 ng/ml; Perachino et al. [399], in una serie di 321 pazienti ed utilizzando il medesimo cut off, hanno calcolato un NPV ancora inferiore (89.5%).

La sua utilità in corso di terapia ormonale è scarsa, essendo presenti valori normali di PSA nel 50-60% dei pazienti con metastasi ossee [123].

In corso di terapia, infatti, Maeda et al. [400] hanno dimostrato come il PSA non rifletta inoltre l'estensione della malattia. Questi dati sono confermati anche da altri autori [79, 123, 401].

2.7.6.2.: Il procollagene I (PICP) è il peptide carbossiterminale del collagene I, un tipo di collagene presente unicamente nei tendini e nelle ossa: il PICP può essere dosato nel siero per mezzo di anticorpi monoclonali specifici [402]. Il livello sierico di PICP è correlato alla sintesi di collagene osseo e costituisce pertanto uno degli indici di rimaneggiamento osseo; molti autori hanno confermato la sua buona attendibilità come marcatore di attività osteoblastica [398, 399, 402-405].

Per quanto riguarda la diagnosi di metastasi ossee nel carcinoma prostatico, esistono lavori comparativi verso la scintigrafia; tutti gli autori ne confermano l'accuratezza quasi paragonabile alla scintigrafia, con valori di sensibilità e specificità oscillanti tra l'89.5 ed il 96% [403, 404]. Recentemente, Perachino et al [399] e Maeda et al. [400] ne hanno suggerito l'uso routinario in associazione al PSA per ridurre il numero di scintigrafie del 60-70% circa senza ridurre l'accuratezza della stadiazione. Comunque, solo Maeda e coll., nel lavoro citato, hanno riscontrato una corrispondenza tra concentrazione di PICP ed estensione della malattia metastatica.

Se i risultati ottenuti fossero confermati in casistiche più ampie, la metodica potrebbe essere proponibile, particolarmente nei centri dove non è possibile eseguire la scintigrafia.

2.7.6.3.: La fosfatasi alcalina (ALP) è stata per anni utilizzata come marcatore di metastasi ossee, particolarmente in era pre-scintigrafica [406]. Peraltro, i metodi attualmente a disposizione per il dosaggio della ALP, consentono una misurazione semiquantitativa, dovendo distinguerla dall'isoenzima epatico, con ridotti valori di sensibilità, ma elevata specificità.

Maeda et al. [400] hanno recentemente confrontato i vari marcatori ossei; essi hanno riscontrato differenze statisticamente significative nei valori sierici di ALP nei soggetti con metastasi ossee rispetto a quelli senza metastasi; ciononostante, esiste una significativa sovrapposizione dei valori che ne limita considerevolmente l'utilità diagnostica.

2.7.6.4.: Fosfatasi alcalina ossea (BALP). Solo recentemente, è stato introdotto in commercio un kit radioimmunologico che consente la misurazione quantitativa dell'isoenzima osseo della fosfatasi alcalina (BALP) [407]. Gli studi finora pubblicati hanno riscontrato una buona sensibilità e specificità della metodica [400, 406, 407], con valori

rispettivamente intorno al 70 ed al 95%. Maeda e coll [400] hanno riscontrato un'affidabilità globale superiore rispetto alla fosfatasi alcalina totale.

Ad ogni modo, è necessario ampliare l'esperienza clinica prima di poter inserire la BALP tra gli strumenti utili all'identificazione dei soggetti con elevata probabilità di scintigrafia positiva.

2.7.6.5.: Piridinolina e Desossipiridinolina: Sono metaboliti del collagene maturo e costituiscono indici specifici di riassorbimento e rimaneggiamento osseo [404]. La loro quantità urinaria può essere dosata in maniera affidabile mediante cromatografia.

Recentemente, Takeuchi et al. [408] hanno misurato i livelli urinari di piridinolina e desossipiridinolina in pazienti con metastasi ossee da adenocarcinoma prostatico; essi hanno osservato come i valori siano significativamente più elevati in questi soggetti, se paragonati a soggetti normali. Inoltre, i valori riscontrati erano correlabili all'estensione della malattia, e tendevano ad aumentare o a diminuire a seconda della risposta clinica. Altri studi sull'argomento, sempre su pazienti nipponici, sembrano confermare questi dati [401, 408, 409]; ad oggi sono stati pubblicati solo due studi su pazienti caucasici, uno di essi su pazienti con carcinoma mammario [404] e l'altro su pazienti con carcinoma prostatico [410]; questi studi, pur su casistiche limitate e selezionate, sembrano confermare l'affidabilità della metodica.

Se questi risultati saranno confermati su casistiche più ampie, il dosaggio urinario di questi metaboliti del collagene potrebbe entrare a far parte integrante della stadiazione e del follow up del carcinoma prostatico.

2.8. Il carcinoma incidentale

Il riscontro di un carcinoma incidentale rappresenta un'evenienza clinica che richiede una sistematizzazione a sè stante, in quanto l'inquadramento diagnostico ai fini terapeutici, pur usufruendo delle metodiche in uso per la diagnostica del carcinoma prostatico clinico, assume problematiche e logiche del tutto peculiari.

Si definisce come incidentale il carcinoma prostatico diagnosticato per caso, quindi in assenza di sintomi e segni clinici, nel tessuto prostatico asportato per fini diversi dalla presenza del tumore misconosciuto all'atto operatorio: ipertrofia prostatica benigna (IPB) o cistoprostatectomie per carcinoma vescicale.

Viceversa il carcinoma prostatico misconosciuto riscontrato all'esame anatomopatologico autoptico non viene definito incidentale bensì latente.

Queste definizioni sono mutuare da Mostofi [308] che, come si può facilmente desumere, identifica questi tumori in base al modo con cui sono effettuate le diagnosi. Indubbiamente il modo con cui sono effettuate le diagnosi non ha nessun significato prognostico, ma pone viceversa una problematica aggiuntiva rispetto al carcinoma clinico: che tipo di tumore è quello che abbiamo incontrato per caso?

L'importanza della domanda è sostenuta dal fatto che sappiamo esistere una significativa differenza tra prevalenza ed incidenza del carcinoma prostatico. Ciò significa che molti tumori convivono con l'ospite senza dare segni nè modificarne l'aspettativa di vita. Pertanto il riscontro casuale di un carcinoma prostatico sollecita immediatamente la domanda: è un carcinoma che non modificherà l'aspettativa di vita e quindi da non trattare, o è un carcinoma che lo farà e quindi va trattato?

La problematica clinica sollevata dal carcinoma prostatico è racchiusa tutta in questa domanda che tradotta in termini diagnostici si può esprimere così: che mezzi diagnostici abbiamo a disposizione e come dobbiamo impiegarli per identificare le caratteristiche del tumore ed il suo comportamento?

Questo problema si pone sempre più frequentemente nella pratica clinica: poichè la prevalenza e l'incidenza del carcinoma prostatico aumentano con l'avanzare dell'età [411]; con l'aumento della vita media e con l'aumento del numero di maschi trattati per IPB ci si dovrebbe aspettare un aumento dell'incidenza del carcinoma scoperto incidentalmente.

2.8.1. CLASSIFICAZIONE

Secondo il TNM nella sua versione più recente [179], il carcinoma incidentale della prostata è incluso nella categoria T1 (**Tabella 2.8-1**), che comprende tutti quei tumori clinicamente non

apprezzabili, non palpabili nè visibili con le tecniche per immagini. E' importante notare che nel sistema classificativo TNM l'ecografia è a pieno diritto parte integrante della diagnostica clinica. Un quesito prodromico da dirimere è se il carcinoma diagnosticato incidentalmente è un reale carcinoma incidentale. In altri termini, la diagnostica clinica effettuata per l'inquadramento clinico della prostata (ad esempio per IPB) è stata sufficientemente accurata per escludere la presenza di carcinoma? Pertanto occorre verificare che esplorazione rettale, ecografia transrettale e PSA siano eseguiti prima che la TUR sia eseguita, e che questa diagnostica sia risultata negativa per carcinoma. Va da sè che se la risposta è no, il carcinoma che andremo a classificare come incidentale di fatto potrebbe non esserlo, bensì trattarsi di carcinoma clinico misconosciuto. La distinzione non è pleonastica, e la disamina successiva chiarirà in termini di importanza clinica il significato della categorizzazione.

Tabella. 2.8.-1. Tumore incidentale secondo il sistema TNM, Quinta edizione 1997

<p>categoria T1 : tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile o visibile con le tecniche per immagini.</p> <p>T1a: tumore scoperto incidentalmente nel 5% o meno del tessuto resecato</p> <p>T1b: tumore scoperto incidentalmente in più del 5% del tessuto resecato</p>

"Carcinoma incidentale" è dunque una categoria che accomuna nel modo con cui sono stati diagnosticati i tumori non clinicamente evidenti.

Si sa per gli studi effettuati sui reperti autoptici [412, 413, 414] che esiste una differenza clamorosa tra prevalenza ed incidenza del carcinoma prostatico (1:100) [415]. Ciò ha portato a due comportamenti antitetici: da una parte, arguire che i tumori latenti hanno un comportamento "benigno", e quindi sarebbe logico non trattarli; dall'altra la supposizione che una diagnosi precoce potrebbe essere utile per incrementare il numero dei trattamenti curativi [416-419]. Ipotizzando in seconda analisi che il tumore incidentale non avendo (ancora!) evidenza clinica avrebbe il medesimo comportamento del carcinoma latente, si è estrapolata l'indicazione a non trattare il carcinoma incidentale. Viceversa, il carcinoma incidentale è eterogeneo: alcuni carcinomi incidentali sono rilevanti ai fini prognostici mentre altri no, allo stesso modo che alcuni tumori latenti hanno le caratteristiche dei tumori clinici e alcuni tumori clinicamente evidenti hanno le caratteristiche dei tumori latenti [420-425].

La categoria "Carcinoma incidentale" è dunque disomogenea perchè rappresenta solo un'epifenomeno: il momento in cui un tumore è stato identificato per un fatto puramente casuale (incidentale) nel corso della sua storia naturale. Ciò che viceversa importa è poter identificare se il carcinoma riscontrato incidentalmente ha importanza prognostica oppure no, e quindi se deve o meno essere trattato.

La difficoltà di inquadramento del carcinoma incidentale emerge già nelle differenze riscontrabili a livello delle due classificazioni oggi in uso, il TNM e l'AUA. Nel sistema AUA (American Urological Association) [416] il carcinoma incidentale è classificato nella categoria **A** (**Tabella 2.8.-2**). La suddivisione in A1 e A2 dipende però dal numero di foci neoplastici riscontrati all'istologia e non dalla percentuale relativa di tumore come nel sistema TNM: la

differenza tra i due criteri è notevole se si considera la enorme variabilità del tessuto ipertrofico asportato.

Tabella 2.8.-2. sistema AUA

categoria A : tumore diagnosticato incidentalmente con l'istologia

A1: tumore riscontrato in meno di 3 foci microscopici

A2: tumore riscontrato in più di 3 foci microscopici

La confusione però non si ferma qui. Infatti facendo seguito alla proposta di Jewett del 1975 [426] di individuare la distinzione tra i tumori incidentali poco importanti (A1) da quelli potenzialmente più pericolosi (A2), tentativo rivelatosi alla luce di casistiche controllate inaffidabile per l'alta percentuale di A1 andati in progressione[427], si è assistito alla generazione di numerose ridefinizioni delle categorie A1 ed A2 [243], riassunte nella **Tabella 2.8.-3.**

Tabella 2.8.-3 [428]

AUTORE	STADIO	DEFINIZIONE
Boxer	A1	focale, ben differenziato, meno di 3 frammenti
	A2	più di 3 frammenti o scarsamente differenziato
Golimbu	A1	meno di 5 frammenti ben differenziato
	A2	più di 5 frammenti o scarsamente differenziato
Bridges; Cantrell	A1	meno del 5% del tessuto resecato
Blute	A1	meno di 1 cm ³ di tumore o tumore di basso grado
	A2	più di 1 cm ³ di tumore o tumore di alto grado

Tabella 2.8.-4: percentuale di sottostadiazione dei tumori incidentali: analisi su prostatectomie radicali [429]

T1a	20 % dimostra tumore residuo di volume significativo, di cui il 12% con tumore residuo > a 1ml
T1b	100 % dimostra tumore residuo, di cui: 26 % dimostra tumore con penetrazione capsulare 10 % dimostra invasione delle vescicole seminali

Sembra che mischiare stadio e grado sia incongruo [430] e aumenti il livello critico della classificazione, tant'è che nell'ultima classificazione TNM descritta sopra si è definita solo con la percentuale di tumore la classificazione.

In ogni caso gli stadi T1a e T1b raccolgono sotto la stessa classificazione tumori eterogenei che in buona percentuale sono di fatto sottostadiati, cioè pT>1, come dimostrato dalla metaanalisi

di prostatectomie radicali eseguite per riscontro incidentale di tumore post TURP [429]. La percentuale di sottostadiazioni è riassunta nella **Tabella 2.8.-4**.

Quindi il problema da risolvere è di identificare nel materiale che ha permesso di diagnosticare incidentalmente la presenza del tumore, quelle caratteristiche del tumore stesso che siano rilevanti ai fini prognostici.

2.8.2. CARATTERISTICHE DEL TUMORE AI FINI PROGNOSTICI

Scardino ha elencato nel 1992 [415] alcune caratteristiche fondamentali per distinguere i tumori clinicamente importanti (quelli cioè che sono in grado di diminuire l'aspettativa di vita dell'ospite o almeno il suo benessere) da quelli non importanti. Alle caratteristiche raccolte da Scardino è opportuno aggiungere la multifocalità del tumore, che quando può essere identificata (negli stadi bassi appunto, poichè man mano che i vari foci neoplastici crescono tendono a confluire) ha un forte significato prognostico [431]. Queste caratteristiche, elencate nella **Tabella 2.8.-5**, sono desunte dall'analisi dei tumori latenti autoptici e incidentali dopo cistoprostatectomia, tenendo conto dell'incidenza e prevalenza del carcinoma prostatico nelle aree geografiche di provenienza [421, 422, 432]. E' da sottolineare peraltro che tra gli adenocarcinomi latenti, almeno il 20% aveva le caratteristiche di tumori clinicamente importanti [415, 421, 422, 424, 433, 434]

Tabella 2.8.-5 Importanza clinica del tumore ai fini prognostici

	tumori clinicamente importanti	tumori clinicamente non importanti
volume	grande	piccolo
grado	medio o poco differenziato	ben differenziato
ploidia	non diploidi	diploidi
crescita	invasiva	non invasiva
PSA	elevato	normale
zona di origine	periferica	di transizione
focalità	multifocale	monofocale

Le caratteristiche elencate in tabella appaiono ovvie per i tumori clinici dove volume tumorale, grado e PSA sono indicatori prognostici del carcinoma clinico. Il problema si pone decisamente in modo meno semplice se le caratteristiche elencate nella **Tabella 2.8.-5** devono essere identificate in un tumore diagnosticato incidentalmente post TURP.

2.8.3. PROBLEMI IDENTIFICATIVI

Le caratteristiche prognostiche del carcinoma incidentale, per sua definizione, sono da identificare esclusivamente nel materiale fornito al Patologo.

Che cosa viene risposto all'esame istologico dopo adenomectomia o TUR ai fini classificativi? Secondo il TNM dovrebbe esserci risposto: presenza di tumore in più o meno del 5% del tessuto resecato/asportato, rispettivamente per il T1a ed il T1b. Ma questa stadiazione non è standardizzata [435] perchè da una parte non sono standardizzati i metodi di campionamento (**Tabella 2.8.-6**) del materiale e dall'altra non sono standardizzati i metodi di stima della presenza di carcinoma sul materiale esaminato (**Tabella 2.8.-7**)

Tabella 2.8.-6 : metodi di campionamento del materiale da TUR di Prostata e criteri di esame del materiale

OMS (*) [435]:	almeno 10 g per i primi 30 g di tessuto resecato indi 1 frammento per ogni ulteriore 5 g di tessuto. Se il paziente ha meno di 60 anni esaminare tutto.
College of American Pathologists [291]	non meno di 6 frammenti per i primi 30 g di tessuto resecato indi 1 frammento per ogni ulteriori 10 g.
Rhor [436]	esaminare tutto il tessuto resecato
Murphy [437]	esaminare tutto il materiale resecato nei pazienti minori di 60 anni
Vollmer [438]	esaminare almeno 12 frammenti e incrementare fino a 10 g di frammenti quando il materiale è più voluminoso.

(*) OMS = Organizzazione Mondiale della Sanità.

Esistono pareri divergenti se si debba esaminare tutto il tessuto resecato alla TURP o solo una parte di esso. Per quantità elevate di frammenti di resezione includere tutto il materiale ed esaminarlo comporterebbe una spesa enorme ed un impiego tale di energie da mettere sicuramente in dubbio il rapporto tra costo e beneficio. Pur non essendo condivisibile l'opinione restrittiva, l'inclusione di tutto il materiale migliorerebbe solo del 10 % la quota di tumori diagnosticati, e pertanto una giusta via di mezzo, come quella proposta dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, è quella più perseguibile [438].

Tabella 2.8.-7: Stima della presenza di carcinoma sul materiale da TUR-P

*Conta dei frammenti positivi	Golimbu [439]
*Conta dei foci positivi	Khalifa [440], Parfitt [441]
*Stima della percentuale di carcinoma	Donohue [442]
*Percentuale di frammenti positivi	Fan [443]

2.8.3.1. Volume del tumore: Come è rilevabile dalla **Tabella 2.8.-7**, la stima del materiale esaminato è disomogenea e comunque indirizzata ai soli fini classificativi. Prescindendo dal fatto che la somma delle divergenze nel campionamento e nella stima del carcinoma prostatico rende assolutamente ipotetica la confrontabilità delle classificazioni stilate in centri diversi, nessuna delle stime proposte fornisce in modo convincente il volume del tumore, uno dei fattori prognostici importanti poichè alla crescita volumetrica corrisponde

l'incremento delle possibilità di diffusione [257]. E' evidente che la percentuale di tumore non è proporzionale al volume di tessuto tumorale ma è in rapporto diretto esclusivamente alla quantità di tessuto resecato. Dato che la quantità di tessuto resecato è estremamente variabile ben diverso sarà il significato del 5% di 10 g resecati rispetto al 5% di 100 g (rapporto 1:10).

Poichè il volume del tumore non è rilevabile dai dati forniti dal patologo si è cercato di correlare alla prognosi del tumore incidentale l'area del tumore e la percentuale di area del tumore, rilevati con l'analisi morfometrica. Foucar [444] ha trovato significativamente correlati questi due parametri alla sopravvivenza, come pure il grado, mentre non ha trovato correlati alla sopravvivenza la percentuale di frammenti interessati dal tumore.

Occorre ribadire che il volume inteso come quantità totale di tumore ha la sua importanza, tant'è che Epstein ha posto il limite di 0,2 ml per ritenerlo sicuramente insignificante [429].

2.8.3.2. Multifocalità: La stretta relazione tra prognosi e multifocalità è stata messa in evidenza da Miller che ha dimostrato che la multifocalità è più alta tra i tumori con i più bassi volumi medi, e che i tumori per diventare localmente invasivi non hanno bisogno di passare di stadio o di mutare di grado sdifferenziandosi [431]. Occorre subito chiarire che i foci neoplastici previsti dal sistema AUA non corrispondono alla multifocalità, bensì al numero di lesioni neoplastiche riscontrate nel materiale esaminato. All'esame patologico delle prostatectomie radicali eseguite per stadio A2, Christensen [245] riferisce la presenza nel 20% dei casi di lesioni multifocali diffuse a tutta la prostata. Purtroppo non è facilmente deducibile all'esame dei frammenti di prostata la multifocalità, e comunque raramente viene riferita nei referti del patologo.

2.8.3.3. Zona di origine: La possibile multifocalità del tumore incidentale è sicuramente una caratteristica che coinvolge in modo importante un altro parametro, oltre a quelli già discussi di volume, crescita e grado: la zona di origine della neoplasia. Infatti nei pregevoli lavori di Mc Neal, cui va il merito storico di aver sfatato la credenza che il carcinoma prostatico originasse solo nella zona periferica della prostata [423], si enfatizza la differenza strutturale (grado, volume, crescita) tra i tumori originatisi nella zona di transizione rispetto a quelli originatisi nella zona periferica, differenza strutturale che è direttamente proporzionale al loro comportamento biologico [333, 445]; i tumori della zona di transizione hanno un comportamento meno aggressivo in termini di crescita invasiva [446] e sono generalmente di grado più basso. Inoltre sembra che il confine tra zona di transizione e zona centrale rappresenti un limite alla diffusione della neoplasia [445]. Tuttavia questa distinzione tra tumori della zona di transizione e periferica viene a cadere nel momento in cui esiste una crescita multifocale: la presenza di un tumore nella zona di transizione non esclude la presenza di un tumore nella zona periferica e come sempre in oncologia, la prognosi la fornisce il tumore più aggressivo. Pertanto la conclusione di Mc Neal [333] che la grande maggioranza dei tumori incidentali sono tumori della zona di transizione e quelli che non lo sono sono grandi tumori che

dalla zona periferica hanno invaso la zona di transizione, è vera solo in parte [429], e comunque dev'essere verificata nel restante tessuto prostatico.

2.8.3.4. Grado: Il grado è un parametro essenziale nella valutazione del tumore prostatico. Tuttavia la riproducibilità del grado, cioè l'assegnazione del medesimo grado in differenti valutazioni dello stesso tessuto, è inversamente proporzionale alla sua affidabilità prognostica, cioè alla sua capacità di predire il comportamento del tumore [327]. Il sistema di Gleason [311], che occorre ricordare è un sistema di grado istologico e non del nucleo, ha avuto una certa convergenza in quanto anche nei piccoli campionamenti permette una buona predittività prognostica [311, 312]. I limiti dei sistemi classificativi del grado si accentuano quando il materiale è scarso e disomogeneo come nei frammenti da TURP, risultando nella generale tendenza alla sottostima del grado su piccole quantità di materiale [312]. E' dunque suggeribile l'impiego di più di un sistema classificativo per poter valutare l'affidabilità prognostica [327], tenendo peraltro in conto che i vari sistemi non sono direttamente confrontabili tra loro [308].

2.8.3.5. Ploidia: Per migliorare l'affidabilità prognostica nella valutazione del nucleo sono state introdotte valutazioni diverse, e teoricamente più obiettive, del grading nucleare ottenuto con l'osservazione dei nuclei al microscopio. Queste sono: l'analisi del DNA per mezzo della morfometria statica o della morfometria dinamica (citomorfometria a flusso); la citogenetica e l'indice di proliferazione cellulare (labeling index). L'analisi del contenuto in DNA della cellula tumorale prostatica con la citometria a flusso proposta da Tribukait nel 1984 [447] è la tecnica di valutazione del nucleo che ha avuto il più ampio consenso. Le cellule vengono suddivise in diploidi, tetraploidi, aneuploidi e aneuploidi non tetraploidi. Tale suddivisione si correla bene con la sopravvivenza [448] ed è dimostrata essere utile nella valutazione prognostica [449, 450]. L'analisi del DNA con la citometria può essere impiegata anche su piccole quantità di tessuto, come le biopsie, e potrebbe dunque avere un ruolo anche nella diagnostica del carcinoma incidentale.

Benchè sia di fatto un'obiettivizzazione del grado, i risultati della citometria a flusso non sono direttamente correlabili al grado del nucleo [448] e pertanto devono essere usati come fattore prognostico complementare al grado e agli altri fattori descritti nella **Tabella 2.8-5**.

2.8.3.6. Crescita: Il tipo di crescita invasiva o non invasiva non è direttamente deducibile dal materiale patologico in esame: occorre peraltro tener presente che all'analisi dei T1 operati di prostatectomia radicale molti tumori incidentali presentano caratteristiche di crescita invasiva [245, 429]

2.8.3.7. PSA La valutazione del PSA preoperatorio non dovrebbe offrire nessun criterio discriminativo nei tumori incidentali se sono stati inquadrati correttamente.

2.8.4. POSSIBILITA' DIAGNOSTICHE COMPLEMENTARI

E' evidente che i dati forniti dall'analisi patologica del tessuto resecato che hanno permesso di diagnosticare il carcinoma incidentale, dato per scontato che siano stati forniti nel modo più corretto, sono sufficientemente probanti nella migliore delle ipotesi solo per una corretta classificazione e non per una decisione terapeutica [245, 429, 451, 452]. D'altronde non si può pretendere di ricavare dal materiale da TURP ciò che questo non può dare. Se la valutazione dei fattori prognostici prevede analisi cliniche, o analisi patologiche di materiale diverso dal campionamento da TURP, è qui che questa analisi dovrà essere completata.

Il quesito fondamentale ancora da risolvere è se è possibile con una diagnostica aggiuntiva riconoscere tra i tumori incidentali quelli che sono clinicamente importanti, cioè con quali mezzi si possa incrementare ed implementare l'accuratezza diagnostica dell'analisi patologica.

Il problema si pone essenzialmente per i T1a. Non è pleonastico ricordare che il 20 % dei T1a ha tumore residuo [435] e in tutti i T1b si trova tumore residuo nella ghiandola periferica [245, 429] (**Tabella 2.8.-4**) Quindi sono tutti più o meno sottostadiati se ci si affida alla sola analisi del materiale da TURP. Esistono vari modi di completare le informazioni:

2.8.4.1. Rivisitare l'analisi patologica: Esistono vari mezzi per rivisitare il materiale patologico post TUR. In presenza di un reperto di T1a si deve richiedere al Patologo di includere tutto il tessuto resecato per migliorare la valutazione del volume di tumore e del grado istologico [453]. D'altra parte è inutile rivalutare i T1b perchè la percentuale di tumore non può decrescere. Si può inoltre chiedere al Patologo di valutare sul materiale patologico post TURP la morfometria che ha un significato predittivo di per sè proprio nella valutazione della malignità intrinseca del tumore [444, 454].

Un ulteriore mezzo per verificare l'importanza clinica del carcinoma incidentale è la valutazione della presenza della proteina anomala p53 nelle aree di tumore. L'accumulo di p53 nelle cellule di carcinoma prostatico caratterizza i tumori ad alta aggressività [395, 455, 456]

Questa metaanalisi patologica offre il vantaggio di fornire dati aggiuntivi e più probanti della stadiazione e nello stesso tempo evita una valutazione a tappeto del materiale da TURP che risulterebbe oltremodo gravosa in termini di risorse e di costi.

2.8.4.2. Valutare il tessuto prostatico rimasto: Risulta necessario in presenza di un carcinoma incidentale verificare se nella prostata non resecata esistono foci neoplastici e di che natura. I metodi sono essenzialmente 2: TUR del letto di resezione e/o biopsie della ghiandola periferica: non sono necessariamente in alternativa, possono essere eseguite entrambe. Biopsiare la ghiandola rimasta con i criteri descritti da Häggman in 4 quadranti per lato, comprendendo la zona centrale [452], rende sicuramente più diagnostica la rivalutazione della prostata, fornendo dati sulla presenza, quantità, grado e invasività della neoplasia. La TUR del letto di resezione può offrire dati solo nelle neoplasie particolarmente voluminose e

misconosciute, ma è senza dubbio inferiore nell'accuratezza diagnostica alla biopsia sistematica [451]

2.8.4.3. Valutare la PSA velocity post TURP. La PSA velocity ovvero l'incremento del PSA nel tempo, è un parametro introdotto per aumentare l'utilità clinica del PSA nella diagnostica del carcinoma prostatico. Sappiamo che il contributo al PSA è di 3,5 ng/ml per grammo di carcinoma prostatico e di 0,3 ng/ml per grammo di tessuto di ipertrofia prostatica benigna [457]. Sappiamo inoltre che il tempo di raddoppiamento del carcinoma prostatico è stimato mediamente intorno ai 50-200 giorni, mentre quello dell'IPB intorno ai 3500-35000 giorni [458]. La valutazione delle variazioni del PSA nel tempo sembra il parametro più razionale per una decisione terapeutica [451]. Un incremento di PSA > a 0,8 ng/ml per anno sembra essere suggestivo della presenza di un tumore [459].

2.8.4.4. Rivedere i criteri della diagnostica per IPB: E' chiaro che incrementare la diagnostica pre IPB non è conveniente in termini di costo-beneficio: data l'incidenza dell'IPB, un incremento diagnostico significherebbe praticamente intraprendere un programma di screening sulla popolazione. Viceversa è possibile prevedere di utilizzare in modo sistematico il PSA rapportato ai parametri che ne aumentano l'affidabilità diagnostica.

2.9. Screening: problematiche e fattibilità

Scopo di un programma di screening è quello di identificare precocemente, allo scopo di curare, determinate neoplasie in modo da ottenere un calo significativo della mortalità e morbilità nei pazienti che ne risultano affetti e che vengono trattati. E' estranea al programma di screening l'identificazione di malattie tumorali, biologicamente non aggressive (dette anche clinicamente non significative). Per potersi definire valido un programma di screening deve soddisfare alcuni requisiti fondamentali ed essere sottoposto ad un'accurata analisi costo-beneficio [460]. Occorre inoltre porre molta attenzione ai numerosi "bias" (errori metodologici) che possono completamente sovvertire gli obiettivi di un programma di screening mettendone in discussione la sua stessa attuazione.

2.9.1. RILEVANZA CLINICA DELLA PATOLOGIA OGGETTO DI SCREENING.

Nei paesi occidentali è la neoplasia più frequente fra i maschi adulti dopo il tumore del polmone; è stato infatti recentemente calcolato che almeno un 1 uomo su 12 sia destinato a sviluppare una neoplasia prostatica nel corso della sua vita, ed è inoltre per eccellenza il tumore la cui incidenza aumenta con l'aumentare dell'età [461]. In Italia occupa il 3° posto come causa di morte per tumore ed il tasso di mortalità registrato nella provincia di Bologna dal 1986 al 1990 è stato di 13,2 per 100000 abitanti maschi [462]. Studi autoptici [463] hanno dimostrato un progressivo aumento dell'incidenza del cancro della prostata che parte da un 30% circa in uomini di 50 anni fino ad un 75% in uomini con più di 75 anni. L'aumento di incidenza (superiore al 100%) che si è verificato nell'ultimo decennio è in parte spiegabile con l'aumentato numero di forme incidentali (T1) identificabili all'esame istologico di tessuto proveniente da resezioni transuretrali, con l'avvento della determinazione sierica del PSA, con i progressi della diagnostica ecografica transrettale e con la sempre più diffusa politica di "mapping" biotici ecoguidati.

2.9.2. POSSIBILITÀ DI UNA DIAGNOSI PRECOCE DI CANCRO PROSTATICO (FORMA LOCALIZZATA)

Il programma di screening, per essere efficace, deve riuscire ad identificare la malattia in una fase asintomatica e localizzata. L'avvento del dosaggio sierico del PSA ha fortemente supportato questa esigenza, portando ad una più elevata percentuale di diagnosi di malattie clinicamente localizzate (intracapsulari). Secondo alcuni studi [464] circa l'80% dei pazienti

con malattia localizzata presenta un rialzo del PSA nei 5 anni che precedono la diagnosi. La necessità di effettuare una diagnosi precoce solleva alcune importanti problematiche inerenti sia la possibilità di "sottodiagnosi" (la non identificazione di neoplasie potenzialmente fatali) che di "sovradiagnosi" (l'identificazione di forme biologicamente non aggressive). E' stato stimato che circa un 15-20% di forme potenzialmente letali non vengono precocemente evidenziate mediante un rialzo del PSA. Una delle più inquietanti problematiche dello screening del cancro della prostata riguarda la temuta possibilità di far diagnosi di cancro clinicamente non significativo. Gli epidemiologi hanno calcolato che circa il 30-40% degli uomini sopra i 50 anni presenta qualche forma di cancro della prostata, ma solo un quarto di queste neoplasie si rileverà clinicamente significativo [415]. Nonostante numerosi autori ritengano estremamente improbabile il rischio di diagnosi di una neoplasia clinicamente non significativa mediante dosaggio del PSA, la letteratura è piena di studi che cercano di differenziare le forme non significative da quelle clinicamente significative e tuttora la correlazione fra parametri patologici (volume, grado e stadio), clinici e potenziale letale della neoplasia non è del tutto precisa [465-467].

2.9.3. APPROPRIATEZZA DEL TEST DI SCREENING

Negli ultimi 3 anni sono stati pubblicati più di 1500 articoli sull'efficacia dei vari test di screening, con differenti risultati. Un test di screening ideale dovrebbe identificare, in una popolazione precedentemente mai screenata, inizialmente tutti i casi prevalenti di cancro e successivamente tutti i casi incidenti.

Un buon test di screening deve quindi possedere valori adeguati di sensibilità, specificità e predittività, valore predittivo superiore o uguale all'80% ed alta specificità); deve avere una buona accettabilità sia da parte del paziente screenato che dello "screeener" ; deve inoltre costare poco, essere semplice e ripetibile, ed avere bassi rischi di complicanze (effetti negativi). Nella maggior parte delle casistiche nessuno dei test utilizzati singolarmente (PSA, esplorazione rettale ed ecografia transrettale) sembra possedere in genere una predittività che superi il 30-40% ; se fra loro associati, il valore predittivo può raggiungere il 60-80%, valori che ben si adatterebbero ad un programma di screening [468, 469].

Il singolo dosaggio del PSA ha una discreta sensibilità ed una modesta specificità nella diagnosi di neoplasie prostatiche che insorgano entro 4 anni; è un esame di estrema accettabilità, di basso costo (15.000/20.000 £) ed innocuo. Per condizioni di accettabilità, di costo e di valore predittivo, la modalità diagnostica maggiormente caldeggiata da vari autori è l'associazione dosaggio PSA ed esplorazione rettale, con eventuale successiva ecografia transrettale ed accertamento bioptico [467]. Le caratteristiche del test di screening dipendono non solo da caratteristiche intrinseche allo stesso test, ma anche dal tipo di popolazione studiata e dalla prevalenza della malattia. Con l'incremento dell'età si assiste ad un aumento di incidenza del cancro della prostata ma nello stesso tempo diminuisce la percentuale di pazienti che hanno una malattia localizzata (diminuiscono quindi le possibilità di fare una

diagnosi precoce); inoltre l'effetto dell'ipertrofia prostatica e/o dell'infiammazione (fattore di confusione) può variare le caratteristiche di un test. Idealmente le modalità diagnostiche eseguite in corso di screening dovrebbero identificare solamente le malattie più aggressive, in grado di incidere negativamente sulla sopravvivenza dell'ospite, evitando così la temuta "sovradiagnosi" e di conseguenza il dannoso "sovratrattamento".

2.9.4. EVIDENZA DI MAGGIORE EFFICACIA DI CURA PER LE MALATTIE DIAGNOSTICATE IN CORSO DI SCREENING.

La potenzialità di cura per gli stadi precoci del cancro della prostata (forme intracapsulari) deve essere migliore rispetto alle possibilità di cura degli stadi più avanzati di malattia. Nel caso del cancro della prostata questa affermazione è considerata attendibile grazie alla sopravvivenza causa-specifica a 10 anni dei pazienti con forma localizzata, che è significativamente migliore rispetto alle forme con coinvolgimento linfonodale e metastasi a distanza. Sfortunatamente il contributo delle terapie più aggressive (prostatectomia radicale e radioterapia) nel determinare un miglioramento nella curva di sopravvivenza di queste forme localizzate non è ancora ben conosciuto (mancano i risultati conclusivi di trial prospettici randomizzati). Neoplasie di basso grado trattate con terapia conservativa (watchfull waiting e/o ormonoterapia) non sembrano associarsi ad una significativa perdita di aspettativa di vita rispetto a neoplasie a più alto grado, che se trattate in modo conservativo, sembrerebbero associarsi ad una potenziale perdita di aspettativa di vita fino ad 8 anni. Va inoltre considerato che la mortalità cumulativa per cause non correlabili al cancro della prostata è circa del 43% a 15 anni (percentuale piuttosto elevata !) e che la stimata potenziale perdita di vita per altre neoplasie è in genere superiore agli 8 anni, rispettivamente 13 anni per il polmone, 10 anni per il colon, 18 anni per la mammella [470, 471].

2.9.5. MIGLIORAMENTO DELLA SOPRAVVIVENZA E DELLA QUALITÀ DI VITA DELLA POPOLAZIONE SOTTOPOSTA A SCREENING.

Un miglioramento significativo della sopravvivenza e della qualità di vita della popolazione screenata rispetto alla popolazione non screenata è il più importante criterio che deve guidare l'attuazione di un programma di screening. L'evidenza per supportare questo criterio deve derivare da trial randomizzati (intrapresi ma al momento non in fase conclusiva). E' opinione comune che la diagnosi precoce comporti necessariamente un beneficio; in realtà i vantaggi di una diagnosi precoce possono essere solo apparenti per la coesistenza di alcuni fenomeni di

confusione, ormai ben noti dal punto di vista epidemiologico (selection bias, lead-time bias, lenght-time bias, reverse lenght time bias) [472].

Il "selection bias" si può verificare quando un gruppo, anche numeroso, di soggetti screenati, differisce dalla popolazione oggetto del programma di screening; per caso ed indipendentemente dall'esito dei test di screening effettuati, tale gruppo può presentare una sopravvivenza "migliore". In genere, ad esempio, i gruppi di volontari che vengono arruolati in studi non randomizzati possono essere un classico esempio di "selection bias", presentando una migliore sopravvivenza per il fatto stesso che sono più educati e consapevoli delle problematiche di salute in generale. Il "lead time bias" si verifica quando un test di screening anticipa il momento della diagnosi a prima della comparsa della sintomatologia ma la storia naturale della malattia non viene minimamente modificata. Il paziente trascorre semplicemente un tempo più lungo consapevole della propria malattia con l'inutile trauma psicologico di una diagnosi di cancro, subendo trattamenti inutili, costosi e con effetti collaterali spesso poco piacevoli e talora mortali. Il "lenght time bias" riflette il concetto che i cancri diagnosticati mediante test di screening siano generalmente meno aggressivi di quelli diagnosticati nell'intervallo che trascorre tra l'esecuzione di due test di screening (intervallo di "rescreening"). Dal momento che le neoplasie diagnosticate mediante programma di screening crescono più lentamente, i pazienti sembrano beneficiare di un miglioramento della sopravvivenza. Inoltre gli individui affetti da neoplasie più lentamente progressive (quelle con una fase preclinica più lunga) difficilmente diventano sintomatici ed è più probabile che siano identificati mediante un programma di screening ("reverse lenght time bias"). Tutti questi bias sono già stati ben documentati in programmi di screening inerenti il cancro della mammella e del polmone [473, 474]. Considerando l'importanza e la presenza di questi bias, si può senz'altro affermare che la diagnosi precoce apparirà sempre migliorare la sopravvivenza, anche quando la terapia non ha alcun significato.

2.9.6. ANALISI COSTO-BENEFICIO.

Qualora tutti i criteri esposti precedentemente fossero pienamente soddisfatti, occorre sempre, specie in un'epoca di forte contrazione delle spese sociali, fare una valutazione costo-beneficio; il concetto stesso di "beneficio" è legato a criteri di valutazione troppo soggettivi, per cui è in realtà più corretto parlare di analisi dei costi e degli effetti (desiderati e non), cercando di esaminare l'efficacia degli effetti desiderati e l'impatto negativo di quelli non desiderati. Diversi Autori [471, 475] hanno ideato e pubblicato modelli decisionali di valutazione di un programma di screening e dei costi inerenti il trattamento delle neoplasie diagnosticate; la maggior parte dei risultati sono espressi in anni, o mesi o giorni di vita guadagnati aggiustati rispetto alla qualità di vita stessa. Scopo di questi modelli è anche quello di identificare la modalità di screening più adatta (sono stati ipotizzati vari scenari diagnostici e di controllo a distanza di tempo) e la "popolazione" ideale da screenare, in cui massimi siano gli effetti desiderati del programma screening. Questi modelli, caratterizzati da differenti assunzioni che

riguardano la progressione naturale della malattia e l'efficacia e complicanze del trattamento proposto, portano a conclusioni talora estremamente divergenti. Un recente studio [476], in attesa del completamento degli studi randomizzati, ha comparato la mortalità specifica per cancro della prostata di due popolazioni di uomini fino ad 85 anni di età, la prima sottoposta a prostatectomia radicale, la seconda non sottoposta né a screening né a trattamento chirurgico del cancro della prostata. Secondo questo modello dal 91 al 99% degli interventi chirurgici necessari in seguito ad un programma di screening, non porterebbero ad alcun reale beneficio; inoltre i costi associati ad un programma di screening ed ai trattamenti successivamente necessari sono valutati approssimativamente sui 250 milioni di lire per anno di vita guadagnato.

3. INDICAZIONI

3.1. Diagnosi

3.1.1. PSA

Il PSA tende ad aumentare con l'età della popolazione. Per aumentare la sensibilità nei soggetti giovani e la specificità negli anziani sono stati suggeriti cut off differenziati per decade. Non tutta la letteratura concorda sull'utilità di questa scelta. Infatti, quando si tiene conto del volume della ghiandola, non si rileva più un'associazione significativa fra PSA ed età. In ogni caso la scelta di usare cut off differenti per età impone che tali cut off siano calcolati da ogni istituzione con il metodo in uso e su una popolazione di controllo di quella data area geografica.

L'efficacia diagnostica del PSA totale è buona nei casi con valori inferiori a 3 nG/mL per una bassa prevalenza del tumore (< 20 %) e nei casi con valori superiori a 10 nG/mL per un'alta prevalenza del tumore (> 60 %)

Nei casi con PSA totale tra 3 e 10 nG/mL il solo dosaggio del PSA totale non è efficace nel distinguere la presenza di carcinoma rispetto alla sola ipertrofia benigna. In questi casi sono stati sperimentati e suggeriti ulteriori approcci diagnostici quali:

a) PSAD. Densità del PSA rispetto alla prostata in toto o alla zona di transizione

Valori di PSAD totale superiori a 0.15 inducono a sospettare la presenza di tumore, e sarebbe quindi indicato eseguire biopsie prostatiche immediate anche in assenza di obiettività clinica. La PSAD della zona di transizione (PSADTZ) è molto più accurata nel predire un carcinoma rispetto alla PSAD dell'intera prostata, utilizzando come cut off un valore di 0.35 per la PSADTZ.

b) PSAV (PSA velocity, velocità di incremento del PSA). Viene considerato sospetto di patologia un incremento progressivo del PSA superiore a 0.75 nG/mL all'anno. Diversi problemi ne limitano sensibilmente l'utilità, così che un valore predittivo potrebbe essere attribuito solo a numerosi dosaggi eseguiti nello stesso soggetto, in uno studio longitudinale.

c) Rapporto PSA libero/totale. È stato dimostrato che l'uso del rapporto libero/totale migliora la specificità nei programmi di screening per il CaP riducendo il numero di biopsie prostatiche con effetti minimi sull'accuratezza diagnostica. È stato suggerito che il cutoff sia diverso a seconda che si considerino prostate di peso superiore a 40 G o inferiore a 40 G: in quest'ultimo caso il cutoff tende a innalzarsi.

Quindi l'interpretazione del risultato relativo al dosaggio del PSA libero e totale è connesso, al pari di quanto avviene ovviamente per la misurazione della PSAD, all'esecuzione dell'ecografia transrettale.

3.1.2. ESPLORAZIONE RETTALE

L'esplorazione rettale, sebbene indispensabile nella valutazione del paziente urologico, non può essere utilizzata singolarmente come metodica diagnostica del carcinoma prostatico, in quanto presenta bassi livelli di sensibilità e di valore predittivo positivo specialmente nella diagnosi precoce del tumore. Nelle grandi serie di pazienti è stato evidenziato che l'ER fallisce la diagnosi di tumore in circa la metà dei casi, in quanto non vi è una corrispondenza dimostrata fra una alterazione palpatoria e la presenza di tumore in tale sede; inoltre, in almeno il 30% dei pazienti affetti da tumore della prostata di importanza chirurgica, l'ER è negativa.

3.1.3. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

3.1.3.1. Ecografia Transrettale

L'ecografia rappresenta uno strumento attualmente insostituibile, in grado di aumentare in modo sensibile il tasso diagnostico del tumore prostatico sia in associazione col PSA che con l'esplorazione rettale; come le altre due tecniche non presenta sensibilità e specificità assolute, ma né l'esplorazione rettale né il PSA da soli, possono garantire il tasso diagnostico che raggiungono in associazione all'ecografia transrettale; questa infatti rappresenta uno strumento potente, specialmente nelle mani dell'urologo, non solo per la capacità di identificare lesioni sospette ma in quanto garantisce una maggior precisione della biopsia, sia a livello delle zone sospette che di tutte le altre regioni della prostata e delle vescicole seminali.

3.1.3.2. Radiologia convenzionale

La radiologia convenzionale non ha nessun ruolo nella diagnostica del carcinoma prostatico.

3.1.3.3. TC e MRI E

La Tomografia Computerizzata (CT) non è metodica adeguata per la diagnosi del CaP. La Risonanza Magnetica (MRI) al pari della CT non è metodica adeguata per la diagnosi di CaP.

3.1.4. ENDOSCOPIA

L'endoscopia non ha nessun impiego nella diagnostica del tumore. La TURP non si è rivelata di nessun ausilio nella diagnosi di carcinoma prostatico con PSA elevato e biopsie ripetute

negative. Inoltre la possibilità di diagnosi di carcinomi incidentali con la TURP rappresenta solo un effetto indiretto e preterintenzionale della metodica.

3.1.5. BIOPSIA E PATOLOGIA

Fatto salvo il principio delle condizioni generali e dell'età del paziente, la biopsia prostatica andrà eseguita ogniqualvolta ci sia un reperto rettale sospetto o un innalzamento stabile del PSA.

Nei casi di innalzamento del PSA intermedio, tra 4 e 10 ng/ml, in assenza di sospetto al reperto rettale, la decisione se eseguire la biopsia, andrà presa in considerazione dei valori del rapporto tra PSA libero e PSA totale (PSA ratio).

La biopsia è opportuno che sia eseguita sotto guida ecografica, effettuando un mappaggio a sestante secondo la tecnica di Stamey, anche in presenza di lesione palpabile. Se eseguirla per via transperineale o transrettale, non pare influenzare sensibilità e specificità della metodica.

Nei casi vi sia il sospetto clinico di estensione extracapsulare il "mapping" biotico può essere esteso alle vescichette seminali ed al tessuto peri-prostatico. Occorre comunque ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di invasione extracapsulare (elevata incidenza di falsi negativi).

In caso di una prima biopsia negativa, la manovra andrà ripetuta, quando clinicamente opportuno, ampliando l'area dei prelievi alla zona di transizione. Analogo atteggiamento dovrà essere tenuto di fronte al reperto istologico di un PIN di alto grado.

L'Anatomo-patologo dovrebbe fornire nel reperto istologico delle biopsie il tipo istologico, il grado istologico con possibilmente il Gleason score, la misura dell'ammontare del tumore presente e dichiarare se vi è interessamento del tessuto peri-prostatico. La PIN di alto grado andrebbe segnalata, le PIN di grado minore possono essere omesse nel referto.

La citologia prostatica per aspirazione mantiene uno spazio diagnostico laddove sia presente un Citologo esperto nel settore.

3.1.6. MARKERS

Il PSA (*Vedi 3.1.1.*) è superiore alla PAP (fosfatasi acida prostatica) nella diagnosi, nella stadiazione e nel follow up del carcinoma prostatico. Oggigiorno non esiste alcuna necessità di richiedere la PAP in quanto il PSA è il marcatore più appropriato nei pazienti con carcinoma prostatico.

Parimenti nessuno dei markers di differenziazione neuroendocrina (enolasi neurospecifica e cromogranina A) offre attualmente vantaggi diagnostici rispetto al PSA.

L'accumulo di p53 nelle cellule di carcinoma prostatico, benchè sia dimostrato essere associato significativamente al comportamento aggressivo del tumore, non può essere considerato oggi un criterio indipendente nella valutazione del carcinoma prostatico.

3.2. Stadiazione

3.2.1. PSA

Il PSA non è di per sè sufficientemente attendibile nel determinare lo stadio clinico su base individuale.

Il rilievo invece del PSA libero e totale preoperatorio è utile nel predire il volume del tumore e potrebbe distinguere fra cancri significativi e non significativi.

Dai dati della Letteratura risulta che il PSA usato da solo ha un limitato valore nella definizione dello stadio nei pazienti con CaP

3.2.2. ESPLORAZIONE RETTALE

Per quanto riguarda la stadiazione locale del tumore (categoria T), l'esplorazione rettale presenta una bassa sensibilità, anche se ha una specificità con un valore predittivo positivo maggiore: questo è in accordo con il dato che una grande percentuale dei tumori (oltre il 50%) diagnosticabili con la sola esplorazione rettale sono localmente avanzati; anche in questo caso tuttavia l'esplorazione rettale non costituisce da sola uno strumento affidabile, in quanto in quasi la metà dei casi fallisce la diagnosi di estensione extracapsulare.

3.2.3. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

3.2.3.1. Ecografia Transrettale

L'ecografia trova applicazione nella stadiazione locale del tumore, consentendo la visualizzazione della infiltrazione della capsula e delle vescicole seminali; benchè la sua efficacia in questo senso **sia inferiore** a quella della risonanza magnetica con bobina endorettale, tuttavia, essendo quest'ultimo un esame sicuramente non di facile accesso ne' di costo contenuto, mantiene comunque un suo ruolo nella stadiazione. L'ecografia consente inoltre di ottenere con sufficiente precisione il volume prostatico cui è legato il concetto di densità del PSA, pur con le dovute limitazioni e riserve di tale strumento.

3.2.3.2. Radiologia convenzionale

La radiografia del torace è necessaria ed insostituibile nella preparazione del paziente alla chirurgia. In ogni caso, anche quando vengano indicate terapie diverse dalla chirurgia, è opportuno eseguire un radiogramma del torace basale.

L'urografia e la radiologia dello scheletro non hanno nessun ruolo nella stadiazione del tumore.

3.2.3.3. CT e MRI

La CT non è metodica adeguata per la stadiazione del CaP. Questa affermazione è condivisa dalla grande maggioranza dei cultori della materia. In particolare l'86,4% dei votanti alla Consensus Conference (vedi appendice n° 3) non l'esegue mai per la stadiazione clinica del T, il 64% non la esegue mai per la stadiazione clinica dell'N. Una minima percentuale di urologi esegue la CT prima di programmare l'intervento di prostatectomia radicale più per infondati e non meglio precisati motivi medico-legali che per il valore stadiante della metodica.

La CT ha invece un ruolo propedeutico al trattamento radiante curativo del CaP. Essa pertanto andrebbe eseguita solo dopo aver posto diagnosi di CaP e definito con altri mezzi lo stadio clinico e quindi quando si è già deciso di avviare il paziente alla radioterapia con intento radicale.

La MRI con bobina corporea non migliora significativamente l'accuratezza della ecografia transrettale nella stadiazione locale del CaP.

La ECMRI (Risonanza magnetica con bobina endorettale) rappresenta invece la metodica di immagine migliore oggi disponibile per definire la categoria T. Purtroppo la scarsissima diffusione dell'apparecchiatura ed il limitato numero di radiologi esperti nel suo utilizzo rendono la ECMRI ancora una tecnica sperimentale, i cui risultati non sono facilmente riproducibili. Inoltre il rapporto costo/beneficio della ECMRI nella stadiazione locale non ne giustifica al momento l'utilizzo routinario.

CT e MRI hanno un ruolo nel chiarire le lesioni ossee dubbie evidenziate dalla scintigrafia ossea (Vedi 3.2.3.4.)

3.2.3.4. Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea è sempre necessaria nella stadiazione del paziente sintomatico o con PSA > 10 ng/ml e comunque consigliabile anche in caso di PSA < 10 ng/ml, pur con i limiti connessi alla metodica. Andrà completata nei casi dubbi con la CT o la MRI mirata sulla lesione scheletrica e con l'esecuzione della Fosfatasi Alcalina Ossea (BALP) e del Procollagene

3.2.4. VALUTAZIONE LINFONODALE

Il concetto che identifica nella linfadenectomia pelvica locoregionale il metodo più affidabile per la valutazione dei linfonodi regionali appare oggi giorno modificato. La linfadenectomia dovrebbe essere indicata ai pazienti con almeno uno dei seguenti 3 parametri:

- PSA > 10 ng/ml,
- punteggio di Gleason > 7 nelle biopsie,
- stadio clinico T₃ (C) o superiore.

così da collocarli nella categoria di rischio significativo per metastasi linfonodali.

L'omissione della linfadenectomia nei pazienti privi di fattori di rischio significativi si traduce in un ridotto tempo operatorio, in un più razionale ed efficiente impiego del tempo di utilizzo della sala operatoria (scomparsa del tempo richiesto per l'esame estemporaneo al congelatore) ed in una riduzione dei costi sociali della medicina.

Al contrario, l'esecuzione della linfadenectomia nella categoria di pazienti selezionata in base ai fattori di rischio significativi permette di individuare quei pazienti che, avendo linfonodi negativi possono essere sottoposti a terapia curativa.

Ciò appare indipendente dalla tecnica con cui si effettua la prostatectomia radicale, retropubica, perineale o transcoccigea.

In base alle evidenze della letteratura più qualificata appare giustificato affidarsi per la valutazione dello stato linfonodale ai nomogrammi costruiti utilizzando il livello di PSA, il punteggio di Gleason delle agobiopsie e lo stadio clinico di malattia, basando su questi le successive decisioni di trattamento.

3.2.5. MARKERS

Il ruolo della PAP, dei markers di differenziazione neuroendocrina e della p53 nella stadiazione del carcinoma prostatico è analogo al loro ruolo diagnostico (*Vedi 3.1.6.*).

I markers di metastatizzazione ossea, benchè alcuni abbiano offerto interessanti possibilità di sviluppo, non sono oggi in grado di sostituire routinariamente la scintigrafia ossea.

3.3. Follow up

3.3.1. PSA

L'uso del dosaggio del PSA costituisce il modo più accurato per monitorare la risposta al trattamento del tumore, qualunque esso sia. L'uso del F/T PSA ratio non ha dimostrato sicuri vantaggi; va pertanto usata solo in protocolli di valutazione clinica controllata.

I dosaggi seriati nel tempo devono essere eseguiti sempre presso lo stesso laboratorio e, possibilmente, con lo stesso metodo.

Nel caso si rendesse necessario per il laboratorio cambiare metodo o per il paziente cambiare istituzione, il Clinico deve tener conto che, qualora si verificasse una modifica del valore rispetto al precedente, questo dato deve essere riconfermato e osservato nel tempo prima di esprimere un giudizio clinico.

3.3.1.1. PROSTATECTOMIA RADICALE

Nel paziente sottoposto a prostatectomia radicale non dovrebbe riscontrarsi in circolo, almeno teoricamente, alcuna traccia di PSA, essendo stato rimosso tutto il tessuto prostatico, maligno e benigno. È stato trovato un rapporto diretto tra persistenza di quote dosabili di PSA ed evoluzione in senso negativo della malattia. Particolare importanza riveste la curva di accrescimento del PSA in caso di ripresa della malattia. Viceversa la probabilità di assistere a una progressione di malattia con PSA non dosabile è scarsa.

Il monitoraggio con PSA dei pazienti va prolungato per molti anni in quanto la ripresa della malattia può avvenire anche a notevole distanza di tempo dall'intervento.

3.3.1.2. RADIOTERAPIA

Ogni paziente deve avere una determinazione di PSA pre-trattamento: questo valore iniziale può avere un significato importante come fattore prognostico e predittivo sull'esito del trattamento stesso

Tempo e livello del nadir di PSA: non c'è concordanza in letteratura su questo argomento. Generalmente si concorda che il punto nadir debba essere raggiunto in un tempo di 6 mesi e che un valore nadir inferiore a 1 nG/mL possa essere considerato indice di successo del trattamento. L'innalzamento di 1 nG/mL rispetto al nadir viene considerato come ripresa di malattia. Alternativamente, la presenza di tre dosaggi consecutivi con innalzamento del PSA viene considerata inevitabile ripresa di malattia. Va rilevato che esiste complessivamente in letteratura un certo grado di soggettività nelle modalità di interpretazione del PSA durante e dopo la radioterapia. Si raccomanda di verificare in base alle proprie esperienze eventuali criteri decisionali prima di utilizzarli routinariamente per scelte cliniche.

3.3.1.3.ORMONOTERAPIA

Durante la terapia vanno tenute in considerazione le variazioni fra valori serati piuttosto che il valore di cut off.

I criteri di valutazione delle variazioni sono ancora arbitrari. Ogni istituzione dovrebbe provvedere a stabilire opportuni criteri decisionali.

Parecchi autori considerano 6 mesi il tempo conveniente per dosare il PSA a fini prognostici. Il valore del PSA "più basso" (nadir) nel periodo post-trattamento ha un valore predittivo di intervallo libero da progressione e di sopravvivenza. Un valore nadir inferiore a 1 nG/mL è associato con una prognosi significativamente migliore. Il valore nadir viene quasi sempre raggiunto dopo tre mesi di terapia, e la normalizzazione del PSA a tre mesi predice un risultato favorevole. Il valore basale del PSA non fornisce statisticamente informazioni prognostiche significative per quanto riguarda la sopravvivenza.

Tuttavia conviene sottolineare che la sola determinazione del PSA non è sufficiente nel follow up dei pazienti trattati con ormonoterapia, in quanto c'è un'influenza diretta della deprivazione androgenica sul valore del PSA, indipendente dall'effetto antitumore. Per questo un valore di PSA in un range normale dopo trattamento ormonale non significa necessariamente che il paziente è libero da malattia o che la malattia è stabile. Va ricordato che in una certa percentuale di casi (3-5%) la malattia può progredire anche con livelli di PSA basso. Tumori indifferenziati hanno una bassa produzione e rilascio di PSA indipendente dalla crescita tumorale.

3.3.1.4. ATTESA ATTENTA SENZA TERAPIA

Nel caso in cui si decidesse di non trattare un paziente affetto da CaP al momento della diagnosi ma di attendere l'eventuale progressione di malattia ("Watchful waiting"), il PSA, associato alla valutazione dei sintomi e alla ER, è risultato di grande importanza, pur considerando che la progressione clinica del tumore può realizzarsi indipendentemente dall'innalzamento del PSA.

3.3.2. DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

3.3.2.1. Ecografia Transrettale

Anche nel paziente sottoposto a prostatectomia radicale e con sospetto di recidiva locale l'ecografia costituisce uno strumento indispensabile nella morfometria della lesione e nella guida alla biopsia.

3.3.2.2. Radiologia convenzionale

La radiografia del torace conviene che venga eseguita nel follow up dei pazienti con progressione di malattia confermata, soprattutto quando non sia obiettivamente una ripresa locale

od ossea del carcinoma. Di fronte ad un PSA stabile la radiografia del torace può essere omessa.

L'urografia non trova spazio di utilizzo nel follow up del CaP.

3.3.2.3. CT e MRI

CT ed MRI non hanno un ruolo routinario nel follow up dei pazienti con carcinoma prostatico trattati o non trattati. La ECMRI non ha al momento un ruolo nel follow up dei pazienti sottoposti a radio-ormono-crioterapia per CAP. La CT può essere utilizzata nel follow up post-radioterapico in caso di progressione locoregionale (linfonodale) di malattia, sospettata da una elevazione del PSA.

3.3.2.4. Scintigrafia ossea

La scintigrafia ossea è pleonastica nel monitoraggio del paziente con PSA stabile. Andrà eseguita solo in presenza di un innalzamento confermato e progressivo del PSA che suggerisca una progressione o ripresa di malattia. In caso di dubbio scintigrafico è indicata l'esecuzione di CT o MRI mirate.

3.3.5. BIOPSIA

Nel follow up dei pazienti prostatectomizzati qualora si sospetti sulla base del PSA una progressione locale, è opportuno eseguire la biopsia ecoguidata della zona anastomotica tra vescica ed uretra anche in assenza di lesioni palpabili.

L'uso della biopsia prostatica dopo trattamento radioterapico è ancora del tutto controverso.

3.3.6. MARKERS

(Vedi 3.1.6 e 3.2.5.)

3.4. Il carcinoma incidentale

Di fronte al referto di carcinoma incidentale sul tessuto prostatico resecato per IPB la prima attenzione da porre è verificare se la diagnostica pre TUR era stata completata con esplorazione rettale, ecografia transrettale e PSA. Se questi dati fossero mancanti la classificazione del carcinoma come incidentale dovrebbe essere messa in discussione.

Viceversa in assenza di segni alla valutazione clinica della prostata pre TUR il reperto di carcinoma nel materiale resecato significa trattarsi di carcinoma incidentale, posto dal sistema TNM nella categoria T1. La categoria T1 viene ulteriormente suddivisa in T1a e T1b a seconda della percentuale di tumore presente in più o meno del 5% nel tessuto esaminato. Nella categoria T1 è compresa anche il T1c che, va sottolineato, NON è un tumore incidentale. Quindi la categoria T1 NON è sinonimo di tumore incidentale; solo il T1a ed il T1b sono carcinomi incidentali.

Occorre ribadire che la categoria T1 carcinoma incidentale non ha di per sé un significato prognostico, in quanto rappresenta soltanto il modo con cui il tumore è stato diagnosticato. Inoltre, a causa delle tecniche di campionamento, il carcinoma incidentale è spesso sottostadiato. Pertanto l'importanza clinica, e quindi il significato prognostico, del tumore diagnosticato incidentalmente deve essere verificata con altri metodi.

Il problema dell'inquadramento prognostico si pone essenzialmente per il T1a in quanto il T1b è nella maggior parte dei casi un tumore di rilevante importanza clinica.

Per ottenere un'adeguata ristadiatione del T1a occorre che il patologo esamini tutto il tessuto resecato al fine di evidenziare le caratteristiche quantitative e qualitative del tumore stesso. Possono essere utili ai fini della rilevanza prognostica la descrizione del grado citologico insieme al grado istologico, al punteggio di Gleason ed il rilevare l'analisi morfometrica e l'eventuale accumulo di p53 nelle cellule carcinomatose.

Inoltre occorre valutare la prostata residua con più biopsie. La TUR del letto di resezione è decisamente meno utile che non la biopsia ecoguidata della prostata residua.

La valutazione del PSA nel tempo, cioè la PSA velocity, è un'ulteriore mezzo diagnostico complementare da utilizzare quando la rivalutazione del tessuto resecato e la biopsia della ghiandola residua abbiano confermato trattarsi di T1a.

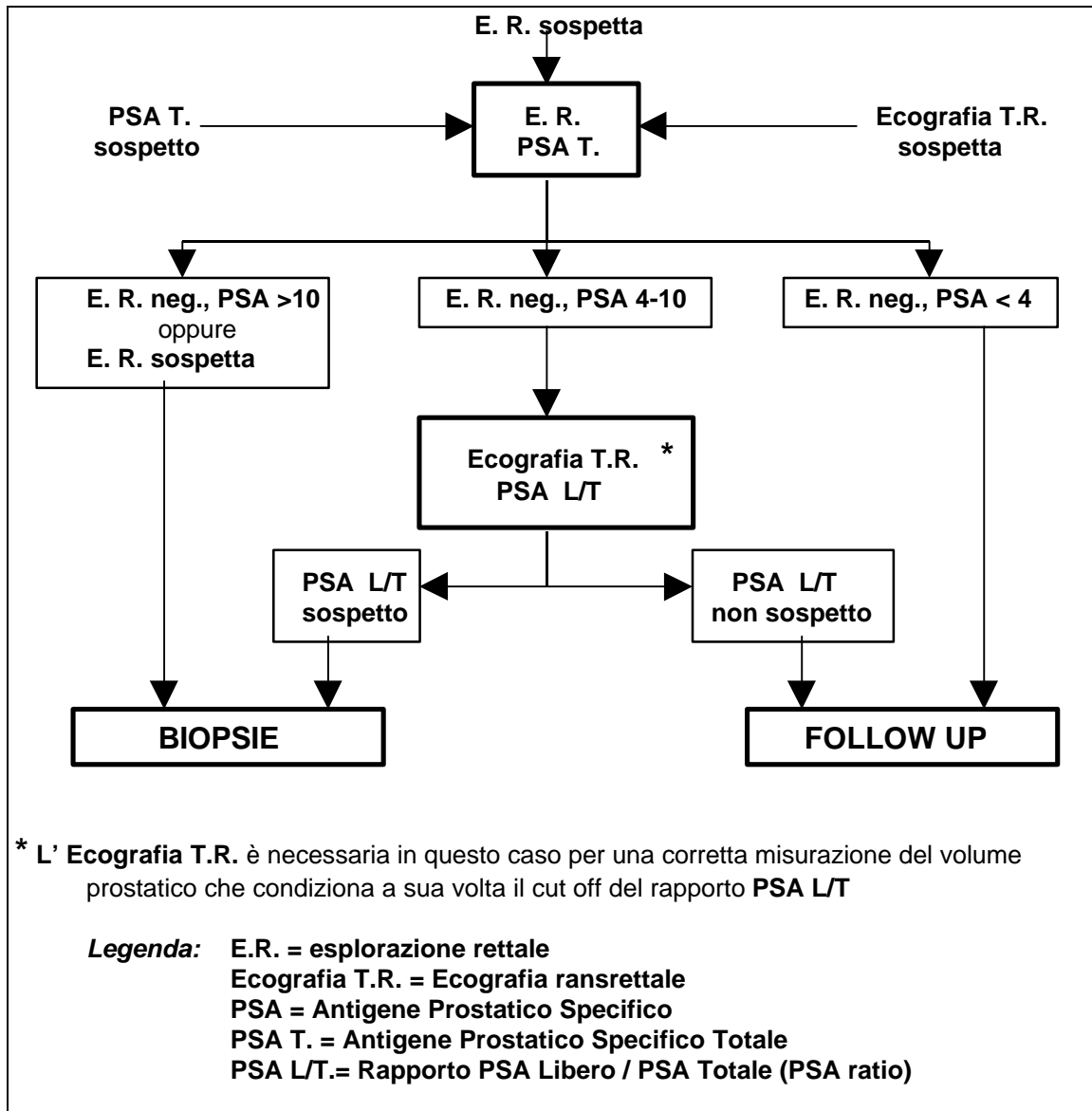
3.5. Screening

La neoplasia prostatica soddisfa solo in parte le molteplici esigenze che rendono proponibile ed efficace un programma di screening. Se da una parte infatti i dati di incidenza e di mortalità, nonché di prevalenza (anche se difficilmente quantizzabile per l'elevatissimo tasso di carcinoma latente al riscontro autoptico) attestano un sempre elevato impatto socio-economico della malattia (sono stati stimati in 13510 i nuovi casi di cancro della prostata che saranno diagnosticati in Italia, nel 2000, in uomini di età superiore ai 65 anni) [477], dall'altra parte la storia naturale non sempre prevedibile, una sola parziale accuratezza dei test diagnostici e di stadiazione disponibili, un elevato tasso di morbilità e mortalità associato alle possibili strategie terapeutiche ed i costi elevati, rendono difficilmente proponibile un programma di screening. Vanno inoltre attentamente valutati tutti i fenomeni di confusione sul piano epidemiologico (selection bias, lead time bias, lenght time bias, overdiagnosis); in particolare la sovradiagnosi e, di conseguenza, il sovratrattamento di neoplasie che non sarebbero mai giunte alla soglia clinica, con effetti collaterali spiacevoli (impotenza, incontinenza) ed, in caso di prostatectomia radicale, con una mortalità perioperatoria non trascurabile (0,5%) [478]. Esaminando alcune esperienze di screening finora condotte [63, 145, 479-483], appare evidente la possibilità di ottenere un certo anticipo diagnostico (con un'elevata percentuali di cancri scoperti in fase intracapsulare). Inoltre l'associazione diagnostica PSA-esplorazione rettale sembra trovare maggiori consensi, costituendo a tuttoggi il test "praticabile" più efficace per la diagnosi precoce del cancro della prostata, riservando all'ecografia transrettale con biopsia (esame di costo maggiore e più indaginoso) un eventuale ruolo successivo. Alcuni

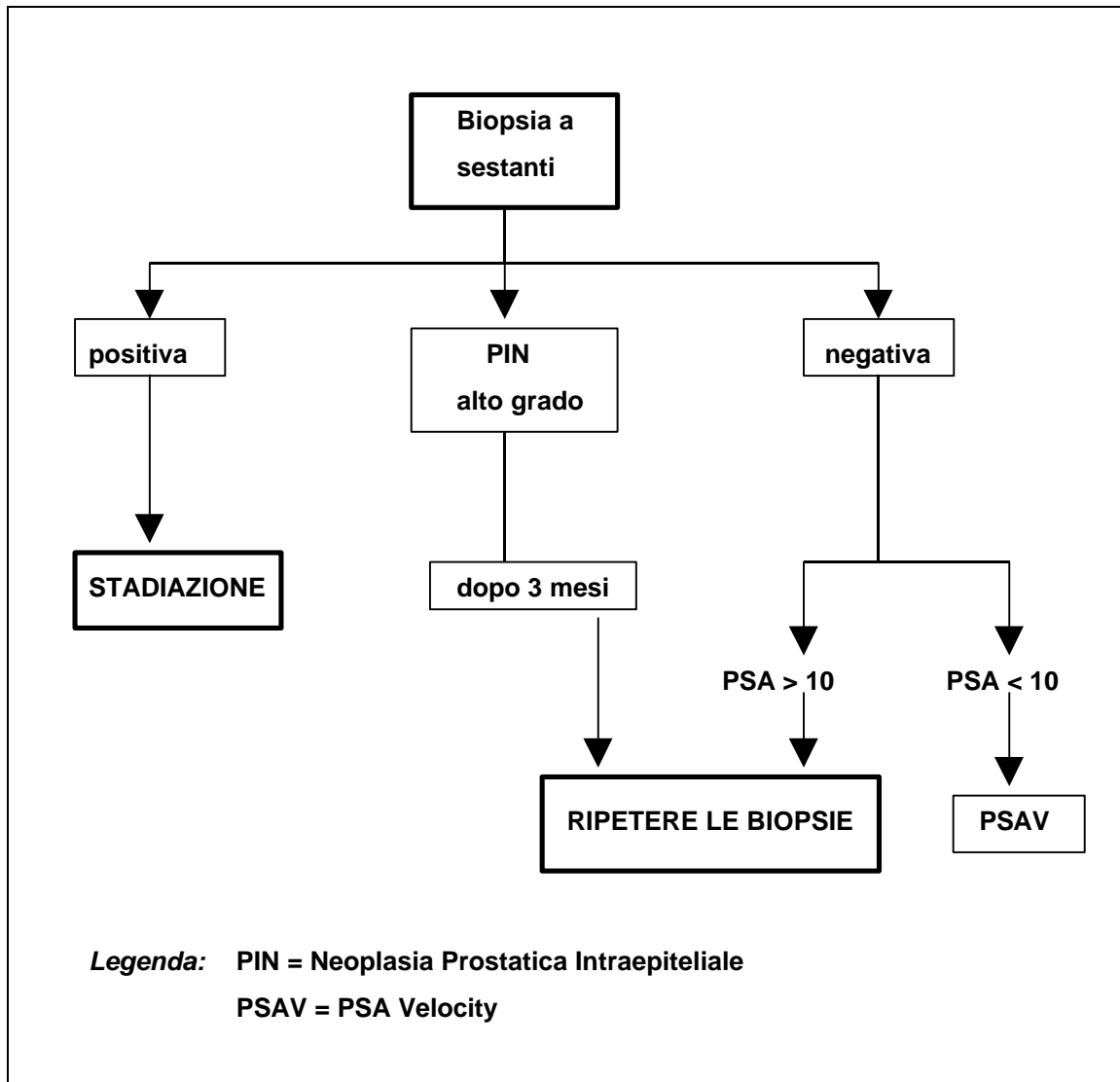
programmi di screening italiani, Imola (5527 uomini screenati) e Sondrio (5996 uomini screenati) [484, 485] hanno evidenziato una prevalenza della neoplasia prostatica dell'1,12% e dell'1,70% rispettivamente, ed una buona accettabilità da parte della popolazione screenata. E' evidente come nella fase attuale, la ricerca sull'efficacia e fattibilità di uno screening per il cancro della prostata, debba necessariamente focalizzarsi su studi prospettici controllati; attualmente due studi prospettici randomizzati sono in corso e/o in via di implementazione in Europa e negli Stati uniti (sotto l'egida dell'European Cancer Programme e del National Cancer Institute) e solo tra qualche anno potremo avere i primi risultati. La discutibile attendibilità dei risultati, l'alto costo (difficilmente quantizzabile) e l'incapacità di bilanciare i benefici del trattamento con gli effetti avversi sulla qualità di vita, non supportano al momento l'attuazione di un programma di screening, stornando risorse economiche da altri più importanti settori di ricerca, fino a che studi controllati non ne dimostrino una sua reale efficacia. Lo screening per il cancro della prostata inteso come un programma di salute pubblica volto ad un arruolamento massivo di una determinata fascia di popolazione non va incoraggiato al di fuori di studi controllati. Da migliorare invece la diffusione di una consapevolezza individuale sulle problematiche inerenti le malattie prostatiche e sulle modalità diagnostiche e terapeutiche eventualmente da percorrere.

4. ALGORITMI

4.1. Iter diagnostico



4.2. Quando ripetere le biopsie



4.3. Stadiazione

T La correlazione tra stadiazione clinica e stadiazione patologica è molto debole, intorno al 50%. Ciò significa che i mezzi a nostra disposizione per stadiazione clinicamente il carcinoma prostatico (parametro T del TNM) sono insoddisfacenti. Di fatto sono più affidabili i cosiddetti metodi indiretti, qui di seguito riportati:

- Gleason grade e score
- PSA totale
- % di biopsie positive

Attualmente l'imaging (*VEDI 2.3 e 3.1.3.*) non è in grado da solo di guidare la decisione terapeutica.

Valutando il rapporto costo/beneficio dei mezzi attualmente a nostra disposizione riteniamo di proporre come necessarie solo le seguenti indagini prima di procedere al trattamento del paziente:

- PSA
- Esplorazione Rettale
- Ecografia Transrettale
- Biopsie prostatiche con indicazione del Gleason grade e del Gleason score

N La categoria N *non* è valutabile con attendibilità con alcuna tecnica di imaging

M SCINTIGRAFIA: raccomandabile se PSA > 10 ng/ml. Se la scintigrafia risulta dubbia considerare :

- Fosfatasi alcalina ossea
- Procollagene I
- CT / MRI

4.4. Follow up

Il test di maggiore sensibilità per monitorare la malattia, qualsiasi sia il trattamento adottato, è il PSA. Un rialzo del PSA, confermato in 3 prelievi successivi ad almeno 8 settimane di distanza, oppure la comparsa di sintomi deve indurre alla RISTADIAZIONE della malattia.

5.BIBLIOGRAFIA

1. Grimshaw JM, Russel IT: Effect of clinical guidelines on medical practice: a systemic review of rigorous evaluation. *Lancet*, 1993; 342: 1317-22
2. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM): Les Conférence de Consensus. Base méthodologique pour la réalisation en France. Paris, Novembre 1990
3. Institute of medicine. Clinical Practice Guidelines. Directions for a New Program. National Academy Press. Washington DC, 1990
4. Department for Health and Human services. Clinical Practice Guidelines Development. Methodology perspectives. Washington DC, 1992
5. Woolf H: Practice Guidelines, a new reality in medicine. II - Methods of developing guidelines. *Arch Intern Med*, 1992; 152: 946-52
6. Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale (ANDEM): Le Récommandations pour la pratique clinique. Paris, JUIN 1993
7. Field J et al: Summary guidelines for clinical practice: from development to use. National health Lawyers Association, Washington DC, 1995
8. Comitato per la Ricerca Clinica. *G Ital Cardiol*, 1995; 25: 795-800
9. Grilli R, Penna A, Liberati A: Migliorare la Pratica Clinica. Il Pensiero Scientifico, Roma, 1995
10. Commissione "Linee Guida e indicatori di qualità" della FISM: "Raccomandazioni per la partecipazione delle Società Medico-Scientifiche alla produzione, disseminazione e valutazione di linee guida di comportamento pratico", QA, 1996; 7: 77-95
11. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM: Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol*, 1979; 17: 159-73
12. Hara M, Koyanagi Y, Inoue T, Fukuyama T: Physico-chemical characteristics of gamma-seminoprotein, an antigenic component specific for human seminal plasma. *Jap J Legal Med*, 1971; 25: 322-4
13. McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, Sokoloff RL, Wang TJ, Wolfert RL, Lilja H, Oesterling JE: Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology*, 1995; 45: 729-44
14. Cohen P, Graves HC, Peehl DM, Kamarei M, Giudice LC, Rosenfeld RG: Prostate-specific antigen (PSA) is an insulin-like growth-factor binding protein-3 protease found in seminal plasma. *J Clin Endocrinol Metab*, 1992; 75: 1046-53
15. Fichtner J, Graves H, Shortlife L, Grandbois K, Yemoto C, Freiha F, Stamey T: Prostate specific antigen releases a kinin-like substance that stimulates smooth muscle contraction. *J Urol*, 1994; 151: 313A
16. Pizzo SV, Mast AE, Feldman SR, and Salvesen G: In-vivo catabolism of alpha1-antichymotrypsin is mediated by the serpin receptor which binds alpha1-proteinase inhibitor, antithrombin II and heparin cofactor II. *Biochim Biophys Acta*, 1988; 7: 158-62
17. Travis J, Salvesen GS: Human plasma proteinase inhibitors. *Ann Rev Biochem*, 1983; 52: 655-709

18. Christensson A, Lilja H: Complex formation between protein C inhibitor and prostate-specific antigen in vitro and in human semen. *Eur J Biochem*, 1994; 220: 45-53
19. Leinonen J, Lovgren T, Vornanen T, and Stenman UH: Double-label time-resolved immunofluorometric assay of prostate-specific antigen and of its complex with alpha1-antichymotrypsin. *Clin Chem*, 1993; 39: 2098-103
20. Armitage TG, Cooper EH, Newling DW, Robinson MR, Appleyard I: The value of the measurement of serum prostate specific antigen in patients with benign prostatic hyperplasia and untreated prostate cancer. *Br J Urol*, 1988; 62: 584-9
21. Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL: Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol*, 1989; 142: 1011-7
22. Hudson MA, Bahnson RR, Catalona WJ: Clinical use of prostate specific antigen in patients with prostate cancer. *J Urol*, 1989; 142(4): 1011-7
23. Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ, Fraley EE, Vessella R: The value serum prostate antigen determination after surgery. *J Urol*, 1989; 141: 873-9
24. Oesterling JE: Prostate specific antigen: a critical assessment of the most useful tumor marker for adenocarcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 145: 907-23
25. Morote Robles J, Ruibal Morell A, Palou Redorta J, de Torres Mateos JA, Soler Rosello A: Clinical behavior of prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase: a comparative study. *Eur Urol*, 1988; 14: 360-6
26. Glenski WJ, Malek RS, MyrtleJF, and Oeslerling JE: Sustained, substantially increased concentration of prostate specific antigen in the absence of prostatic malignant disease: an unusual clinical scenario. *Mayo Clin Proc*, 1992; 67: 249-52
27. Chu TM: Prostate-specific antigen, *in* Sell S (Ed): *Serological Cancer Markers*. Humana Press, 1992; 40: 99-115
28. Qiu SD, Young CY, Bilhartz DI, Prescott JL, Farrow GM, He WW, Tindall DJ: In vivo hybridization of prostate-specific antigen mRNA in human prostate. *J Urol*, 1990; 144: 1550-6
29. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL, Nadler RB: Evaluation of Percentage of Free Serum Prostate-Specific Antigen to Improve Specificity of Prostate Cancer Screening. *JAMA*, 1995; 274(15): 1214-20
30. Van Cangh PJ, De Nayer P, Sauvage P, Tombal B, Elsen M, Lorge F, Opsomer R, Wese FX: Free to Total Prostate-Specific Antigen (PSA) Ratio is Superior to Total-PSA in Differentiating Benign Prostate Hypertrophy From Prostate Cancer. *Prostate*, 1996; 7(suppl.): 30-4
31. Stenman UH, Leinonen J, Alfthan H, Rannikko S, Tuhkanen K, Alfthan O: A complex between prostate specific antigen and alpha1-antichymotrypsin is the major form of prostate-specific antigen in serum of patients with prostatic cancer: assay of the complex improves clinical sensitivity for cancer. *Cancer Res*, 1991; 51: 222-6
32. Cooner WE: Prostate Specific Antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonic examination of prostate in prostate cancer detection. *Monogr Urol*, 1991; 12:3
33. Pavone-Macaluso M, Serretta V, Pavone C: Ruolo dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) nella diagnosi, stadiazione, prognosi e risposta alla terapia del carcinoma prostatico: consensi e controversie. *Urol Prat*, 1993; 4: 121-37

34. Hoare IA, Alexander RL: A survey of the reference limits for prostate specific antigen in apparently healthy males, age 40-86 years. *Clin Chem*, 1991; 37: 1054
35. Stamey TA, McNeal JE: Adenocarcinoma of the prostate. *In* Walsh PC (Ed): *Campbell's Urology* - 6th ed. Saunders, Philadelphia, 1992; 1159-221
36. Pansadoro V, Emiliozzi P, Defidio L, Scarpone P, Sabatini G, Brisciani A, Lauretti S: Prostate specific antigen and prostatitis in men under fifty. *Eur Urol*, 1996; 30: 24-7
37. Sershon PD, Barry MJ, Oesterling JE: Serum prostate specific antigen discriminates weakly between men with benign prostatic hyperplasia and patients with organ confined prostate cancer. *Eur Urol*, 1994; 25: 281-7
38. Labrie F, Dupont A, Suburu R, Cusan L, Trembley M, Gomez J, Emond J: Serum prostate specific antigen as a screening test for prostate cancer. *J Urol*, 1992; 147: 846-51
39. Carter HB, Pearson JD, Metter J, Brant LJ, Chan DW, Andres R, Fozard JL, Walsh PC: Longitudinal evaluation of prostate specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA*, 1992; 267: 2215-20
40. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL: Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 1991; 324: 1156-61
41. Crawford ED, DeAntoni EP: PSA as a screening test for prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 637-46
42. Leo ME, Bilhartz DL, Bergstrahl EJ, Oesterling JE: Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status? *J Urol*, 1991; 145: 802-6
43. Smith JA Jr, Crawford ED, Lange PH, Lynch DF, Al Juburi A, Bracken RB, Wise HA, Heyden N, Bertagna C: PSA correlation with response and survival in advanced carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 145: 354A (Abst. 685)
44. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, Kimball AW Jr, Bruzek DJ, Rock RC, Brendler CB, Walsh PC: Prostate specific antigen in the preoperative and postoperative evaluation of localized prostate cancer treated with radical prostatectomy. *J Urol*, 1988; 139: 766-72
45. Lange PH: Prostatic specific antigen in diagnosis and management of prostate cancer. *Urology*, 1990; 36(suppl 5): 25-9
46. Benson MC, Whang IS, Pantuck A, Ring K, Kaplan SA, Obson CA, Cooner WH: Prostate specific antigen density: A means of distinguishing benign prostatic hypertrophy and prostate cancer. *J Urol*, 1992; 147: 815-6
47. Benson MC, Whang IS, Olsson CA, McMahon DJ, Cooner WH: The use of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of intermediate levels of serum prostate specific antigen. *J Urol*, 1992; 147: 817-21
48. Wolff JM, Scholz A, Boeckmann W, Jakse G: Differentiation of benign prostatic hyperplasia and prostatic cancer employing prostatic-specific antigen density. *Eur Urol*, 1994; 25: 295-8
49. Veneziano S, Pavlica P, Querze R, Nanni G, Lalanne MG, Vecchi F: Correlation between prostate specific antigen and prostate volume, evaluated by transrectal ultrasonography: usefulness in diagnosis of prostate cancer. *Eur Urol*, 1990; 18: 112-6
50. Zlotta AR, Djavan B, Marberger M, Schulman CC: Prostate specific antigen density of the transition zone: a new effective parameter for prostate cancer prediction. *J Urol*, 1997; 157: 1315-21

51. Carter HB, Pearson JD: PSA velocity for the diagnosis of early prostate cancer: a new concept. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 665
52. Porter JR, Hayward R, Brawer MK: The significance of short term PSA change in men undergoing ultrasound guided prostate biopsy (abst 264). *J Urol*, 1994; 151(suppl): 293
53. Van Iersel MP, Witjes WPJ, Thomas CMG, Segers MFG, Oosterhof GON, Debruyne FMJ: Review on the simultaneous determination of total prostate-specific antigen and free prostate-specific antigen. *The Prostate Supplement*, 1996; 7: 48-57
54. Lilja H, Christensson A, Dahlen U, Matikainen MT, Nilsson O, Pettersson K, Lovgren T: PSA in human serum occurs predominantly in complex with alpha-1 antichymotrypsin. *Clin Chem*, 1991; 37: 1618-25
55. Lilja H: Significance of different molecular forms of serum PSA. The free, noncomplexed form of PSA versus that complexed to alpha-1-antichymotrypsin. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 681
56. Christensson A, Bjork T, Nilsson O, Dahlen U, Matikainen M, Cockett A, Abrahamsson P, Lilja H: Serum prostate-specific antigen complexed to alpha-1-antichymotrypsin as an indicator of prostate cancer. *J Urol*, 1993; 150: 100-5
57. Luderer AA, Chen Y, Thiel R, Sariano T, Kramp B, Carlson G, Cuny C, Sharp T, Smith B, Petteway JA, Brawer MK, Petros J: Measurement of the proportion of free to total PSA improves diagnostic performance of PSA in the diagnostic grey zone of total PSA. *Urology*, 1995; 46: 187-94
58. Catalona WJ, Smith DS, Wolfert RL, Wang TJ, Rittenhouse HG, Ratliff TL: Increased specificity of PSA screening through measurement of percent free PSA in serum. *J Urol*, 1995; 153(Suppl): 312(Abst. 336)
59. Partin AW, Kelly CA, Subong ENP, Walsh PC, Chan DW, Wang TJ, Rittenhouse HG, Wolfert RL, Norton KC, McCormack R: Measurement of the ratio of the free PSA to total PSA improves prostate cancer detection in men with total PSA levels between 4. 0 and 10. 0 nG/mL (abstract 266). *J Urol*, 1995; 153(suppl): 295
60. Bangma CH, Kranse R, Blijenberg BG, Schroder FH: The new delfia PSA assays of free and total PSA: Results of the first comparative evaluation (abstract 264). *J Urol*, 1995; 153(suppl): 294
61. Vashi AR, Wojno KJ, Vessella RL, Lange PH, Wright GL Jr, Schellhammer PE, Oesterling JE: Percent free PSA correlates directly with patient age. *J Urol*, 1997; 157: 111 (abst. 432)
62. Catalona WJ, Ornstein DK, Humphrey PA, Smith DS: Factors affecting the percentage of free serum prostate specific antigen levels in men without clinically detectable prostate cancer. *J Urol*, 1997; 157: 111 (abst. 433)
63. Brawer MK, Cbetner MP, Beattie J, Buehner DM, Vessella RL, Lange PH: Screening for prostatic carcinoma with PSA. *J Urol*, 1992; 147: 841-5
64. Ohori M, Wheeler TM, Scardino PT: The New American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer TNM classification of prostate cancer: Clinicopathologic correlations. *CA Cancer J Clin*, 1994; 74: 104-14
65. Walsh PC, Panin AW, Epstein JI: Cancer control and quality of life following anatomical radical retropubic prostatectomy: Results at 10 years. *J Urol*, 1994; 152: 1831-6
66. Trapasso JG, de Kernion JB, Smith RB, Dorey F: The incidence and significance of detectable levels of serum PSA after radical prostatectomy. *J Urol*, 1994; 152: 1821-5

67. Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, Hudson MA, Scardino PT, Flanigan RC, de Kernion JB, Ratliff TL, Kavoussi LR, Dalkin BL, Waters WB, Macfarlane MT, Southwick PC: Comparison of DRE and serum PSA in the early detection of prostate cancer: Results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol*, 1994; 151: 1283-90
68. Mettlin C, Murphy GP, Lee F, Littrup PJ, Chesley A, Babaian R, Badalment R, Kane RA, Mostofi FK: Characteristics of prostate cancer detected in the American Cancer Society - National Prostate Cancer Detection project. *J Urol*, 1994; 152: 1737-40
69. Cadeddu JA, Pearson JD, Partin AW, Epstein JI, Ballentine Carter H: Relationship between changes in prostate specific antigen and prognosis of prostate cancer. *Urology*, 1993; 42: 383-9
70. Kleer E, Larson-Keller JJ, Zincke H, Oesterling JE: Ability of preoperative serum prostate-specific antigen value to predict pathologic stage and DNA ploidy. *Urology*, 1993; 41: 207-16
71. Partin AW, Yoo J, Ballentine Carter H, Pearlson JD, Chan DW, Epstein JI, Walsh PC: The use of prostate-specific antigen, clinical stage and Gleason score to predict pathological stage in men with localized prostate cancer. *J Urol*, 1993; 150: 110-4
72. Partin AW, Carter HB, Chan DW, Epstein JI, Oesterling JE, Rock RC, Webster JP, Walsh PC: Prostate specific antigen in the staging of localized prostate cancer: influence of tumor differentiation, tumor volume and benign hyperplasia. *J Urol*, 1990; 143: 747-52
73. Wolff JM, Boeckmann W, Effert PJ, Handt S, Jakse G: Clinical use of prostate specific antigen and prostate specific antigen density in the staging of patients with cancer of the prostate. *Eur Urol*, 1996; 30: 451-7
74. Wirth MP, Frohmüller HGV: Prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in the detection of early prostate cancer and in the prediction of regional lymph node metastases. *Eur Urol*, 1992; 21: 263-8
75. Gerber GS, Rukstalis DB, Levine LA, Chodak GW: Current and future role of laparoscopic surgery in urology. *Urology*, 1993; 41(suppl): 5-9
76. Wu TT, Chen KK, Huang JK, Lee YH, Chen MT, Chang LS: Prediction of lymphatic spreading in prostatic cancer by prostate-specific antigen and Gleason's score. *Eur Urol*, 1994; 26: 202-6
77. Sullivan LD, Rabbani F: Should we reconsider the indications for ileo obturator node dissection with localized prostate cancer? *Br J Urol*, 1995; 75: 33-7
78. Bluestein DL, Bostwick DG, Bergstralh EJ, Oesterling JE: Eliminating the need for bilateral pelvic lymphadenectomy in selected patients with prostate cancer. *J Urol*, 1994; 151: 1315-20
79. Chybowski FM, Kieller JJJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE: Predicting radionuclide bone scan finding in patients with newly diagnosed untreated prostate cancer: Prostate specific antigen is superior to all other clinic parameters. *J Urol*, 1991; 145: 313-8
80. Vessella RL, Noteboom JL, Blumstein BA, Lange PH, Melchior SW, Linn J, Voges GE, Buerger RA: Free prostate specific antigen does not help in predicting extracapsular disease in patients with clinically localized prostate cancer prior to radical prostatectomy. *J Urol*, 1997; 157: 113 (abst. 442)
81. Sanda MG, Wojno KJ, Consolino C, Oesterling JE: Free PSA, total PSA, and % free PSA as predictors of prostate cancer volume. *J Urol*, 1997; 157: 114 (abst. 443)

82. Slawin KM, Kattan MW, Wheeler TM, Pham J, Scardino PT: Free/total PSA ratio is not associated with advanced pathologic stage or zone of cancer origin in radical prostatectomy patients. *J Urol*, 1997; 157: 115 (abst. 450)
83. Zattoni F, Piazza R, Vianello F, Garbeglio A, Pagano F: Preoperative and postoperative evaluation of prostate-specific antigen in localized prostatic cancer treated by radical prostatectomy. *Eur Urol*, 1992; 21(suppl 1): 99-101
84. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Schnall M, Tomaszewski JE, Wein A: A multivariate analysis of clinical and pathological factors that predict for prostate specific antigen failure after radical prostatectomy for prostate cancer. *J. Urol*, 1995; 154: 131-8
85. Kassabian VS, Bottles K, Williams RD, Paulson DF, Scardino P: Possible mechanism for seeding of tumor during radical prostatectomy. *J. Urol*, 1993; 150: 1169-71
86. Yu H, Diamandis EP: Measurement of serum prostate specific antigen levels in women and in prostatectomized men with an ultrasensitive immunoassay technique. *J Urol*, 1995; 153: 1004-8
87. Lange PH: Prostate specific antigen for staging prior to surgery and for early detection of recurrence after surgery. *Urol Clin North Am*, 1990; 17: 813-7
88. Stamey TA, Kabalin JN, McNeal JE, Johnstone IM, Freiha F, Redwine EA, Yang N: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. II Radical prostatectomy treated patients. *J Urol*, 1989; 141: 1076-83
89. Betvelsen FM, Van Den Ouden D, Schroder FH: Prostate specific antigen in screening for recurrence following radical prostatectomy for localized prostatic cancer. *Br J. Urol*, 1993; 72: 88-91
90. Fowler JE Jr, Brooks J, Pandey P, Seaver LE: Variable histology of anastomotic biopsies with detectable prostate specific antigen after radical prostatectomy. *J. Urol*, 1995; 153: 1011-4
91. Dorey F, Franklin J, de Kernion J, Smith R: Use of multiple PSA values for predicting clinical disease recurrence after radical retropubic prostatectomy. *J. Urol*, 1995; 155: abs 705
92. Foster LS, Jajodia P, Fournier G Jr, Shinohara K, Carroll P, Narayan P: The value of prostate specific antigen and transrectal ultrasound guided biopsy in detecting prostatic fossa recurrences following radical prostatectomy. *J Urol*, 1993; 149: 1024-8
93. Oefelein MG, Smith N, Carter M, Dalton D, Schaeffer A: The incidence of prostate specific antigen in a series of 394 radical prostatectomies. *J Urol*, 1995; 154: 2128-31
94. Pontes JE, Foemmel R: Prognostic implication of disappearance rate of biologic marker following radical prostatectomy. *Urology*, 1990; 36: 415-9
95. Partin AW, Pearson J, Pound C, Clemens Q, Epstein J, Chan DW, Walsh P: Rate of change of serum prostatic specific antigen after radical prostatectomy distinguishes local recurrence from distant metastases. *J Urol*, 1993; 149: abs 447
96. Stamey TA, Yang N, Hay AR, Mc Neal JE, Freiha FS, Redwine E: Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. *New Eng J Med*, 1987; 317: 909-16
97. Semjonow A, Hamm M, Rather P: Half life of prostate specific antigen after radical prostatectomy: the decisive predictor of curative treatment? *Eur Urol*, 1992; 21: 200-5

98. Partin AW, Subong ENP, Kelley CA, Hortopan S, Carter HB, Chan DW, Walsh PC: Prospective analysis of free PSA to total PSA for prostate cancer detection & the clearance rate of PSA after radical prostatectomy. *J Urol*, 1996; 155: abs 422
99. Semjonow A, Oberpenning F, Surdel W, Weinig C, Brandt B, Brandau W, Heartle L, Han MM: Prostate-specific antigen and radical prostatectomy: variation after manipulation of the prostate and consecutive elimination half-life of free and total PSA. *J Urol*, 1996; 155: abs 1545
100. Witherspoon LR, Lapeyrolerie T: Sensitive prostate specific antigen measurements identify men with long disease free intervals and differentiate aggressive from indolent cancer recurrences within 2 years after radical prostatectomy. *J Urol*, 1997; 157: 1322-8
101. Meek AG, Park TL, Oberman E, Wielopolski L: A prospective study of prostate specific antigen levels in patients receiving radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19(3): 733-41
102. Stamey TA, Ferrari MK, Schmid HP: The value of serial prostate specific antigen determinations 5 years after radiotherapy: Steeply increasing values characterize 80% of patients. *J Urol*, 1993; 150: 1856-9
103. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. III. Radiation treated patients. *J Urol*, 1989; 141: 1084-7
104. Schellhammer PF, Schlossberg SM, el-Mahdi AM, Wright GL, Brassil DN: Prostate specific antigen levels after definitive irradiation for carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 145(5): 1008-10
105. Russell KJ, Dunatov C, Hafermann MD, Griffeth JT, Polissar L, Pelton J, Cole SB, Taylor EW, Wiens LW, Koh WJ, et al: Prostate specific antigen in the management of patients with localized adenocarcinoma of the prostate treated with primary radiation therapy. *J Urol*, 1991; 146(4): 1046-52
106. Kabalin JN, Hodge KK, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA: Identification of residual cancer in the prostate following radiation therapy: role of transrectal ultrasound guided biopsy and prostate specific antigen. *J Urol*, 1989; 142(2 Pt 1): 326-31
107. Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, Potts S, Chappell RJ, Kinsella TJ: Prostate-specific antigen as a predictor of radiotherapy. Response and patterns of failure in localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1992; 10: 1208-17
108. Zietman AL, Coen JJ, Shipley WU, Willett CG, Efid JT: Radiation radiation therapy in the management of prostatic adenocarcinoma: The initial prostate specific antigen value as a predictor of treatment outcome. *J Urol*, 1994; 151: 640-5
109. Zagars CK, Pollack A, Kavadi VS, Eschenbach AC: Prostate specific antigen and radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32: 293-306
110. Kuban DA, El-Mahdi AM, Schellhammer PF: Prostate specific antigen for pretreatment prediction and posttreatment evaluation of outcome after definitive irradiation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 32: 307-16
111. Pisanski TM, Cha SS, Earne KD, Durr ED, Kozelski TF, Wieand HS, Oesterling JE: Prostate specific antigen as a pretherapy prognostic factor in patients treated with radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 2158-66
112. Critz FA, Levinson AK, Williams WH, Holladay DA: A precise definition of disease free survival following irradiation for prostate cancer. *J Urol*, 1997; 157: 291(abst. 1133)

113. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA: Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a re evaluation of long term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol*, 1995; 184: 1412-7
114. Cooper EH, Armitage TG, Robinson MRG et al.: Prostate specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer*, 1990; 66: 1025-8
115. Fowler JE Jr, Pandey P, Seaver L, Feliz TP, Braswell NT: Prostate specific antigen regression and progression after androgen deprivation for localized and metastatic prostate cancer. *J Urol*, 1995; 153: 1860-5
116. Killian CS, Yang N, Enrich LJ, Vargas FP, Kuriyama M, Wang MC, Slack NH, Papsidero LD, Murphy GP, Chu TM and Investigators of the National Prostatic Cancer Project: Prognostic importance of prostate-specific antigen for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. *Cancer Res*, 1985; 45: 886
117. Smith JA Jr, Lange PH, Janknegt RA, Abbou CC, deGery A: Serum markers as a predictor of response duration and patient survival after hormonal therapy for metastatic carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1997; 157: 1329-34
118. Mulders PFA, de Moral PF, Theewes AGM et al: Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. *Eur Urol*, 1992; 21: 2-5
119. Andriole GL: Serum prostate cancer-specific antigen: expanding its role as a measure of treatment response in patients with prostatic cancer. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 596-7
120. Sharifi R, Chodak G, Venner P, Block N, Callahan-Squire M, Jones J: Casodex versus castration in treatment of stage D2 prostate cancer: prostate specific antigen (PSA) as a measure of outcome. *Proc Amer Soc Clin Oncol*, 1993; 12: 241(abst. 751)
121. Sridhara R, Eisenberg M, Reyno L: Predictive value of sequential PSA changes in patients with hormone refractory prostate cancer treated with suramin. *J Clin Oncol*, 1993; 12: 231A
122. Pavone-Macaluso M, Melloni D, Corselli G, Pavone C, Tripi M: Serum prostate specific antigen (PSA) in monitoring response to hormonal therapy in patients with prostate cancer. *Acta Urol Ital*, 1996; 10(2): 127-30
123. Miller PD, Eardley I, Kirby RS: Prostate specific antigen and bone scan correlation in the staging and monitoring of patients with prostatic cancer. *Br J Urol*, 1992; 70: 295-8
124. Gillatt D, Gingell C, Smith PJB: Serum prostate specific antigen for the assessment of response to hormonal therapy. *J Urol*, 1990; 143: 207A
125. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N: Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients. *J Urol*, 1989; 141: 1088
126. Arai Y, Yoshiki T, Yoshida O: Prognostic significance of prostate specific antigen in endocrine treatment for prostatic cancer. *J Urol*, 1990; 144(6): 1415-9
127. Bangma CH, Hop WCJ, Schröder FH: Serial prostate specific antigen measurements and progression in untreated confined (stages T0 to 3NxM0, grades 1 to 3) carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1995; 154: 1403-6
128. American Cancer Society. 1989 survey of physicians' attitudes and practices in early cancer detection. *Cancer*, 1990; 40: 79-86
129. Phillips TH, Thompson IM: Digital rectal examination and carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*, 1991; 18: 459-65

130. Smith DS, Catalona WJ: Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology*, 1995; 45: 70-4
131. Puppo P, Perachino M, Ricciotti G, Vitali A, Arduino S, Di Ciolo L: Comparison between digital rectal examination, prostate specific antigen and transrectal ultrasound in symptomatic patients. *Eur Urol*, 1992; 21 (suppl): 87-91
132. Flanigan RC, Catalona WJ, Richie JP et al: Accuracy of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in localizing prostate cancer. *J Urol*, 1994; 152: 1506-9
133. Mettlin C, Lee F, Drago J, Murphy GP: The American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project: findings on the detection of early prostate cancer in 2425 men. *Cancer*, 1991; 67: 2949-58
134. Terris MK, Freiha F, McNeal JE, Stamey TA: Efficacy of transrectal ultrasound for identification of clinically undetected prostate cancer. *J Urol*, 1991; 146: 78-84
135. Guthman DA, Wilson TM, Blute ML, Bergstralh EJ, Zincke H, Oesterling JE: Biopsy-proved prostate cancer in 100 consecutive men with benign digital rectal examination and elevated serum prostate-specific antigen level. *Urology*, 1993; 42: 150-4
136. Hammerer, Loy V, Dieringer, Huland H: Prostate cancer in nonurological patients with normal prostates on digital rectal examination. *J Urol*, 1992; 147: 833-6
137. Coplen DE, Andriole GL, Yuan JJJ, Catalona WJ: The ability of systematic transrectal ultrasound guided biopsy to detect prostate cancer in men with the clinical diagnosis of benign prostatic hyperplasia. *J Urol*, 1991; 146: 75-7
138. Gerber GS, Thompson IM, Thisted R, Chodak GW: Disease-specific survival following routine prostate cancer screening by digital rectal examination. *JAMA*, 1993; 269: 61-4
139. Richie JP, Ratliff TL, Catalona WJ et al: Effect of patient age on early detection of prostate cancer with serum prostate specific antigen and digital rectal examination. *Urology*, 1993; 42: 365-74
140. Schiebler ML, McSherry S, Keefe B, Mittelstaedt CA, Mohler JL, Dent GA, McCartney WH: Comparison of the digital rectal examination, endorectal ultrasound and body coil magnetic resonance imaging in the staging of adenocarcinoma of the prostate. *Urol Radiol*, 1991; 13: 110-8
141. Ohori M, Egawa S, Shinohara K, Wheeler TM, Scardino PT: Detection of microscopic extracapsular extension prior to radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *Br J Urol*, 1994; 74: 72-9
142. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL and Basler JW: Detection of organ confined prostate cancer is increased through prostate specific antigen based screening. *JAMA*, 1993; 270: 948-54
143. Norming U, Gustafsson G, Nyman CR, Almgard LE et al: Digital rectal examination versus transrectal ultrasound in detection of prostate cancer. *Acta Oncol*, 1991; 30: 277-9
144. Perrin P, Maquet JH, Bringeon G, Devonec M: Screening for prostate cancer. Comparison of transrectal ultrasound, prostate specific antigen and rectal examination. *Br J Urol*, 1991; 68: 263-5
145. Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, Beard JH et al: Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. *J Urol*, 1990; 143: 1146-54
146. Egawa S, Wheeler TM, Greene DR, Scardino PT: Unusual hyperechoic appearance of prostate cancer on transrectal ultrasonography. *Br J Urol*, 1992; 69: 169-74

147. Ellis WJ, Chetner MP, Preston SD, Brawer MK: Diagnosis of prostatic carcinoma: the yield of serum prostate specific antigen, digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *J Urol*, 1994; 152: 1520-5
148. Cooner WH: Rectal examination and ultrasonography in the diagnosis of prostate cancer. *The prostate supplement*, 1992; 4: 3-10
149. Colberg WC, Smith DS, Catalona WJ: Prevalence and pathological extent of prostate cancer in men with prostate specific antigen levels of 2.9 to 4.0 ng./ml. *J Urol*, 1993; 149: 507-9
150. Cooner WH: Prostate specific antigen coordinated with digital rectal examination and transrectal ultrasonography in the detection of prostate cancer. *World J Urol*, 1993; 11: 214-7
151. Shapiro A, Lebensart PD, Pode D, Bloom RA: The clinical utility of transrectal ultrasound and digital rectal examination in the diagnosis of prostate cancer. *Br J radiol*, 1994; 67: 668-71
152. Tzai TS, Lin JSN, Yeh YC, Chow NH: The role of transrectal ultrasonography on the palpable and impalpable abnormal prostate. *Eur Urol*, 1995; 27: 142-5
153. Babaian RJ, Mettlin CM, Kane R, Murphy GP et al: The relationship of prostate specific antigen to digital rectal examination and transrectal ultrasonography. *Cancer*, 1992; 69: 1195-200
154. Sheth S, Hamper U, Walsh P, Holtz PM, Epstein JI: Stage A adenocarcinoma of the prostate transrectal US and sonographic-pathologic correlation. *Radiology*, 1991; 179: 35-9
155. Stilmant MM, Kuligowska E: Transrectal ultrasound screening for prostatic adenocarcinoma with histopathologic correlation. *Cancer*, 1993; 71: 2041-7
156. Lee F, Siders DB, Torp-Pedersen S, Kirsch JL et al: Prostate cancer: transrectal ultrasound and pathology comparison. *Cancer*, 1991; 67 (suppl): 1132-42
157. Hamper UM, Sheth S, Walsh PC, Holtz PM, Epstein JI: Capsular transgression of prostatic carcinoma: evaluation with transrectal US with pathologic correlation. *Radiology*, 1991; 178: 791-5
158. Rorvik J, Halvorsen OJ, Servoll E, Haukaas S: Transrectal ultrasonography to assess local extent of prostatic cancer before radical prostatectomy. *Br J Urol*, 1994; 73: 65-9
159. Rifkin MD, Zerhouni EA, Gatsonis CA et al: Comparison of magnetic resonance imaging and ultrasonography in staging early prostate cancer. *N Engl J med*, 1990; 323: 621-6
160. Presti JC, Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR: Local staging of prostatic carcinoma: comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. *AJR*, 1996; 166: 103-8
161. Cummings JM, Boullier JA, Sankari BR, Parra RO: Seminal vesicle volume as a sonographic predictor of prostate cancer stage. *Urology*, 1994; 44: 206-10
162. Terris MK, Stamey TA: Determination of prostate volume by transrectal ultrasound. *J Urol*, 1991; 145: 984-7
163. Rommel FM, Augusta VE, Breslin JA, Huffnagle HW et al: The use of prostate antigen and prostate specific antigen density in the diagnosis of prostate cancer in a community based urology practice. *J Urol*, 1994; 151: 88-93

164. Ellis WJ, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Brawer MK: The inability of prostate specific antigen density to enhance the predictive value of PSA in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol*, 1993; 149 (809 suppl): 415A
165. Nishiya M, Miller GJ, Lookner DH, Crawford ED: Prostate specific antigen density in patient with proven prostate cancer. *Cancer*, 1994; 74: 3002-9
166. Brawer MK, Aramburu EA, Chen GL, Preston SD, Ellis WJ: The inability of prostate specific antigen index to enhance the predictive value of prostatic specific antigen in the diagnosis of prostatic carcinoma. *J Urol*, 1993; 150: 369-73
167. Bare R, Hart L, McCullough DL: Correlation of prostate specific antigen density with outcome of prostatic biopsy. *Urology*, 1994; 43: 191-6
168. Catalona WJ, Richie JP, deKernion JB, Ahmann FR et al: Comparison of prostate specific antigen concentration versus prostate specific antigen density in the early detection of prostate cancer: receiver operating characteristic curves. *J Urol*, 1994; 2031-6
169. Bretton PR, Evans WP, Borden JD, Castellanos RD: The use of prostate specific antigen density to improve the sensitivity of prostate specific antigen in detecting prostatic carcinoma. *Cancer*, 1994; 74: 2991-5
170. Olson MC, Posniak HV, Fisher SG, Flisak ME et al: Directed and random biopsies of the prostate: indications based on combined results of transrectal sonography and prostate specific antigen density determinations. *AJR*, 1994; 163: 1407-11
171. Lippman HR, Ghatas AA, Sarosdy MF: Systematic transrectal ultrasound guided prostate biopsy after digitally directed prostate biopsy. *J Urol*, 1992; 147: 827-9
172. Rifkin MD, Alexander A, Pisarchick J, Matteucci T: Palpable masses in the prostate: superior accuracy of US-guided biopsy compared with accuracy of digitally guided biopsy. *Radiology*, 1991; 179: 41-2
173. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Transrectal ultrasound imaging and ultrasound guided prostate biopsies in the detection of residual carcinoma in clinical stage A carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1992; 147: 864-9
174. Salomon C, Flisak ME, Olson MC, Dudiak CM et al: Radical prostatectomy: transrectal sonographic evaluation to assess for local recurrence. *Radiology*, 1993; 189: 713-9
175. Kapoor D, Wasserman NF, Zhang G, Reddy P: Value of transrectal ultrasound in identifying local disease after radical prostatectomy. *Urology*, 1993; 41: 594-7
176. Newman JS, Bree RL, Rubin JM: Prostate cancer: diagnosis with color Doppler sonography with histologic correlation of each biopsy site. *Radiology*, 1995; 195: 86-90
177. Rifkin MD, Sudakoff GS, Alexander A: Prostate: techniques, results and potential applications of color Doppler US scanning. *Radiology*, 1993; 186: 509-13
178. Kelly IMG, Lees WR, Rickards D: Prostate cancer and the role of color Doppler US. *Radiology*, 1993; 189: 153-6
179. UICC International Union Against Cancer. TNM Classification of Malignant Tumours. Fifth Edition 1997. Wiley-Liss. NewYork
180. Milestone BN, Seidmon EJ: Endorectal coil magnetic resonance imaging of prostate cancer. *Semin Urol*, 1995; 13: 113-21
181. Engeler CE, Wassermann NF, Zhang G: Preoperative assessment of prostatic carcinoma by computerized tomography. *Urology*, 1992; 40: 346-50

182. Outwater EK, Petersen RO, Siegelman ES et al: Prostate carcinoma: assessment of diagnostic criteria for capsular penetration on endorectal coil MR images. *Radiology*, 1994; 193: 333-9
183. Jager GJ, Ruijter ETG, Van de Kaa CA et al: Local staging of prostate cancer with endorectal MR imaging: correlation with histopathology. *AJR*, 1996; 166: 845-52
184. Perrotti M, Kaufman RP Jr, Jennings TA et al: endo-rectal coil magnetic resonance imaging in clinically localized prostate cancer: is it accurate? *J Urol*, 1996; 156: 106-9
185. Cornud F, Belin X, Flam T et al: Local staging of prostate cancer by endorectal MRI using fast spin-echo sequences: prospective correlation with pathological findings after radical prostatectomy. *Br J Urol*, 1996; 77: 843-50
186. Huch Boeni RA, Hutter BE, Trinkler F et al: Praeoperatives T-staging des Prostatakarzinoms: endorektale Magnetresonanztomographie im Vergleich zu anderen bildgebenden und klinischen Methoden. *Fortschr. Roentgenstr*, 1996; 165: 152-8
187. Bartolozzi C, Menchi I, Lencioni R et al: Local staging of prostate carcinoma with endorectal coil MRI: correlation with whole-mount radical prostatectomy specimens. *Eur Radiol*, 1996; 6: 339-45
188. Wheeler TM: Anatomic considerations in carcinoma of the prostate. *Urol Clin North Am*, 1989; 16: 623-34
189. White S, Hricak H, Forstner R et al: Prostate cancer: effect of postbiopsy hemorrhage on interpretation of MR images. *Radiology*, 1995; 195: 385-90
190. Ramchandani P, Schnall MD: Magnetic resonance imaging of the prostate. *Semin Radiol*, 1993; 28: 74-82
191. D'Amico AV: The role of MR imaging in the selection of therapy for prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1996; 4: 471-9
192. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB et al: Critical analysis of the ability of the endorectal coil magnetic resonance imaging scan to predict pathologic stage, margin status, and postoperative prostate-specific antigen failure in patients with clinically organ-confined prostate cancer. *J Clin Oncol*, 1996; 14: 1770-7
193. D'Amico AV, Whittington R, Schnall M et al: The impact of the inclusion of endorectal coil magnetic resonance imaging in a multivariate analysis to predict clinically unsuspected extraprostatic cancer. *Cancer*, 1995; 75: 2368-72
194. Chan TW, Kressel HY: prostate and seminal vesicles after irradiation: MR appearance. *J Magn Reson Imaging*, 1991; 1: 503-11
195. Kalbhen CL, Hricak H, Shinohara K et al: Prostate carcinoma: MR imaging findings after cryosurgery. *Radiology*, 1996; 198: 807-11
196. Oyen RH, Van Poppel HP, Ameye FE et al: Lymph node staging of localized prostatic carcinoma with CT and CT-guided fine-needle aspiration biopsy: prospective study of 285 patients. *Radiology*, 1994; 190: 315-22
197. Wolf JS, Cher M, Dall'Era M et al: The use and accuracy of cross-sectional imaging and fine needle aspiration cytology for detection of pelvic lymph node metastases before radical prostatectomy. *J Urol*, 1995; 153: 993-9
198. Jager GJ, Barentsz JO, Oosterhof GO et al: Pelvic adenopathy in prostatic and urinary bladder carcinoma: MR imaging with a three-dimensional T1-weighted magnetization-prepared-rapid gradient-echo sequence. *AJR*, 1996; 167: 1503-7

199. Amis Jr ES: Role of CT and CT-guided nodal biopsy in staging of prostatic cancer. *Radiology*, 1994; 190: 309-10
200. Urwin GH, Percival RC, Harris S et al: Generalised increase in bone resorption in carcinoma of the prostate. *Br J Urol*, 1985; 57: 721
201. Johansson JE, Adami MD, Andersson SO, Bergstrom R, Krusemo UB, Kraaz W: Natural history of localized prostate cancer: A population-based study in 223 untreated patients. *Lancet*, 1989; 1: 799
202. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F: The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol*, 1978; 50: 178-81
203. Schaffer DL, Pendergrass HP: Comparison of enzyme, clinical, radiographic and radionuclide methods of detecting bone metastases from carcinoma of the prostate. *Radiology*, 1976; 121: 431-4
204. O'Mara RE: Skeletal scanning in neoplastic disease. *Cancer*, 1976; 37: 480-6
205. Vieras F, Herzberg DL: Focal decreased skeletal uptake secondary to metastatic disease. *Radiology*, 1976; 118: 121-2
206. Wahner HW, Brown ML: Role of bone scanning in Sim H (Ed): *Diagnosis and Management of Metastatic Bone Disease*. New York, Raven Press, 1988; 51-67
207. Oesterling JE, Martin SK, Bergstrahl EJ, Lowe FC: The use of prostate specific antigen in staging patients with newly diagnosed prostate cancer. *JAMA*, 1993; 269: 57-60
208. Zoeller G, Sandrock D, Munz DL, Ringert RH: Bone marrow immunoscintigraphy versus conventional bone scintigraphy in the diagnosis of skeletal metastases in urogenital malignancies. *Eur. Urol*, 1994; 26(2): 141-4
209. Friedrichs R, Venz S, Hosten N, Vogl TJ, Schnorr D, Loening SA: Bone marrow scintigraphy and magnetic resonance imaging in the evaluation of bone metastases of prostatic carcinoma. Presented at A.U.A., 1996
210. Fuse H, Nagakawa O, Seto H, Katayama T: Bone marrow scintigraphy in the diagnosis of bone metastasis in prostate cancer. *Int Urol Nephrol*, 1994; 26(1): 53-61
211. Aizawa T, Tochimoto M, Ito T, Tsujino S, Akiyama A, Namiki K, Miki M, Ueda M: Flare response on bone scintigraphy in metastatic prostate cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1994; 85(5): 815-8
212. Tekgiul S, Ozen H, Ozyavuz R, Bakkalo glu M, Remzi D: How significant are serial bone scan in monitoring advanced prostatic cancer? *Int Urol Nephrol*, 1995; 27(1): 87-91
213. Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA: Utilization of bone scans in conjunction with prostate specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy. *J Nucl Med*, 1991; 32: 1713
214. Leibman BD, Dillioglulugil O, Wheeler TM, Scardino PT: Distant metastasis after radical prostatectomy in patients without an elevated serum prostate specific antigen level. *Cancer*, 1995; 76(12): 2530-4
215. Wirth M, Manseck A, Heimbach D: Value of prostate-specific antigen as tumor marker. *Eur Urol*, 1993; 24 suppl 2: 6-12
216. Andriole GI, Catalona WJ, Becich M: In Re: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters Chybowski Fm, Keller JJJ, Bergstrahl EJ, Oesterling JE. Letter to the Editor *J Urol*, 1991; 145: 313-8 in *J Urol*, 1992; 147: 474

217. Corrie D, Timmons JH, Bauman JM, Thompson IM: Efficacy of followup bone scans in carcinoma of the prostate. *Cancer*, 1988; 61: 2453
218. Oesterling JE: Using PSA to eliminate the staging radionuclide bone scan. Significant economic implication. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 705
219. Gleave ME, Coupland D, Drachenberg D, Cohen L, Kwong S, Goldenberg SL, Sullivan LD: Ability of serum prostate-antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer. *Urology*, 1996; 47(5): 708-12
220. Oesterling JE: Using Prostate-Specific Antigen to eliminate unnecessary diagnostic tests: Significant worldwide economic implications. *Urology*, 1995; 46(3supplA): 26-33
221. Gee WF, Holtgrewe HI, Albertsen PC, Litwin MS, Manyak MJ, O'Leary MP, Painter MR: Practice trends in the diagnosis and management of prostate cancer in the United States. *J Urol*, 1995; 154: 207-8
222. Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, Raymond J, Todd B, Soloway S, Moinuddin M: Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. *Cancer*, 1988; 61: 195-202
223. Rana A, Chisholm GD, Khan M, Sekharjit SS, Merrick MV, Elton RA: Patterns of bone metastasis and their prognostic significance in patients with carcinoma of the prostate. *Br J Urol*, 1993; 72: 933-6
224. Jorgensen T, Muller C, Kaalhus O, Danielsen HE, Tveter KJ: Extent of disease based on initial bone scan: Important prognostic predictor for patients with metastatic prostatic cancer: Experience from the Scandinavian Prostatic Cancer Group Study n°2 (SPCG-2). *Eur Urol*, 1995; 28(1): 40-6
225. Tanaka M, Murakami S, Akimoto S, Masai M, Shimazaki J: Relationship between extent of bone metastases and effect of endocrine therapy evaluated with bone scintigraphy in stage D2 prostatic cancer. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi*, 1992; 83(7): 1036-42
226. Rattier C, Rossi D, Coulange C, Rampal M, Serment G: Stage M1b prostatic adenocarcinoma: prognostic factors, value of bone scintigraphy. *Progr Urol*, 1994; 4(6): 984-99
227. Imai K, Tomaru Y, Ohnuki T, Yamanaka H, Sakai H, Kanetake H, Minami Y, Nomata K, Saito Y: Significance of a new stratification of alkaline phosphatase and extent of disease in patients with prostate carcinoma with bone metastasis. *Cancer*, 1992; 69(12): 2983-9
228. Maguire RT, Pascucci VL, Maroli AN, Gulfo JV: Immunoscintigraphy in patients with colorectal, ovarian, and prostate cancer. Results with site-specific immunoconjugates. *Cancer*, 1993; 72:11 Suppl, 3453-3462
229. Moul JW, Lewis DJ, Ross AA, Kahn DG, Ho CK, McLeod DG: Immunohistologic detection of prostate cancer pelvic lymph node micrometastases: correlation to preoperative serum prostate-specific antigen. *Urology*, 1994; 43:1, 68-67
230. Chiacchierini RP, Piantadosi S, Partin AW, Burgers JK, Libertino JA, Texter JH, Manyak MJ, Maguire R: Logistic regression analysis combining serum PSA, Gleason score and monoclonal antibody scan (ProstaScint) to predict lymphnodal involvement in prostate cancer. Presented at A.U.A. 1997
231. Khan D, Haseman M, Libertino J, Manyak M, Maguire R, Williams R: Indium-111 capromab pendetide (ProstaScint) imaging of patients with rising PSA post-prostatectomy. AUA 1997
232. McCullogh DL: Diagnosi e stadiazione del cancro della prostata. In *Diagnosi e trattamento dei carcinomi urogenitali* Skinner DG, Lieskovsky G. Capozzi Ed. Roma, 1990; 438

233. Denton SE, Choy SH, Valk WL: Occult prostatic carcinoma diagnosed by step-section technique of the surgical specimen. *J Urol*, 1965; 93: 296-8
234. Lefer DG, Rosier RP: Increased prevalence of prostatic carcinoma due to more thorough microscopical examination (Letter). *N Engl J Med*, 1977; 296: 109
235. Rismyhr B, Eide TJ, Stalsberg H: The diagnosis of carcinoma in transurethral resectates of the prostate. A study of the probability of overlooking malignant tissue when only part of the material is embedded for histological examination. *Acta Pathol Microbiol Scand (A)*, 1980; 88: 211-5
236. Dean PJ, Murphy WM, Brasfield JA: Evaluation of transurethral resected prostatic tissue for detection of clinically significant adenocarcinoma of the prostate. *Lab Invest*, 1985; 42: 18A
237. Newman AJ Jr, Graham MA, Carlton CE Jr, Lieman S: Incidental carcinoma of the prostate at the time of transurethral resection: importance of evaluating every chip. *J Urol*, 1982; 128: 948-50
238. Schmidt JD: Clinical diagnosis of prostate cancer. *Cancer*, 1992; 70(suppl1): 221-4
239. Rohr LR: Incidental adenocarcinoma in transurethral resections of the prostate: partial versus complete microscopic examination. *Amer J Surg Pathol*, 1987; 11: 53
240. Price H, McNeal JE, Stamey TA: Evolving patterns of tissue composition in benign prostatic hyperplasia as a function of specimen size. *Hum Pathol*, 1990; 21: 578
241. Lowe BA, Listrom MB: Incidental carcinoma of the prostate: an analysis of the predictors of progression. *J Urol*, 1988; 140: 1340r
242. Neerhut GJ, Wheeler TM, Dunn JK, Scardino PT: Residual tumor after TURP: pathologic features of stage A prostate cancer in the transurethral and radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 1988; 139 (part2): 315A, abstract 612
243. Sheldon CA, Williams RD, Fraley EE: Incidental carcinoma of the prostate: a review of the literature and critical reappraisal of classification. *J Urol*, 1980; 124: 626-31
244. Bridges CH, Belville WD, Insalaco SJ, Buck AS: Stage A prostatic carcinoma and repeat transurethral resection: a re-appraisal five years later. *J Urol*, 1983; 129: 307
245. Christensen WN, Partin AW, Walsh PC, Epstein JI: Pathologic factors in clinical stage A2 prostate cancer: relation of tumor volume, grade and location to pathologic stage. *Cancer*, 1990; 65: 1021
246. Carroll PR, Leitner TC, Yen TCB, Watson RA, Williams RD: Incidental carcinoma of the prostate: significance of staging transurethral resection. *J Urol*, 1985; 133: 811
247. Lowe BA, Barry JM: The predictive accuracy of staging transurethral resection of the prostate in the management of stage A cancer of the prostate: a comparative evaluation. *J Urol*, 1990; 143: 1142
248. Ingerman A, Broderick G, Williams RD, Carroll PR: Negative repeat transurethral resection of prostate fails to identify patients with stage A1 prostatic carcinoma at the lower risk of progression: a long-term study. *Urology*, 1993; 42: 528
249. Larsen MP, Carter HB, Epstein JI: Can stage A1 tumor extent be predicted by transurethral resection, tumor volume, per cent, or grade? A study of 64 stage A1 radical prostatectomies with comparison to prostates removed for stage A2 and B disease. *J Urol*, 1991; 146: 1059

250. Voges GE, McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: The predictive significance of substaging stage a prostate cancer (a1 versus A2) for volume and grade of total cancer in the prostate. *J Urol*, 1992; 147: 858-63
251. Wein AJ: Transurethral biopsy of the prostate for persistently elevated or rising PSA following multiply negative transrectal biopsies. Presented at A.U.A., 1996
252. Soper TH, Mansfield JT, Stephenson RA, Dibble R: The decreasing role of TURP in prostate cancer diagnosis: a population-based study. Presented at A:U.A., 1996
253. Pandey P, Fowler JE Jr: Trends in diagnosis of stage T1a and T1b prostate cancer. Presented at A.U.A., 1997
254. Chen, Luderer AA, Thiel RP, Carlson G, Cuny CL, Soriano TF: Using proportions of free to total prostate specific antigen (PSA), age, and total PSA to predict the probability of prostate cancer. *Urology*, 1996; 47: 518
255. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, and Stamey TA: Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol*, 1989; 142: 71-5
256. Stamey TA: Making the most out of six systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45: 2-12
257. Stamey TA, Freiha FS, McNeal JE, Redwine EA, Whittemore AS, and Schmid HP: Localized prostate cancer: relationship of tumor volume to clinical significance for treatment of prostate cancer. *Cancer*, 1993; 71[suppl]: 933-8
258. Hammerer P, and Huland H: Systematic sextant biopsies in 651 patients referred for prostate evaluation. *J Urol*, 1994; 151: 99-102
259. Karakiewicz PI, Aprikian AG, Meshref AW, Bazinet M: Computer-assisted comparative analysis of four-sector and six-sector biopsies of the prostate. *Urology*, 1996; 48: 747-50
260. Ravery V, Boccon-Gibod LA, Dauge-Geffroy MC, Delmas V, Meulemans A, Toubanc M, Boccon-Gibod L.: Systematic biopsies accurately predict extracapsular extension of prostate cancer and persistent/recurrent detectable PSA after radical prostatectomy. *Urology*, 1994; 44: 371-6
261. Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Detection of clinically significant prostate cancer by transrectal ultrasound-guided systematic biopsies. *J Urol*, 1992; 148: 829-32
262. Terris MK, Haney DJ, Johnstone IM, McNeal JE, Stamey TA: Prediction of prostate cancer volume using prostate-specific antigen levels, transrectal ultrasound, and systematic sextant biopsies. *Urology*, 1995; 45: 75-80
263. Peller PA, Young DC, Marmaduke DP, Marsh LW, Badalament RA: Sextant prostate biopsies. A histopathologic correlation with radical prostatectomy specimens. *Cancer*, 1995; 75: 530-8
264. Narayan P, Gajendran V, Taylor SP, Tewari A, Presti JC, Leidich R, Lo R, Palmer K, Shinohara K, Spaulding JT: The role of transrectal ultrasound-guided biopsy-based staging, preoperative serum prostate-specific antigen, and biopsy Gleason score in prediction of final pathologic diagnosis in prostate cancer. *Urology*, 1995; 46: 205-12
265. Weldon VE, Tavel FR, Neuwirth H, Cohen R: Failure of focal prostate cancer on biopsy to predict focal prostate cancer: the importance of prevalence. *J Urol*, 1995; 154: 1074-7
266. Bruce RG, Rankin WR, Cibull ML, Rayens MK, Banks ER, Wood DPJr: Single focus of adenocarcinoma in the prostate biopsy specimen is not predictive of the pathologic stage of disease. *Urology*, 1996; 48[1]: 75-9

267. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Kattan MW, Wheeler TM, Scardino PT: Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: value of systematic biopsies. *J.Urol*, 1996; 159: 1059-63
268. Irwin MB, Trapasso JG: Identification of insignificant prostate cancers: analysis of preoperative parameters. *Urology*, 1994; 44: 862-8
269. Goto Y, Ohori M, Arakawa A, Wheeler TM, Scardino PT: Distinguishing clinically important from unimportant prostate cancers before treatment: preliminary report. *J.Urol part 2*, 1994; 151: 289A, abstract 248
270. Ohori M, Wheeler TM, Dunn JK, Stamey TA, Scardino PT: The pathological features and prognosis of prostate cancer detectable with current diagnostic tests. *J Urol*, 1994; 152: 1714-20
271. Epstein JI: Diagnostic criteria of limited adenocarcinoma of the prostate on needle biopsy. *Hum Pathol*, 1995; 26: 223-9
272. Eskew LA, Bare RL, McCullough DL: Systematic 5 region prostate biopsy is superior to sextant method for diagnosing carcinoma of the prostate. *J.Urol*, 1997; 157: 199-203
273. Terris MK, Pahm TQ, Issa MM, Kabalin JN: Routine transition zone and seminal vesicle biopsies in all patients undergoing transrectal ultrasound guided prostate biopsies are not indicated. *J.Urol*, 1997; 157: 204-6
274. Bazinet M, Karakiewicz PI, Aprikian AG, Trudel F, Aronson S, Nachabè M, Peloquin F, Bègin LR, Elhilali MM: Value of systematic transition zone biopsies in the early detection of prostate cancer. *J.Urol*, 1996; 155: 605-9
275. Fowler JE, Condon MA, Terrell FL: Cancer diagnosis with prostate specific antigen greater than 10 ng./ml. and negative peripheral zone prostate biopsy. *J.Urol*, 1996; 156: 1370-4
276. Fleshner NE, Fair WR: Indications for transition zone biopsy in the detection of prostatic carcinoma. *J.Urol*, 1997; 157: 556-8
277. Lui PD, Terris MK, McNeal JE, Stamey TA: Indications for ultrasound guided transition zone biopsies in the detection of prostate cancer. *J.Urol*, 1995 part 2; 153: 1000-4
278. Keetch DW, Catalona WJ, Smith DS: Serial prostatic biopsies in men with persistently elevated serum prostate specific antigen values. *J.Urol*, 1994; 151: 1571-6
279. Smith DS, Catalona WJ: Rate of change in serum prostate specific antigen levels as a method for prostate cancer detection. *J.Urol*, 1994; 152: 1163-7
280. Morgan TO, McLeod DG, Leifer ES, Murphy GP, Moul JW: Prospective use of free prostate-specific antigen to avoid repeat prostate biopsies in men with elevated prostate-specific antigen. *Urology*, 1996; 48 [6A]: 76-80
281. Brawer MK, Bigler SA, Sohlberg OE, Nagle RB, Lange PH: Significance of prostatic intraepithelial neoplasia on prostate needle biopsy. *Urology*, 1991; 38: 103-8
282. Lee F, Torp-Pedersen ST, Carroll JT, Siders DB, Christensen-Day C, Mitchell AE: Use of transrectal ultrasound and prostate-specific antigen in the diagnosis of prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology*, 1989 suppl; 34: 4-7
283. Markham CW: Prostatic intraepithelial neoplasia: detection and correlation with invasive cancer in fine-needle biopsy. *Urology*, 1989 suppl; 34: 57-60
284. Bostwick DG, Qian J, Frankel K: The diagnosis of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsies. *Mod. Pathol*, 1995; 8: 73A

285. Weinstein MH, Greenspan DL, Epstein JI: Diagnoses rendered in prostate needle biopsy in community hospitals. *Mod. Path.*, 1995; 8: 85A
286. Weinstein MH, Epstein JI: Significance of high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on needle biopsy. *Hum. Path.*, 1993; 24: 624
287. Keetch DW, Humphrey P, Stahl D, Smith DS, Catalona WJ: Morphometric analysis and clinical followup of isolated prostatic intraepithelial neoplasia in needle biopsy of the prostate. *J. Urol.*, 1995; 154: 347-51
288. Davidson D, Siroky M, Rudders R: Prostatic intraepithelial neoplasia is predictive of adenocarcinoma: retrospective study of 100 cases. *Mod. Path.*, 1994 suppl; 7: 74A
289. Ellis WJ, Brawer MK: Repeat prostate needle biopsy: who needs it? *J. Urol.*, 1995; 153: 1496-8
290. Spires SE, Cibull ML, Wood DP, Miller S, Spires SM, Banks ER. Gleason histologic grading in prostatic carcinoma. Correlation of 18-gauge core biopsy with prostatectomy. *Arch Pathol Lab Med*, 1994; 118: 705-8
291. Henson DE, Hutter RV, Farrow G: Practice protocol for the examination of specimens removed from patients with carcinoma of the prostate gland. A publication of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Task Force on the Examinations of Specimens Removed from Patients with Prostate Cancer. *Arch. Path. Lab. Med.*, 1994; 118: 779
292. Davidson D, Bostwick DG, Qian J, Wollan P, Oesterling JE, Rudders RA, Siroky M, Stilmant M: Prostatic intraepithelial neoplasia is a risk factor for adenocarcinoma: predictive accuracy in needle biopsies. *J. Urol.*, 1995; 154: 1295
293. Nadler RB, Humphrey PA, Smith DS, Catalona WJ, and Ratliff TL: Effect of inflammation and benign prostatic hyperplasia on elevated serum prostate specific antigen levels. *J Urol*, 1995; 154: 407-13
294. Ro JY, Grignon DJ, Amin MB, Ayala R: Normal anatomy and histology of the prostate and handling of surgical specimen. In *Atlas surgical pathology of the male reproductive tract*. W. B. Saunders Co., 1997; chapt. 1: 10-1
295. Gustafsson O, Norming U, Nyman CR et al: Complications following combined transrectal aspiration and core biopsy of the prostate. *Scand J Urol Nephrol*, 1990; 24: 249-51
296. deKernion JB: Aspiration biopsy of the prostate: the urologist's viewpoint. *Semin Urol*, 1983; 1: 166-71
297. Chodak GW, Steinberg GD, Bibbo M et al: The role of transrectal aspiration biopsy in the diagnosis of prostate cancer. *J Urol*, 1986; 135: 299-302
298. Wajsman Z, Klimberg I: Needle aspiration and needle biopsy procedures. *Urol Clin North Am*, 1987; 14: 103-13
299. Engelstein D, Mukamel E, Cytron S, Konichezky M, Slutzki S, Servadio C: A comparison between digitally-guided fine needle aspiration and ultrasound-guided transperineal core needle biopsy of the prostate for the detection of prostate cancer. *Br J Urol*, 1994; 74(2): 210-3
300. Lee F, Littrup PJ, McLeary RD et al: Needle aspiration and core biopsy of prostate cancer: comparative evaluation with biplanar transrectal US guidance. *Radiology*, 1987; 163: 515-20
301. Waisman J, Adolfsson J, Lowhagen T et al: Comparison of transrectal prostate digital aspiration and ultrasound - guided core biopsies in 99 men. *Urology*, 1991; 37: 301-7

302. Ragde H, Aldape HC, Bagley CM: Ultrasound-guided prostate biopsy, biopsy gun is superior to aspiration. *Urology*, 1988; 32: 503-6
303. Maksem JA, Galang CF, Johenning PW: Aspiration biopsy cytology of the prostate. In Bostwick DG, ed. *Pathology of the Prostate*. New York: Churchill Livingstone, 1990; 161-91
304. Carter HB, Riehle RA Jr, Koizumi JH, Amberson JH, Vaughan ED: Fine needle aspiration of the abnormal prostate: a cytohistological correlation. *J Urol*, 1986; 135: 294-8
305. Voisin E, Piaton E, Duco F, Morettini C, Brocard MC, Tuscan du Plantier N: Systematic bilateral aspiration biopsy in the screening of prostate cancer. *J Urol [Fra]*, 1990; 96: 343-7
306. Maksem JA, Park CH, Johenning PW: Aspiration biopsy of the prostate gland. *Urol Clin North Am*, 1988; 15: 555-75
307. Broder AC: The grading of carcinoma. *Minn. Med.*, 1925; 8: 726-30
308. Mostofi FK, Davis CJ, Sesterhenn IA: Pathology of carcinoma of the prostate. *Cancer Supplement*, 1992; 70: 235-53
309. Gleason DF: Histologic grading and clinical staging of carcinoma of the prostate, in Tannenbaum M [Ed]: *Urologic Pathology*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977; 171-98
310. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Sobin LH: International histological classification of prostatic tumors. Geneva, World Health Organization, 1980; 17-22
311. Gleason DF: Histologic grading of prostate cancer: a perspective. *Hum Pathol*, 1992; 23: 273-9
312. Bostwick DG: Gleason grading of prostatic needle biopsies. Correlation with grade in 316 matched prostatectomies. *Amer. J. Surg. Pathol*, 1994; 18: 780-96
313. Grayhack JT, Assimos DJ: Prognostic significance of tumor grade and stage in patients with carcinoma of the prostate. *Prostate*, 1983; 4: 13-33
314. Mostofi FK: Grading of prostatic carcinoma: current status. In Bruce A., Trachtenberg J. (Eds), *Adenocarcinoma of the prostate*, New York, Springer V, 1987; 29-46
315. Drago JR, Mostofi FK, Lee F: Introductory remarks and workshop summary. *Urology*, 1989; 34[suppl]: 2-3
316. Byar DP, Mostofi FK: Carcinoma of the prostate. Prognostic evaluation of certain pathologic features in 208 radical prostatectomies. Examined by the step-section techniques. *Cancer*, 1972; 30: 5-13
317. Harada M, Mostofi FK, Corle DK, Byar DP, Trump BF: Preliminary studies of histological prognosis in cancer of the prostate. *Cancer Treat.Rep.*, 1977; 61: 223-5
318. Schröder FH, Hop WC, Bloom JH, Mostofi FK: Grading of prostate cancer: the prognostic significance of the presence of multiple architectural patterns. *Prostate*, 1985; 6: 403-15
319. Schröder FH, Hop WC, Bloom JH, Mostofi FK: Grading of prostate carcinoma: I. Analysis of the prognostic significance of single characteristics. *Prostate*, 1985; 6: 81-100
320. Schröder FH, Hop WC, Bloom JH, Mostofi FK: Grading of prostate carcinoma: multivariate analysis of prognostic parameters. *Prostate*, 1985; 7: 13-20
321. Brawn PN, Ayala AG, von Eschenbach AH, Hussey DH, Johnson DE: Histologic grading study of prostate carcinoma: the development of a new system and comparison with other methods - a preliminary study. *Cancer*, 1982; 49: 525-32

322. Gaeta JF, Asirwatham JE, Miller G, Murphy GP: Histologic grading of primary prostatic cancer: a new approach to an old problem. *J. Urol*, 1980; 123: 689
323. Gaeta JF: Glandular profiles and cellular patterns in prostatic cancer grading. *Urology*, 1981; 17 (S): 33-8
324. Bain GO, Koch M, Hanson J: Feasibility of grading prostatic carcinomas. *Arc. Pathol. Lab. Med.*, 1982; 106: 265-9
325. Koss LG: Thin-needle aspiration biopsy of the prostate. *Urol.Clin.North Am.*, 1984; 11: 237-42
326. Mostofi FK, Sesterhenn IA, Davis CJ: Problems in pathologic diagnosis of prostatic carcinoma. *Semin. Oncol.*, 1976; 3: 161-9
327. Gallee MPW, Ten Kate FJW, Mulder PGH, Blom JHM, Van der Heul RO: Histological grading of prostate carcinoma in prostatectomy specimens. Comparison of prognostic accuracy of five grading systems. *Brit J Urol*, 1990; 65: 368-75
328. Daneshgari F, Taylor GD, Miller GJ, Crawford ED: Computer simulation of the probability of detecting low volume carcinoma of the prostate with six random systematic core biopsies. *Urology*, 1995; 45: 604-9
329. Allepez-Losa CA, Sanz-Velez JI, Gil-Sanz MJ, Plaza-Mas L, Rioja-Sanz LA: Seminal vesicle biopsy in prostate cancer staging. *J.Urol*, 1995; 154: 1407-11
330. Pandey P, Fowler JE Jr, Seaver LE, Feliz TP, Brooks JP: Ultrasound guided seminal vesicle biopsies in men with suspected prostate cancer. *J.Urol*, 1995; 154: 1798-802
331. Villers A, McNeal JE, Freiha FS, Stamey TA: Multiple cancers in the prostate. Morphologic features of clinically recognized versus incidental tumors. *Cancer*, 1992; 70: 2313-7
332. McNeal JE: Regional morphology and pathology of the prostate. *Amer. J.Clin. Path*, 1968; 49: 347-52
333. McNeal JE, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Zonal distribution of prostatic adenocarcinoma: correlation with histologic pattern and direction of spread. *Amer. J. Surg. Path*, 1988; 12: 897-900
334. Garnett JE, Oyasu R, Grayhack JT: The accuracy of diagnostic biopsy specimens in predicting tumor grades by Gleason's classification of radical prostatectomy specimens. *J Urol*, 1984; 131: 690-3
335. Puppo P, Perachino M and A.Ur.O. Cooperative Group: Clinical stage, prostate specific antigen and Gleason grade to predict extracapsular disease or nodal metastasis in men with newly diagnosed, previously untreated prostate cancer. *Eur.Urol*, 1997; 32: 273-9
336. Abi-Aad AS, MacFarlane MT, Stein A, deKernion JB: Detection of local recurrence after radical prostatectomy by prostate specific antigen and transrectal ultrasound. *J.Urol.*, 1993 part 2; 147: 952-5
337. Gervasi LA, Mata J, Easley JD, Wilbanks JH, Seale-Hawkins C, Carlton CE Jr, Scardino PT: Prognostic significance of lymph nodal metastases in prostate cancer. *J Urol*, 1989; 142: 332-6
338. Kramer SA, Cline WA Jr, Farnham R, Carson CC, Cox EB, Hinshaw W, Paulson DF: Prognosis of patients with stage D1 prostatic adenocarcinoma. *J Urol*, 1981; 125: 817-20
339. King-Menzner D, Mansfield JT, Middleton RG: Long-term outcomes of patients with stage D1 prostate cancer: a minimum of 10 years of follow-up. *J Urol*, 1996; 155: 610A

340. Moskovic E, Fernando I, Blake P, Parsons C: Lymphography: current role in oncology. *Br J Radiol*, 1991; 64: 422-7
341. Perez CA: Carcinoma of the Prostate: A model for management under impending health care system reform. *Radiology*, 1995; 196: 309-22
342. Hermansen DK, Whitmore WF: Frozen section lymph node analysis in pelvic lymphadenectomy for prostate cancer. *J Urol*, 1988; 139: 1074-5
343. Winfield HN, Donovan JD, See WA, Loening SA, Williams RD: Urological laparoscopic surgery. *J Urol*, 1991; 146: 941-8
344. Schuesseler WW, Vancaillie TG, Reich H, Griffith DP: Transperitoneal endosurgical lymphadenectomy in patients with localized prostate cancer. *J Urol*, 1991; 145: 988-91
345. Parra RO, Andrus C, Boullier J: Staging laparoscopic lymph node dissection: Comparison of results with open pelvic lymphadenectomy. *J Urol*, 1992; 147: 875-8
346. Kerbl K, Clayman RV, Petros JA, Chandhoke PS, Gill IS: Staging pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: A comparison of laparoscopic and open techniques. *J. Urol*, 1993; 150: 396-9
347. Maffezzini M, Carmignani G, Perachino M, Puppo P, Montorsi F, Guazzoni G, Gallucci M, Di Silverio, Morelli M, Muto G: Benefits and complications of laparoscopic pelvic lymphadenectomy for detection of stage D1 prostate cancer: a multicenter experience. *Eur Urol*, 1995; 27: 135-7
348. Petros JA, Catalona WJ: Lower incidence of unsuspected lymph node metastases in 521 consecutive patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol*, 1992; 147: 1574-5
349. Danella JF, deKernion JB, Smith RB, Steckel J: The contemporary incidence of lymph node metastases in prostate cancer: Implications for laparoscopic lymph node dissection. *J Urol*, 1993; 149: 1488-91
350. Levran Z, Gonzalez JA, Diokno AC, Jafri SZH, Steinert BW: Are pelvic computed tomography, bone scan and pelvic lymphadenectomy necessary in the staging of prostatic cancer? *British J Urol*, 1995; 75: 778-81
351. Bangma CH, Hop WCJ, Schröder: Eliminating the need for per-operative frozen section analysis of pelvic lymph nodes during radical prostatectomy. *British J Urol*, 1995; 76: 595-9
352. Campbell SC, Klein EA, Levin HS, Piedmonte MR: Open pelvic lymph node dissection for prostate cancer: a reassessment. *Urology*, 1995; 46: 352-5
353. Narayan P, Fournier G, Gajendran V, Leidich R, Lo R, Wolf JS, Jacob G, Nicolaisen G, Palmer K, Freiha F: Utility of preoperative serum prostate-specific antigen concentration and biopsy Gleason score in predicting risk of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. *Urology*, 1994; 44: 519-24
354. Bishoff JT, Reyes A, Thompson IM, Harris MJ, ST Clair SR, Gomella L, Butzin CA: Pelvic lymphadenectomy can be omitted in selected patients with carcinoma of the prostate: development of a system of patient selection. *Urology*, 1995; 45(2): 270-4
355. Lowe FC, Trauzzi SJ: Prostatic acid phosphatase in 1993: its limited clinical utility. *Urol Clin North Am*, 1993; 20: 589-95
356. Daniel O: The stability of acid phosphatase in blood and other fluids. *Br J Urol*, 1954; 26: 153

357. Foti AG, Cooper JF, Herschman H et al: Detection of prostatic cancer by solid-phase radioimmunoassay of serum prostatic acid phosphatase. *N Engl J Med*, 1977; 297: 1357
358. Heller JE: Prostatic acid phosphatase: its current clinical status. *J Urol*, 1987; 137: 1091
359. Carlson JL, Eisenberg JM, Shaw LM: Diagnostic accuracy of four assays of prostatic acid phosphatase. *JAMA*, 1985; 253: 665
360. Fair WR, Heston WDW, Kadman D et al: Prostatic cancer, acid phosphatase, creatinine kinase-BB, and race: a prospective study. *J Urol*, 1982; 128: 735
361. Thompson JM, Ernst JJ, Gangai MP et al: Adenocarcinoma of the prostate: results of routine urological screening. *J Urol*, 1984; 132: 690
362. Burnett AI, Chan DW, Brendler CB: The value of serum enzymatic acid phosphatase in the staging of localized prostate cancer. *J Urol*, 1992; 148: 1832
363. Daver A, Soret YJ, Coblentz Y et al: The usefulness of prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase in clinical practice. *Am J Clin Oncol*, 1988; 11(suppl 2): S53
364. Dupont A, Cusan L, Gomez JL et al: Prostate specific antigen and prostatic acid phosphatase for monitoring therapy of carcinoma of the prostate. *J Urol*, 1991; 146: 1064
365. Konturri M: Is acid phosphatase (PAP) still justified in the management of prostatic cancer? *Acta Oncol*, 1991; 30: 169
366. di Sant'Agnese PA: Neuroendocrine differentiation and prostatic carcinoma: the concept "comes of age". *Arch Pathol Lab Med*, 1988; 112: 1097
367. Pretl K: Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorsteherdruse. *Virchows Arch [A]*, 1944; 312: 392-404
368. Pearse AGE: The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*, 1969; 17: 303-13
369. di Sant'Agnese PA: Neuroendocrine differentiation in carcinoma of the prostate: Diagnostic, prognostic and therapeutic implications. *Cancer*, 1992; 70 (Suppl. 1): 254-68
370. Laesson LI: On the possible existence of multiple endocrine, paracrine and neurocrine messengers in secretory cell systems. *Invest Cell Pathol*, 1980; 3: 73-85
371. Grube D: The endocrine cells of the digestive system: amines, peptides and modes of action. *Anat Embriol*, 1986; 175: 151-62
372. Yamada T: Local regulatory actions of gastrointestinal peptides. In: Johnson LR, ed. *Physiology of the gastrointestinal tract*. 2nd ed. New York: Raven Press, 1987; 131-42
373. Cutz E: Neuroendocrine cells of the lung: an overview of morphologic characteristics and development. *Exp Lung Res*, 1982; 3: 185-208
374. Bishop A, Polak J: Gut endocrine and neural peptides. *Endocrinol Pathol*, 1990; 1: 4-24
375. Wernert N, Kern L, Heitz P, Bonkhoff H, Goebbels R, Seitz G: Morphological and immunohistochemical investigations of the utriculus prostaticus from the fetal period to adulthood. *Prostate*, 1990; 17: 19-30
376. Noordij MA, van Steenbrugge GJ, van der Kvast TH, Schroeder FH: Neuroendocrine cells in the normal, hyperplastic and neoplastic tissue. *Urol Res*, 1995; 22: 333-41

377. di Sant'Agnese PA, de Mesy Jensen KL: Endocrine-paracrine cells of the prostate and prostatic urethra: an ultrastructural study. *Hum Pathol*, 1984; 15: 1034-41
378. Glezerson G, Cohen RJ: Prognostic value of neuroendocrine cells in prostatic adenocarcinoma. *J Urol*, 1991; 145: 296
379. Cohen RJ, Glezerson G, Haffejee Z, Afrika D: Prostatic carcinoma: histological and immunohistological factors affecting prognosis. *Br J Urol*, 1990; 66: 405-10
380. Tarle M, Rados N: Investigation on serum neurone-specific enolase in prostate cancer diagnosis and monitoring: comparative study of a multiple tumor marker assay. *Prostate*, 1991; 19: 23
381. Allen FJ, Van Helden DJ, Heyns CF: Are neuroendocrine cells of practical value as an independent prognostic parameter in prostate cancer? *Br J Urol*, 1995; 75: 751-4
382. Christopher M, Seftel A, Sorenson K, Resnick M: Small cell carcinoma of the genitourinary tract: an immunohistochemical, electron microscopic and clinicopathological study. *J Urol*, 1991; 146: 382-8
383. Dauge MC, Delams V: APUD type endocrine tumor of the prostate: incidence and prognosis in association with adenocarcinoma. In: Murphy GP, Khoury S, Kuss R et al. eds. *Progress in clinical and biological medicine*. New York: Alan R. Liss, 1986; 529-31
384. Tetu B, Ro JY, Ayala AG, Johnson DE, Logothetis CJ, Ordonez NG: Small cell carcinoma of the prostate: Part I. A clinicopathologic study of 20 cases. *Cancer*, 1987; 59: 1803-9
385. Stratton M, Evans DJ, Lambert IA: Prostatic adenocarcinoma evolving into carcinoid: selective effect of hormonal treatment? *J Clin Pathol*, 1986; 39: 750-6
386. Abrahamsson PA, Falkmer S, Falt K: The course of neuroendocrine differentiation in prostatic carcinomas: An immunohistochemical study testing Chromogranin-A as an endocrine marker. *Pathol Res Pract*, 1989; 185: 373
387. O'Connor DT, Deftos LJ: Secretion of Chromogranin-A by peptidyl producing endocrine neoplasms. *N Engl J Med*, 1986; 314: 1145
388. Kadmon D, Thomson TC, Lynch GR, Scardino PT: Elevated plasma Chromogranin-A concentrations in prostatic carcinoma. *J Urol*, 1991; 146: 358-61
389. Cussenot O, Villette JM, Valeri A, Cariou G, Desgrandchamps F, Cortesse A, Meria P, Teillac P, Fiet J, Le Duc A: Plasma neuroendocrine markers in patients with benign prostatic hyperplasia and prostatic carcinoma. *J Urol*, 1996; 155: 1340-3
390. Deftos LJ, Nakada S, Burton DW, di Sant'Agnese PA, Cockett AT, Abrahamsson PA: Immunoassay and immunohistology studies of chromogranin A as a neuroendocrine marker in patients with carcinoma of the prostate. *Urology*, 1996; 48: 58-62
391. Steiner MS, Barrack ER: Expression of transforming growth factors and epidermal growth factor in normal and malignant rat prostate. *J Urol*, 1990; 143: 230A
392. Steiner MS, Barrack ER: Transforming growth factor-beta1 overproduction in prostate cancer: effects on growth in vivo and in vitro. *Mol Endocrinol*, 1992; 6: 15-25
393. Ikeda T, Lioubin MM, Marquardt H: Human transforming growth factor type beta2: Production by a prostatic adenocarcinoma cell line, purification and initial characterization. *Biochemistry*, 1987; 26: 2406-10
394. Grignon DJ, Caplan R, Sarkar FH, Lawton CA, Hammond EH, Pilepich MV, Forman JD, Mesic J, Fu KK, Abrams RA, Pajak TF, Shipley WU, Cox JD: p53 status and prognosis of

- locally advanced prostatic adenocarcinoma: a study based on RTOG 8610. *J Natl Cancer Inst*, 1997; 89: 158-65
395. Byrne RL, Horne CH, Robinson MC, Autzen P, Apakama I, Bishop RI, Neal DE, Hamdy FC: The expression of waf-1, p53 and bcl-2 in prostatic adenocarcinoma. *Br J Urol*, 1997; 79: 190-5
396. Stattin P, Bergh A, Karlberg L, Nordgren H, Damber JE: p53 immunoreactivity as prognostic marker for cancer-specific survival in prostate cancer. *Eur Urol*, 1996; 30: 65-72
397. McDonnell Tj, Navone NM, Troncoso P, Pisters LL, Conti C, von Eschenbach AC, Brisbay S, Logothetis CJ: Expression of bcl-2 oncoprotein and p53 protein accumulation in bone marrow metastases of androgen independent prostate cancer. *J Urol*, 1997; 157: 569-74
398. Perachino M, Puppo P, Scannapieco G, Di Ciolo L: Peptide di estensione carbossiterminale del Procollagene di tipo I (PICP): marker di metastatizzazione ossea del carcinoma prostatico? *Acta Urol Ital*, 1993; 7(suppl. 2): 101
399. Perachino M, Di Ciolo L, Barbetti V, Puppo P: Procollagen Type I Carboxyterminal Extension Peptide in serum: a reliable marker of bone metastatic disease in newly diagnosed prostate cancer? *Eur Urol*, 1996; 29: 366-9
400. Maeda H, Koizumi M, Yoshimura K, Yamauchi T, Kawai T, Ogata E: Correlation between bone metabolic markers and bone scan in prostatic cancer. *J Urol*, 1997; 157: 539-43
401. Aray Y, Takeuchi H, Oishi K, Yoshida O: Osteocalcin: is it a useful marker fo bone metastasis and response to treatment in advanced prostate cancer? *Prostate*, 1992; 20: 169
402. Melkko J, Niemi S, Risteli L: Radioimmunoassay of the carboxyterminal propeptide of human type I procollagen. *Clin Chem*, 1990; 367: 1328-32
403. Francini G, Gonnelli S, Petrioli R, Bruni S, Marsili S, Aquino A, Camporeale A: Procollagen type I carboxyterminal propeptide as a marker of osteoblastic bone metastases. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 1993; 2: 125
404. Paterson C, Robins SP, Horobin JM, Preece PE, Cuschieri A: Pyridinium crosslinks as markers of bone resorption in patients with breast cancer. *Brit J Cancer*, 1991; 64: 884
405. Kylmala T, Tammela TLJ, Risteli L, Risteli J, Kontturi M, Elomaa I: Tipe I collagen degradation product (ICTP) gives information about the nature of bone metastases and has prognostic value in prostate cancer. *Brit J Cancer*, 1995; 71: 1061
406. Cooper EH, Whelan P, Purves D: Bone alkaline phosphatase and prostate-specific antigen in monitoring of prostate cancer. *Prostate*, 1994; 25: 236
407. Gomez B jr, Ardakani S, Ju J, Jenkins D, Cerelli MJ, Daniloff GY, Kung VT: Monoclonal antibody assay for measuring bone-specific alkaline phosphatase activity in serum. *Clin Chem*, 1995; 41: 1560
408. Takeuchi SI, Arai K, Saitoh H, Yoshida KI, Miura M: Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline as potential markers of bone metastasis in patients with prostate cancer. *J Urol*, 1996; 156: 1691-5
409. Miyamoto KK, McSherry SA, Robins SP, Bersterman JM, Mohler JL: Collagen cross-link metabolites in urine as markers of bone metastases in prostatic carcinoma. *J Urol*, 1994; 151: 909

410. Coleman RE, Houston S, James I, Rodger A, Rubens RD, Leonard RC, Ford J: Preliminary results of the use of urinary excretion of pyridinium crosslinks for monitoring metastatic bone disease. *Brit J Cancer*, 1992; 65: 766
411. Carter HB, Coffey D: The prostate: an increasing medical problem. *Prostate*, 1990; 16: 39-48
412. Franks LM: Latent carcinoma of the prostate. *J Pathol. Bacteriol*, 1954; 68: 603-16
413. Gaynor EP: Zur frage des prostatakrebs. *Virkow's Arch Path Anat*, 1938; 301: 602-52
414. Holund B: Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series. *Scand J Urol Nephrol*, 1980; 14: 29-35
415. Scardino PT, Weaver R, Hudson MA: Early detection of prostate cancer. *Hum Pathol*, 1992; 23: 211-22
416. Whitmore WF: Natural history and staging of prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1984; 11: 205-20
417. Chodak GW, Schönberg HW: Progress and problems in screening for carcinoma of the prostate. *World J Surg*, 1989; 13: 60-4
418. Hinmann F: Screening for prostatic carcinoma. *J Urol*, 1991; 145: 126-30
419. Thomson IM, Fair WR: Screening for carcinoma of the prostate: efficacy of available screening tests. *World J Surg*, 1989; 13: 65-70
420. Blute ML, Nativ O, Zinke H, Farrow G, Therneau T, Lieber M: Pattern of failure after radical retropubic prostatectomy for clinically and pathologically localized adenocarcinoma of the prostate: influence of tumor deoxyribonucleic acid ploidy. *J Urol*, 1989; 142: 1262-5
421. Breslow WN, Chan CW, Dhom G: Latent carcinoma of the prostate at autopsy in seven areas. *Int j Cancer*, 1977; 20: 680-8
422. Dhom G: Epidemiologic aspects of latent and clinically manifest carcinoma of the prostate. *J Cancer Res Clin Oncol*, 1983; 106: 210-8
423. McNeal JE: Origin and development of carcinoma in the prostate. *Cancer*, 1969; 23: 24-37
424. McNeal JE, Kindrachuk RA, Freiha FS, Bostwick DG, Redwine EA, Stamey TA: Patterns of progression in prostate cancer. *Lancet*, 1986; 11: 60-3
425. Shinohara K, Scardino PT, Carter SSC, Wheeler TM: Pathologic basis of the sonographic appearance of a normal and malignant prostate. *Urol Clin North Am*, 1989; 16: 675-91
426. Jewett HJ: The present status of radical prostatectomy for stages A and B prostatic cancer. *Urol Clin North Am*, 1975; 2: 105-24
427. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, Walsh PC: Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended follow-up. *J Urol*, 1986; 136: 837-9
428. Breda G, Silvestre P, Giunta A, Xausa D, Tamai A, Gherardi L: Stage A1 Prostate Cancer: Follow-up with Digital Rectal Exploration, Prostate Markers, Fine-Needle Aspiration, Ultrasonographically Guided Needle Biopsy and Biopsies of the Residual Prostate with Resectoscope. *Eur Urol*, 1994; 25: 116-8
429. Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB: Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c). *J Urol*, 1994; 152: 1721-9

430. Weems WL, Morris JS: The links of a resectability of prostate cancer. *Urol Ann*, 1992; 6: 129-46
431. Miller GJ, Cygan JM: Morphology of prostate cancer: the effects of multifocality on histological grade, tumor volume and capsule penetration. *J Urol*, 1994; 152: 1709-13
432. Scardino PT: Early detection of prostate cancer. *Urol Clin North Am*, 1989; 16: 635-55
433. Kabalin JN, McNeal JE, Price HM, Frehia FS, Stamey TA: Unsuspected adenocarcinoma of the prostate in patients undergoing cystoprostatectomy for other causes: incidence, hystology and morphometric observations. *J Urol*, 1989; 141: 1091-4
434. Scott RJ, Mutchnik DL, Laskowski TZ: Carcinoma of the prostate in elderly men: incidence growth characteristics and clinical significance. *J Urol*, 1969; 101: 601-7
435. Bostwick DG: Quality assurance in the laboratory diagnosis of prostate cancer. *Cancer Supp*, 1995; 75: 1994-9
436. Rhor LR: Incidental adenocarcinoma in transurethral resection of the prostate: partial versus complete microscopic examination. *Am J Surg Pathol*, 1987; 11: 53-8
437. Murphy WM, Dean PJ, Brasfield JA: Incidental carcinoma of the prostate: how much sampling is adequate? *Am J Surg Pathol*, 1986; 10: 170-6
438. Vollmer RT: Prostate cancer and chip specimens: complete versus partial sampling. *Hum Pathol*, 1986; 17: 285-90
439. Golimbu M, Schinella R, Morales P: Differences in pathologic characteristics and prognosis of clinical A2 prostatic cancers from A1 and B disease. *J Urol*, 1978; 119: 618-22
440. Khalifa NM, Jarman WD: A study of 48 cases of incidental carcinoma of the prostate followed 10 years or longer. *J Urol*, 1976; 116: 329-30
441. Parfitt HE, Smith JA, Seaman JP: Surgical treatment of stage A2 prostatic carcinoma: significance of tumor grade and extent. *J Urol*, 1983; 129: 763-5
442. Donohue RE, Pfister RR, Weigel JW: Pelvic linphadenectomy in stage A prostate cancer. *Urology*, 1977; 9: 273-5
443. Fan K, Peng CF: Predicting the probability of bone metastasis through histologic grading of prostatic cancer: a retrospective correlative analysis of 81 autopsy cases with ante mortem transurethral resection specimen. *J Urol*, 1983; 130: 708-11
444. Foucar E, Haake G, Dalton L, Pathak DR, Lujan JP: The area of cancer in transurethral resection specimens as a prognostic indicator in carcinoma of the prostate. *Hum Pathol*, 1990; 21: 586-92
445. McNeal EJ, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA: Histologic differentiation cancer volume and pelvic lynphnode metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer*, 1990; 66: 1225-33
446. McNeal EJ: Cancer volume and site origin of adenocarcinoma in the prostate: relationship to local and distant spread. *Hum Pathol*, 1992; 23: 258-66
447. Tribukait B: Flow citometry in surgical pathology and cytology of genitourinary tract. Koss LG, Coleman DV (Eds), *Advances in clinical cytology*, vol 2, New York, masson, 1984; 163-4
448. Tribukait B: Flow citometry in assessing the clinical aggressiveness of genitourinary neoplasms. *World J Urol*, 1987; 5: 108-22

449. Frankfurt OS, Chin JL, Englander LS, Greco WR, Pontes JE, Rustum YM: Relationship between DNA ploidy, glandular differentiation and tumor spread in human prostate cancer. *Cancer Res*, 1985; 1418-23
450. Greene DR, Taylor SR, Wheeler TM, Scardino PT: DNA/ploidy analysis of incidental and early clinical cancer. (Abstract) *J Urol*, 1991; 145: (Suppl) 746
451. Feneley MR, Webb JAW, McLean A, Kirby RS: Post-operative serial prostatic specific antigen and transrectal ultrasound for staging incidental carcinoma of the prostate. *Brit J Urol*, 1995; 75: 14-20
452. Häggman M, Norberg M, de la Torre M, Fritjofsson Å, Busch C: Characterization of localized prostatic cancer: distribution, grading and pT-staging in radical prostatectomy specimens. *Scand J Urol Nephrol*, 1993; 27: 7-13
453. Mc Dowell PR, Fox WM, Epstein JI: Is Submission of Remaining Tissue necessary when Incidental Carcinoma of the Prostate is found on Transurethral Resection? *Hum Pathol*, 1994; 25: 493-7
454. Vesalainen S, Lipponen P, Talja M, Kasurinen J, Syriänen K: Nuclear morphometry is of independent prognostic value only in T1 prostatic adenocarcinoma. *Prostate*, 1995; 27: 110-7
455. Salah Shurbaji M, Kalbfleisch JH, Scott Thurmond T: Immunohistochemical Detection of p53 Protein as a Prognostic Indicator in Prostate Cancer. *Hum Pathol*, 1995; 26: 106-9
456. Visakorpi T, Kallioniemi OP, Heikkinen A, Koivula T, Isola J: Small Subgroup of Aggressive, Highly Proliferative Prostatic Carcinomas Defined by p53 Accumulation. *Journal of the National Cancer Institute*, 1992; 84: 883-7
457. Stamey TA, Kabalin JN: Prostate Specific Antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. I Untreated patients. *J Urol*, 1989; 141: 1070-5
458. Meyer JS, Sufrin G, Maartin SA: Proliferative activity of benign human prostate, prostatic adenocarcinoma and seminal vesicle evaluated by thymidine labeling. *J Urol*, 1982; 128: 1353-9
459. Oesterling JE, Chute CG, Jacobsen SJ, Guess HA, Panser LA, Johnson CL, Lieber MM: Longitudinal changes in serum PSA (PSA velocity) in a community based cohort of men. (Abstract) *J Urol*, 1993; 149: 412A, 799
460. Eddy DM: Clinical decision making: Principles for making difficult decisions in difficult times. *JAMA*, 1994; 271: 1792-8
461. Muir CS, Nectoux J, Staszewsky J: The epidemiology of prostate cancer: geographical distribution and time trends. *Acta Oncol*, 1991; 30: 133
462. Rivelli DF, Lattes C, Fabbri D, Simurro A, Zoccoli G: Lo screening dell'Istituto di Oncologia di Bologna per la diagnosi precoce dei tumori della prostata negli anziani. Congresso straordinario per il ventennale della SIPDTT, 15-17 Novembre 1992, in "Tumori urologici: recenti progressi e nuovi obiettivi della ricerca", Monduzzi Editore; 829-43
463. Franks LM, Durth MB: Latency and progression in tumours: the natural history of prostate cancer. *Lancet*, 1956; 17: 1037
464. Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ: A prospective evaluation of plasma prostatic-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*, 1995; 273: 289-94
465. Humphrey PA, Keetch DW, Smith DS, Shepherd DL, Catalona WJ: Prospective characterization of pathological features of prostatic carcinomas detected via serum prostate specific antigen based screening.

466. Epstein JI, Walsh PC, Carmichael M, Brendler CB: Pathological and clinical findings to predict tumor extent of nonpalpable (stage T1c) prostate cancer. *JAMA*, 1994; 271: 192
467. Benoit RM, Naslund MJ: Detection of latent prostate cancer from routine screening: comparison with breast cancer screening. *Urology*, 1995; 46(4): 533-6
468. Denis LJ: Prostate cancer screening and prevention: "realities and hope". *Urology*, 1995; 46(3 suppl A): 56-61
469. Schroeder HF: Screening, early detection and treatment of prostate cancer: A European view. *Urology*, 1995; 46(33 Suppl A): 62-70
470. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF: SEER Cancer Statistics Review: 1973-1990. National Cancer Institute. Washington, DC. National Institute of Health, 1993; NIH Pub No. 93-2789
471. Albertsen PC: Screening for prostate cancer is neither appropriate nor cost-effective. *Urol Clin N Am*, 1996; 23(4): 521-30
472. Bales GT, Gerber GS: Screening for cancer of the prostate. *Prostate Cancer*, 1994 Wiley-Liss, Inc; 65-75
473. Fontana RS: Screening for lung cancer: Recent experience in the United States. In Hansen HH (ed): *Lung Cancer: basic and clinical aspects*. Boston, Kluwer, 1986
474. Frisell J, Eklund G, Hellstrom L: Analysis of interval breast carcinomas in a randomized screening trial in Stockholm. *Breast Cancer Res treat*, 1987; 9: 219-25
475. Littrup PJ, Goodman AC, Mettlin CJ: The benefit and cost of prostate cancer early detection. *CA Cancer J Clin*, 1993; 43: 134-49
476. Hanley JA, McGregor G: Screening for cancer of the prostate: an evaluation of benefits, unwanted health effects and costs. *Conseil d'évaluation des technologies de la santé du Québec*. Montreal, CETS, 1995
477. Boyle P, Maisonneuve P, Napalkov P: Incidence of prostate cancer will double by the year 2030: the argument for. *Eur Urol*, 1996; 29(suppl 2): 3-9
478. Abrahamsson PA: The risks outweigh the benefits of radical prostatectomy in localised prostate cancer : the argument for. *Eur Urol*, 1996; 29(Suppl 2): 27-30
479. Chodak GW, Keller P, Schoenberg HW: Assessment of screening for prostate cancer using the digital rectal examination. *J Urol*, 1989; 141: 1136
480. Catalona WJ, Smith D, Ratliff TL: Single and serial measurement of serum prostate specific antigen as a screening test for early prostate cancer. *J Urol*, 1992; 147: 450A
481. Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Lombardi C, Santoni R, Cardini S, Zappa M: Confronto fra due modalità di screening per il carcinoma prostatico: esplorazione rettale ed ecografia transrettale vs. antigene prostatico-specifico. *Radiol Med*, 1994; 88: 453-7
482. Schroeder FH, Damhuis RA, Kirkels WJ, De Koning HJ, Kranse R, Nus HG, Blijenberg BG: European Study of screening for prostate cancer - the Rotterdam pilot studies. *Int J Cancer*, 1996; 65(2): 145-51
483. Mettlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA, Littrup PJ, Mostofi FK, Ray PS, Shanberg AM, Toi A: The results of a five-year early prostate cancer detection intervention . Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer*, 1996; 77(1): 150-9
484. Fini M, Vagliani G, Perrone A, Salvi G, Misuriello G, Di Silverio A, Nardacchione V: Screening del carcinoma della prostata nel territorio dell'USL 23 di Imola. *Congresso*

straordinario per il ventennale della SIPDTT, 15-17 Novembre 1992, in "Tumori urologici: recenti progressi e nuovi obiettivi della ricerca", Monduzzi Editore; 845-54

485. Manca GP, Piras P, Martina G, D'Alpaos M, Andreassi F: Risultati di 5 anni di screening per il carcinoma prostatico sulla popolazione ultracinquantenne della USL 22 di Sondrio. Congresso straordinario per il ventennale della SIPDTT, 15-17 Novembre 1992, in "Tumori urologici: recenti progressi e nuovi obiettivi della ricerca" Monduzzi Editore; 823-7

APPENDICE 1

CLASSIFICAZIONE TNM

5^a edizione, 1977

Norme per la classificazione

La classificazione riguarda solo gli adenocarcinomi. I carcinomi prostatici a cellule di transizione sono classificati come tumori dell'uretra. Vi deve essere la conferma istologica del tumore.

Le procedure per stabilire la definizione delle categorie T, N e M sono le seguenti:

Categorie T: Esame clinico, diagnostica per immagini, endoscopia, biopsia e test biochimici.

Categorie N: Esame clinico, diagnostica per immagini.

Categorie M: Esame clinico, diagnostica per immagini, esami dello scheletro e test biochimici.

Linfonodi regionali

I linfonodi regionali sono quelli della piccola pelvi, e più precisamente quelli al di sotto della biforcazione delle arterie iliache comuni. Il lato non influenza la classificazione N.

Classificazione clinica TNM

T - Tumore primitivo

- TX Tumore primitivo non definibile.
- T0 Tumore primitivo non evidenziabile.
- T1 Tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con la diagnostica per immagini.
 - T1a Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico nel 5% o meno del tessuto asportato.
 - T1b Tumore scoperto casualmente con l'esame istologico in più del 5% del tessuto asportato.
 - T1c Tumore diagnosticato mediante agobiopsia (per es. a causa del PSA elevato)
- T2 Tumore che non sorpassa la capsula¹
 - T2a Tumore che interessa un solo lobo.
 - T2b Tumore che interessa entrambi i lobi.
- T3 Tumore che sorpassa la capsula prostatica²
 - T3a Estensione extracapsulare mono- o bilaterale.
 - T3b Invasione delle vescicole seminali.

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

Nota:

1. 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.

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

N - Linfonodi regionali

NX Linfonodi regionali non valutabili.
N0 Linfonodi regionali liberi da metastasi.
N1 Metastasi nei linfonodi regionali.

M -Metastasi a distanza

MX Metastasi a distanza non accertabili.
M0 Metastasi a distanza assenti.
M1 Metastasi a distanza presenti
 M1a Linfonodo(i) non regionale(i).
 M1b Osso(a).
 M1c Altra(e) sede(i).

Nota:

quando è presente più di un sito metastatico, si dovrebbe usare la categoria più avanzata.

Classificazione patologica pTNM

Le categorie pT, pN, pM corrispondono alle categorie P, N e M. Peraltro, non vi è la categoria pT1, poiché il materiale esaminato non è sufficiente per identificare la categoria pT più elevata.

Grading istopatologico G

GX Il grado di differenziazione non può essere definito.
G1 Ben differenziato (lieve anaplasia).
G2 Moderatamente differenziato (moderata anaplasia).
G3-4 Poco differenziato/indifferenziato (marcata anaplasia)

Suddivisione in stadi					
Stadio I	T1a	N0	M0	G1	
Stadio II	T1a	N0	M0	G2, 3-4	
	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	

APPENDICE 2

QUESTIONARIO

Inviato per posta ordinaria a 2000 urologi, radioterapisti, radiologi, medici nucleari

RISPOSTE PERVENUTE AL 31 AGOSTO 1997

NOMINATIVO/I	DIVISIONE SERVIZIO	OSPEDALE CITTA'	REGIONE	NOTE
MARINO Claudio	Spec. Ambul. Interno Urologia	ASL 41 e ASL 36 Milano	LOMBARDIA	18-6-97
Anonimo	=	=	=	18-6-97
PEZZETTA Valdo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Tolmezzo (UD)	FRIULI V.G.	19-6-97
ACUTI Roberto	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Bolzano	TRENTINO A.A.	19-6-97
BOZZO Walter	Div.di Urologia	Osp.S.Corona Pietra Ligure (SV)	LIGURIA	19-6-97
PEZZICA Corrado	Div.di Urologia	Osp.S.Corona Pietra Ligure (SV)	LIGURIA	19-6-97
CACCAMO Luigi	Div.di Urologia	Osp.S.Corona Pietra Ligure (SV)	LIGURIA	19-6-97
PERACHINO Massimo	Div.di Urologia	Osp.S.Corona Pietra Ligure (SV)	LIGURIA	19-6-97
SERRA Vincenzo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Bolzano	TRENTINO A.A.	20-6-97
non richiede la citazione	Div.di Endoscopia Urologica		LOMBARDIA	20-6-97
GRITTI Angelo			LOMBARDIA	20-6-97
PINZI Novello	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Pescia (PT)	TOSCANA	20-6-97
GALASSI Paola	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Udine	FRIULI V.G.	20-6-97
SESIA Giovanni			PIEMONTE	23-6-97
FRANCESCA Francesco	Div.di Urologia	Azienda Osp. S.Chiara di Pisa	TOSCANA	23-6-97
BERCOVICH Eduard			SARDEGNA	23-6-97
BERNACCHI Paolo	Div.di Urologia	Osp.Multizonale di Varese	LOMBARDIA	23-6-97
MONICA Bruno	Div.di Urologia	Azienda Osp.di Parma	EMILIA ROMAGNA	23-6-97
DI FILIPPO Aldo	Div.di Urologia	Osp.S.Caterina Novella di Galatina	PUGLIA	23-6-97
Anonimo	=	=	=	23-6-97
GASTALDI Emilio	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Ge-Sampierdarena	LIGURIA	24-6-97
MANDRESSI Alberto	U.O.di Urologia	Ospedale Civile di Busto Arsizio	LOMBARDIA	24-6-97
Anonimo	=	=	=	25-6-97
MALTONI Giorgio			EMILIA ROMAGNA	25-6-97
BENECCHI Luigi	Div.di Urologia	Osp.S.Corona di Garbagnate M.se	LOMBARDIA	25-6-97
MARTINENGO Carlo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Novara	PIEMONTE	26-6-97
LUNARDINI Luca	Div.di Urologia	Osp.Tabarracci di Viareggio	TOSCANA	26-6-97
FERRARI Giovanni	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Modena	EMILIA ROMAGNA	26-6-97

TASCA Andrea	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Vicenza	VENETO	27-6-97
Anonimo	=	=	=	27-6-97
POLITI Paolo Luca			LOMBARDIA	27-6-97
MAGNO Lorenzo	Div.di Radioterapia	Spedali Civili di Brescia	LOMBARDIA	27-6-97
PEGORARO Vincenzo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Rovigo	VENETO	27-6-97
TURU Andrea				30-6-97
VOCE Salvatore	Div.di Urologia	Osp.S.Maria delle Croci di Ravenna	EMILIA ROMAGNA	30-6-97
SEVERINI Giuseppe	Div.di Urologia	Osp.S.Maria delle Croci di Ravenna	EMILIA ROMAGNA	30-6-97
CORSETTI Giorgio	Div.di Urologia	Osp.P.Delfino di Colleferro	LAZIO	30-6-97
Anonimo	=	=	=	30-6-97
Anonimo	=	=	=	30-6-97
LAURINI Lucio	Div.di Urologia	Osp.P.Cosma di Camposampiero (PD)	VENETO	1-7-97
BRANCATO Tommaso	Div.di Urologia	Osp.S.Eugenio di Roma	LAZIO	2-7-97
Anonimo	=	=	=	2-7-97
GABBANINI Marzio	Div.di Urologia	Osp.Fucecchio di S.Miniato (PI)	TOSCANA	2-7-97
FRANCARIO Giovanni	Div.di Urologia	Osp.Cardarelli di Campobasso	MOLISE	2-7-97
DA PORRO GianPaolo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Desenzano	LOMBARDIA	2-7-97
Anonimo	=	=	=	2-7-97
SCIARRA Alessandro			LAZIO	2-7-97
DE PAULA Francesco	Div.di Urologia	Osp.C.T.O.di Roma	LAZIO	2-7-97
D'ERRICO Salvatore	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Casarano (LE)	PUGLIA	3-7-97
MAZZA Giorgio	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Gorizia	FRIULI V.G.	3-7-97
51.SANTODIROCCO Matteo	Div.di Urologia	Casa Sollievo della Sofferenza di S.Giovanni Rotondo (FG)	PUGLIA	3-7-97
52.VALTORTA Adelio	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Carate Brianza (MI)	LOMBARDIA	3-7-97
53. POZZI Emilio			LOMBARDIA	3-7-97
54.COSENTINO Dorian	Div.di Radioterapia Oncologica	Azienda Sanitaria di Como	LOMBARDIA	3-7-97
55. RONDONI Marcello	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Colleferro (RM)	LAZIO	4-7-97
56. MARUZZI Daniele	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Pordenone	FRIULI V.G.	4-7-97
57. CECCHI Massimo	Div.di Urologia	Azienda Ospedaliera di Pisa	TOSCANA	4-7-97
58. ANDREASSI Fernando			LOMBARDIA	4-7-97
59. PERROTTI Giannettore			ABRUZZO	4-7-97
60. TRINCHIERI Alberto	Div.di Urologia	Ist.di Urologia Univ.degli Studi di Milano	LOMBARDIA	7-7-97
61. MARTEN PEROLINO Renato	Div.di Urologia	Osp.Mauriziano Umberto I di Torino	PIEMONTE	7-7-97
62. PAGANI Giovanni	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Domodossola	PIEMONTE	7-7-97
63 MONTANARI Francesco	Div.di Urologia	Osp.S.Maria delle Croci di Ravenna	EMILIA ROMAGNA	7-7-97
64. PESCIONE Edmondo			CAMPANIA	7-7-97
65.QUINTINO Desiderio	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Termoli	MOLISE	8-7-97
66.D'ARMIENTO	Div.di Urologia e	Univ.degli Studi di	CAMPANIA	8-7-97

Massimo	Nefrologia	Napoli Federico II		
67. SANDRI Sandro	Div.di Urologia	Azienda Ospedaliera di Magenta	LOMBARDIA	8-7-97
68.FANCIULLACCI Franco	Div.di Urologia	Ospedale Bassini di Milano	LOMBARDIA	9-7-97
69. REGGIANI Alberto	Div.di Urologia II	Osp.Malpighi S.Orsola di Bologna	EMILIA ROMAGNA	9-7-97
70. CARRINO Maurizio			CAMPANIA	9-7-97
71. LEIDI Gianni Lorenzo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Legnano (MI)	LOMBARDIA	11-7-97
72. LAUDI Marco	Div.di Urologia	Ospedale Mauriziano di Torino	PIEMONTE	11-7-97
73. LENTINI Massimo	Div.di Urologia	Osp.San Camillo di Roma	LAZIO	14-7-97
74. GROSSI F.S.	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Martina Franca (TA)	PUGLIA	14-7-97
75. DE COBELLI Pierluigi	Div.di Urologia	Ist.Europeo Oncologia di Milano	LOMBARDIA	14-7-97
76. CALCAGNO Carlo	Div.di Urologia	Osp.S.Carlo di Ge-Voltri	LIGURIA	14-7-97
77. CASADEI R.I.	Div.di Urologia	Osp.S.Salvatore Pesaro	MARCHE	14-7-97
78. MANNINI Daniele	Div.di Urologia II	Osp.Malpighi S.Orsola di Bologna	EMILIA ROMAGNA	14-7-97
79. FONTANA Gabriele	Div.di Urologia	Osp.SS.Annunziata di Savigliano (CN)	PIEMONTE	15-7-97
80. DEL BOCA Carlo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Lodi	LOMBARDIA	15-7-97
81. PULONE Mauro	Div.di Urologia	Osp.F.B.F.S.Pietro Roma	LAZIO	15-7-97
82. MORANA Felice	Div.di Urologia	Osp.Gravina Caltagirone	SICILIA	16-7-97
83. FRANZOLIN Nicola	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Thiene (VI)	VENETO	16-7-97
84. PAOLA Quintino	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Sciacca (AG)	SICILIA	17-7-97
85. CAMMARATA Carla	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Sciacca (AG)	SICILIA	17-7-97
86. CURTO Gaetano	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Sciacca (AG)	SICILIA	17-7-97
87. ROGGIA Alberto	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Gallarate	LOMBARDIA	17-7-97
88. GRAZZINI Luigi	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Lucca	TOSCANA	17-7-97
89D'ALESSANDRO Emilio	Div.di Urologia	Ospedale Rummo di Benevento	CAMPANIA	17-7-97
90. POTENZONI Domenico	Div.di Urologia	Osp.Civ.di Fidenza S.Secondo (PR)	EMILIA ROMAGNA	18-7-97
91. BACCHIONI Antonio	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Legnano	LOMBARDIA	18-7-97
92. PALLADINI Paolo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Carpi (MO)	EMILIA ROMAGNA	18-7-97
93. FINI Massimo, VAGLIANI G., DI SILVERIO F., PERRONE A., G.SALVI	Div.di Urologia	Ospedale S.M.della Scaletta di Imola (BO)	EMILIA ROMAGNA	18-7-97
94. GALANTINI Andrea	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Bolzano	TRENTINO A.A.	18-7-97
95. FORNASINI Franco	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Bolzano	TRENTINO A.A.	18-7-97
96. PAVLICA Pietro	Div.di Radiologia	Osp.Malpighi S.Orsola di Bologna	EMILIA ROMAGNA	18-7-97
97. ROSSINI Leonardo			MARCHE	18-7-97
98. BIANCHI Achille	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Rho	LOMBARDIA	21-7-97
99. RIZZOTTO Antonio	Div.di Urologia	Osp.Militare Celio di Roma	LAZIO	21-7-97

100. Anonimo	=	=	=	21-7-97
101. BRETTONI Andrea	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Sinalunga (SI)	TOSCANA	21-7-97
102. VESTITA Eligio	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Ivrea	PIEMONTE	21-7-97
103. ANSELMO Giuseppe	Div.di Urologia	Osp.Cà Foncello di Treviso	VENETO	22-7-97
104. FANDELLA Andrea	Div.di Urologia	Osp.Cà Foncello di Treviso	VENETO	22-7-97
105. MARCHETTI Paolomaria	Div.di Urologia	Pol.Umberto I di Roma	LAZIO	22-7-97
106. PRAYER GALETTI Tommaso	Div.di Urologia	Univ.di Padova	VENETO	23-7-97
107. Anonimo	=	=	=	23-7-97
108. LA ROSA Pasquale	Div.di Urologia	Osp.R.Margherita di Messina	SICILIA	23-7-97
109. VALENTI Primo	Div.di Urologia	Ospedale Regina Apostolorum di Albano Laziale	LAZIO	24-7-97
110. LEO Salvatore	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Gallipoli	PUGLIA	24-7-97
111. MUTO Giovanni	Div.di Urologia	Osp.Maria Vittoria di Torino	PIEMONTE	24-7-97
112. VANNINI Luciano	Div.di Urologia	Osp.Borgo S.Lorenzo di Firenze	TOSCANA	24-7-97
113. FABRIZI Giancarlo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Pesaro	MARCHE	25-7-97
114. GIACOMELLI Giuseppe	Div.di Urologia	Ospedale Gradenigo di Torino	PIEMONTE	28-7-97
115. CATALANO Giuseppe	Div.di Urologia	Policlinico S.Giorgio di Pordenone	FRIULI V.G.	28-7-97
116. CARUSO Giacomo Mario	Div.di Urologia	Osp.di Bormio e Sondalo - Sondalo	LOMBARDIA	28-7-97
117. DRUDI Francesco	Div.di Radiologia	Ist.di Radiologia II Cattedra Policlinico Umberto I di Roma	LAZIO	28-7-97
118. MONTANARI Emanuele	Div.di Urologia	Ist.di Urologia Univ. di Milano	LOMBARDIA	28-7-97
119. MAVER Paolo	Div.di Urologia	Ospedale Malpighi S.Orsola di Bologna	EMILIA ROMAGNA	28-7-97
120. MONTORSI Francesco	Div.di Urologia	Ist.San Raffaele di Milano	LOMBARDIA	28-7-97
121. LARCHER Piero	Div.di Urologia	Clinica IGEA di Milano	LOMBARDIA	29-7-97
122. Anonimo	=	=	=	29-7-97
123. ODDI Nazzeno	Div.di Urologia	Osp.B.Eustachio di S.Severino	MARCHE	29-7-97
124. MARINO Giuseppe	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Marsala	SICILIA	29-7-97
125. CUSCUNA' Daniele	Div.di Urologia	Osp.Cardarelli Campobasso	MOLISE	30-7-97
126. SANTORO Pasquale	Div.di Urologia	Osp.Cardarelli Campobasso	MOLISE	30-7-97
127. DI LALLO Alessandra	Div.di Urologia	Osp.Cardarelli Campobasso	MOLISE	30-7-97
128. CERFEDA Maurizio	Div.di Urologia	Osp.C.Panico di Tricase (LE)	PUGLIA	30-7-97
129. CHISENA Sergio	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Busto A.(VA)	LOMBARDIA	30-7-97
130. PUTTI Francesco	Div.di Urologia	Clinica	LAZIO	30-7-97
131. MELOTTI Stefano	Div.di Urologia	Osp.Infermi di Rimini	EMILIA ROMAGNA	30-7-97
132. PASCUCCI Luigi	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Macerata	MARCHE	30-7-97
133. GOZO Maurizio	Div.di Urologia	Bergamo	LOMBARDIA	30-7-97
134. Anonimo	=	=	=	31-7-97
135. DIAMBRINI Maurizio	Div.di Urologia	Osp.SS.Benvenuto e Rocco di Osimo	MARCHE	31-7-97

136. =	=	=	=	31-7-97
137. CAMPO Biagio	Div.di Urologia	Osp.Predabissi Melegnano (MI)	di LOMBARDIA	31-7-97
138. DI SILVERIO Franco	Div.di Urologia U.Bracci	Pol.Umberto I di Roma	LAZIO	1-8-97
139. FIORENTINO Nicola			PUGLIA	1-8-97
140. FAGGIANO Luigi	Div.di Urologia	Osp.Cà Foncello Treviso	di VENETO	1-8-97
141. DI SANTO Vincenzo			PUGLIA	1-8-97
142MANGIAROTTI Barbara	Div.di Urologia	Ospedale Maggiore Milano	di LOMBARDIA	2-8-97
143. BIANCHI Gianpaolo	Div.di Urologia	Ospedale Cattinara Trieste	di FRIULI V.G.	2-8-97
144. ZUMBO Giuseppe	Div.di Urologia	Ospedale Civile Taurianova	di CALABRIA	2-8-97
145BOCCAFOSCHI Carmelo	Div.di Urologia	Ospedale Civile Alessandria	di PIEMONTE	2-8-97
146. VACIRCA Francesco	Div.di Urologia	Osp.Gravina e S.Pietro di Caltagirone	SICILIA	2-8-97
147. AUSTONI Edoardo - CAZZANIGA Alberto	Div.di Urologia	Osp.S.Giuseppe Milano	di LOMBARDIA	4-8-97
148. GRASSO MACOLA Gaetano	Div.di Urologia	Osp.S.Giuseppe Milano	di LOMBARDIA	4-8-97
149. DISABATO Giuseppe			PUGLIA	4-8-97
150. Anonimo	=	=	=	4-8-97
151. NOBILE Carmelo	Div.di Urologia	Osp.Villa Malta Sarno (SA)	di CAMPANIA	4-8-97
152. FONTANA Dario			PIEMONTE	4-8-97
153. ARAGONA Carlo	Div.di Urologia	Osp.R.Margherita Messina	di SICILIA	4-8-97
154. ROTONDO Salvatore	Div.di Urologia	Osp.R.Margherita Messina	di SICILIA	4-8-97
155. DE CARLI Piero	Div.di Urologia	Ist.Regina Elena Roma	di LAZIO	5-8-97
156. MORGIA Giuseppe	Div.di Urologia	Osp.V.Emanuele Catania	di SICILIA	6-8-97
157. ZANETTI Gianpaolo	Div.di Urologia	Ospedale Maggiore Milano	di LOMBARDIA	6-8-97
158. DEL NERO Alberto	Div.di Urologia	Ospedale Maggiore Milano	di LOMBARDIA	6-8-97
159. MARTINI Ettore	Div.di Urologia	Osp.S.Salvatore L'Aquila	di ABRUZZO	6-8-97
160. SANTUCCI DELLI PONTI Umberto			VENETO	7-8-97
161. MONTEVECCHI Renzo	Div.di Urologia	Pres.Ospedaliero Lugo (RA)	di EMILIA ROMAGNA	7-8-97
162. ROBLES Arcangelo	Div.di Urologia	Ospedale Civile Frosinone	di LAZIO	8-8-97
163. GUAZZIERI Stefano	Div.di Urologia	Ospedale Civile Belluno	di VENETO	8-8-97
164. LEONI Sergio, R.Arnaudi, R.Rossi, C.Borelli, A.Mora, S.Spatafora, C.Lusenti	Div.di Urologia	Osp.S.Maria Nuova Reggio Emilia	di EMILIA ROMAGNA	8-8-97
165. RUOPPOLO Michele	Div.di Urologia	Ospedale Civile Zingonia (BG)	di LOMBARDIA	11-8-97
166. TANASI Sebastiano	Div.di Urologia	Casa di Cura S.Lucia Siracusa	di SICILIA	11-8-97
167. BULI P.F., R.Zama, R.Bordini, M.Frigola	Div.di Urologia	Azienda Osp. USL Bologna Nord.	EMILIA ROMAGNA	11-8-97

168. BACCARANI Carlo	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Rimini	di EMILIA ROMAGNA	12-8-97
169. ORSATTI Marco	Div.di Radioterapia	IST di Genova	LIGURIA	13-8-97
170. CATUOGNO Costanzo	Div.di Urologia	Ospedale Jazzolino di Vibovalentia	CALABRIA	14-8-97
171. BUIZZA Carlo	Div. di Urologia	Ospedale Civile di Busto Arsizio	di LOMBARDIA	21/08/97
172. PUPPO Paolo	Div. di Urologia	Ospedali Galliera Genova	- LIGURIA	21/08/97
173. BASSI Evangelista	Div. di Urologia	Presidio Ospedaliero di Conegliano	di VENETO	21/08/97
174. COSTA Giuseppe	Div. di Urologia	Ospedale Civile di Camposampiero (PD)	di VENETO	21/08/97
175. UROLOGIA Bergamo	Div. di Urologia	Ospedali Riuniti Bergamo	- LOMBARDIA	22/08/97
176. FAMULARI Ciro	Clinica Urologica	Università di Messina	SICILIA	28/08/97
177 PAVONE MACALUSO Michele	Div.di Urologia	Policlinico P.Giaccone Palermo	SICILIA	29/08/97
178. FRANCESCHETTI GIANPAOLO	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Voghera	di LOMBARDIA	3-9-97
179. PETRONE U.	Div.di Urologia	Ospedale Civile di Chieti	di ABRUZZO	3-9-97
180. FERRANDO U.	Div.di Urologia	Osp.S.G.Battista Torino	di PIEMONTE	3-9-97
181.VACILOTTO D.	Div.di Urologia	Ospedale civile di Latina	di LAZIO	3-9-97
182. DANIELE C.	Div.di Urologia	Arcispedale S.Anna di Ferrara	di EMILIA	3-9-97
183. ROCCA ROSSETTI S.	Div.di urologia	Torino	PIEMONTE	3-9-97
184. LAURETTI S.	Div.di Urologia			3-9-97

DOMANDE E RISPOSTE (PERCENTUALE IN PARENTESI)

1. ESPLORAZIONE RETTALE ED ECOGRAFIA

1.1 Quando ritieni diagnostica l'esplorazione rettale?

- Quando è completamente negativa **9 (4.6%)**
 - Quando è francamente patologica **63 (32.3%)**
 - Mai completamente **128 (65.6%)**

1.2 Quando ritieni di rinunciare all'esplorazione rettale (ER)?

- Mai, nei pazienti sopra i 45 anni **103 (52.8%)**
 - Mai, nei pazienti sopra i 50 anni **88 (45.1%)**
 - Quando PSA ed ecografia transrettale sono normali **6 (3.0%)**

1.3 In un paziente sopra i 50 anni, giunto alla tua osservazione per una patologia non prostatica, esegui l'ER?

- Sì **182**
 - No **13**
 - Non hanno risposto **0**

1.4 Esegui routinariamente l'ecografia transrettale (TRUS) in un paziente sintomatico?

- Sì **87**
 - No **106**
 - Non hanno risposto **2**

1.5 Utilizzi l'ecografia anche per la stadiazione locale del tumore (infiltrazione capsulare, interessamento delle vescicole)?

O - Si	170
O - No	24
- Non hanno risposto	1

1.6 Ritieni fondamentale che la TRUS venga eseguita da un urologo?

O - Si	136
O - No	59
- Non hanno risposto	0

1.7 Ritieni costosa l'ecografia in un calcolo costo/beneficio?

O - Si	35
O - No	160
- Non hanno risposto	0

1.8 Consideri utile ottenere la densità del PSA (PSAD)?

O - Si	105
O - No	86
- Non hanno risposto	4

1.9 Ritieni fondamentale che la biopsia ecoguidata venga eseguita da un urologo?

O - Si	150
O - No	43
- Non hanno risposto	2

2. PSA

2.1 Ad esplorazione rettale negativa ed ecografia prostatica transrettale non significativa, con PSA > 10 nG/mL, è necessaria la biopsia prostatica?

O - Sempre	103
O - Dipende dal volume prostatico	90
- Non hanno risposto	2

2.2 Utilizzi il rapporto PSA free/PSA totale?

O - Di routine	79	(40.5%)
O - No	47	(24.1%)
O - Solo a scopo di studio	62	(31.7%)

2.3 Ritieni utile per discriminare i casi dubbi (PSA 4.1 - 10) l'utilizzo del PSA free e del rapporto PSA free/PSA totale?

O - Si	139	(71.2%)
O - No	14	(7.1%)
O - In certi casi	38	(19.4%)

2.4 Nei soggetti con tumore ben differenziato alla biopsia prostatica, con PSA inferiore a 10 nG/mL, va fatta la linfadenectomia pelvica?

O - Si	127
O - No	64
- Non hanno risposto	4

2.5 Al soggetto con PSA superiore a 20 nG/mL va proposta la prostatectomia radicale?

O - Si	161
O - No	27
- Non hanno risposto	7

3. FOLLOW-UP

3.1 Follow-up dopo radioterapia:

3.1.1 Nei soggetti radiotrattati, per definire la bontà del risultato è opportuno vi sia un definito cut off di PSA? Se si, quale deve essere?

O - No	34	(17.4%)
O - Si, 1 nG/mL	91	(46.6%)
O - Si, 4 nG/mL	53	(27.1%)

3.1.2 Quanto tempo dopo il termine della RT conviene dosare per la prima volta il PSA?

O - 1 mese	31	(15.8%)
O - 3 mesi	138	(70.7%)
O - altro	11	(5.6%)

3.1.3 Quale valore di PSA dopo RT va considerato indice di risposta favorevole?

O - Indosabile	33	(16.9%)
O - < 4 nG/mL	112	(57.4%)
O - altro	32	(16.4%)

3.2 Follow-up dopo ormonoterapia:

3.2.1 Quale valore di PSA è indice di risposta?

O - Indosabile	11	(5.6%)
O - < 4 nG/mL	54	(27.6%)
O - < 0.1 nG/mL	50	(25.6%)
O - Secondo il valore pre terapia	90	(46.1%)

3.2.2 Dopo l'inizio del trattamento ormonale, quale valore di PSA è da considerare prognosticamente più attendibile?

O - Percentuale di riduzione rispetto al valore di partenza	93
O - Il nadir	97
- Non hanno risposto	5

3.2.3 Qualunque sia il parametro sopra indicato, questo va considerato

O - ... al 1° mese	15	(7.6%)
O - ... al 3° mese	127	(65.1%)
O - ... al 6° mese	70	(35.8%)

3.2.4 Il PSA persistentemente "basso" va sempre considerato indice di non-ripresa di malattia?

O - Si	95
O - No	94
- Non hanno risposto	6

3.3 Follow-up dopo prostatectomia radicale:

3.3.1 Quanti giorni dopo la prostatectomia radicale, indipendentemente dal valore di partenza, il PSA dovrebbe risultare indosabile se l'intervento è stato radicale?

O - Entro 10 giorni	47	(24.1%)
O - Entro 30 giorni	106	(54.3%)
O - Entro 90 giorni	38	(19.4%)

3.3.2 Dopo prostatectomia radicale la dosabilità del PSA va sempre considerata come ripresa di malattia?

O - Sempre	57	(29.2%)
O - Solo se > 1 nG/mL	76	(38.98%)
O - Solo se > 0.5 nG/mL (metodo di riferim.Tandem-R)	62	(31.7%)

4. TAC E RISONANZA MAGNETICA

4.1 Utilizzi la CT nella stadiazione locale del CAP (valutazione del T)?

O - Mai	80	(41.0%)
O - Sempre	49	(25.1%)
O - Talvolta	66	(33.8%)

4.2 Utilizzi la CT nella valutazione dello stato linfonodale (valutazione dell'N)?

O - Mai	37	(18.9%)
O - Sempre	75	(38.4%)
O - Talvolta	81	(41.5%)

4.3 Hai facilità nella tua struttura ad accedere alla MRI con bobina endorettale?

O - Sì, in quanto presente in ospedale	8	(4.1%)
O - Sì, anche se non presente in ospedale	29	(14.8%)
O - No	155	(79.4%)

4.4 Utilizzi la MRI nell'accertamento della natura (metastatica o non) di lesioni ossee che danno iperaccumulo di tracciante alla scintigrafia ossea?

O - Sì, come esame di scelta	8	(4.1%)
O - No, perché non ho facilità di accesso all'apparecchiatura	85	(43.5%)
O - No, perché non la ritengo adeguata	33	(16.9%)
O - Sì, se le radiografie mirate con stratigrafia del segmento osseo interessato non chiariscono il dubbio diagnostico	68	(34.8%)

5. BIOPSIA E PATOLOGIA

5.1 Come ottieni la diagnosi anatomo-patologica in un paziente che non ritieni candidato alla prostatectomia radicale (per età o condizioni generali)?

O - Tramite biopsia ecoguidata	139	(71.2%)
O - Tramite biopsia digitoguidata	63	(32.3%)
O - Tramite citoaspirato (FNA)	15	(7.6%)

5.2 Ritieni più preciso e utile:

O - eseguire la biopsia per via perineale	40	(20.5%)
O - eseguire la biopsia per via transrettale	117	(60%)
O - sono equivalenti	36	(18.4%)

5.3 Porti al tavolo operatorio per prostatectomia radicale un paziente che presenta solo un citoaspirato prostatico positivo?

O - Sì	42
O - No	143

- Non hanno risposto **10**

→ *I seguenti quesiti sono da intendersi formulati su un paziente candidabile a trattamenti radicali.*

5.4 Come esegui la biopsia in caso di lesione palpabile?

O - Digitoguidata **76 (38.9%)**
 O - Ecoguidata con mappaggio a sestante **66 (33.8%)**
 O - Ecoguidata mirata su lesioni sospette **89 (45.6%)**

5.5 Come esegui una biopsia prostatica in presenza di una elevazione del PSA in assenza di lesioni palpabili?

O - Digitoguidata **17 (8.7%)**
 O - Ecoguidata con mappaggio a sestante **146 (74.8%)**
 O - Ecoguidata mirata su lesioni sospette **65 (33.3%)**

5.6 Quante biopsie esegui di routine, come primo approccio, nel sospetto di tumore prostatico?

O - 2 **20 (10.2%)**
 O - 4 **29 (14.8%)**
 O - 6 **54 (27.6%)**
 O - la lesione sospetta, più altre ... (specificarne il numero) **99 (50.7%)**

10 persone non specificano (1-2) (2-24) (3-5) (4-5) (5-11) (6-39) (7-0) (8-2) (9-0) (10-0) (11-0) (12-1)

5.7 Ritieni importante biopsiare la zona di transizione?

O - Sì, sempre **60**
 O - Sì, come secondo approccio, dopo una prima biopsia negativa **121**
 - Non hanno risposto **14**

5.8 Quando effettui la biopsia delle vescichette seminali?

O - Sempre **4 (2%)**
 O - Quando ho forti sospetti di un loro interessamento **76 (38.9%)**
 O - Mai **108 (55.3%)**

5.9 Ti viene fornito il Gleason "score" sulla biopsia?

O - Sì **171**
 O - No **20**
 - Non hanno risposto **4**

5.10 Ti basi sul Gleason "score" bioptico per la decisione terapeutica?

O - Sì **118**
 O - No **72**
 - Non hanno risposto **5**

5.11 Con che "timing" effettui la ripetizione della biopsia in caso negativo ma con lesione palpabile?

O - Entro un mese **61 (31.2%)**
 O - Entro 3 mesi **80 (41.0%)**
 O - Dopo 6 mesi **19 (9.7%)**
 O - Mi baso sul PSA sierico **47 (24.1%)**

5.12 Con che "timing" effettui la ripetizione della biopsia in caso negativo ma con PSA elevato?

O - Entro un mese **45 (23.0%)**

O - Entro 3 mesi	103	(52.8%)
O - Dopo 6 mesi	28	(14.3%)
O - Mi baso sul PSA libero	30	(15.3%)
O - Seguo il paziente con PSA velocity	26	(13.3%)

5.13 In caso di PIN di alto grado segnalato alla biopsia, che fare?

O - Il mio anatomo-patologo non segnala il PIN	24	(12.3%)
O - Ripeto la biopsia	81	(41.5%)
O - Seguo il paziente nel tempo	75	(38.4%)
O - Tratto il paziente	28	(14.3%)

5.14 Puoi definire con la sola biopsia quando il tumore prostatico è insignificante (da non trattare)?

O - Sì	15
O - No	167
- Non hanno risposto	13

SPECIFICARE

- 1) Non esiste CAP da non trattare dopo biopsia positiva a meno di pazienti di età molto avanzata
- 2) Tratto sempre il tumore prostatico
- 3) Ritengo che tutti i tumori biopticamente accertabili siano da trattare
- 4) Non so cos'è un tumore da non trattare
- 5) No, preferisco conoscere anche il valore del PSA e il risultato della TRUS
- 6) Sì, basso grado e basso numero di biopsie coinvolte e volume basso della neoplasia nella biopsia
- 7) dipende da età, condizioni generali e motivazioni di un paziente ben edotto, PSA, TRUS
- 8) dipende dal numero di cellule tumorali presenti sull'agobiopsia
- 9) si può cadere sul confine tra tessuto sano e lesione
- 10) Sì, se ho un PSA basso ed una malattia non palpabile o ecovisibile, o < 1 cm Ø
- 11) No, un tasso alto positività, > 75 anni, DER negativa e Gleason score minimo
- 12) Sì, con Gleason < 4, età > 77 anni
- 13) Gleason elevato e molto indifferenziato
- 14) Sì, dipende se tumore clinicamente sospetto o se positività della biopsia con PSA < 4 ng/ml è clinica negativa
- 15) Sì, unico prelievo positivo su 8; < 3 mm di lesione neoplastica sul core biopatico, grading 1-2, Gleason score < 4
- 16) No, eseguo l'intervento se positiva una seconda biopsia
- 17) No, solo in caso di vigile attesa
- 18) Sì, in paziente asintomatico, età > 70 anni, Gleason < 6
- 19) Sì, con i seguenti parametri biopatici: < 3/6 frammenti positivi; Gleason score < 4, <50% di un singolo frammento positivo, PSAD < 0,15 e F/T > 0,15
- 20) No, se il paziente ha > 10 anni di life expectancy, lo opero comunque (purché le sue condizioni lo consentano)
- 21) No. E' da non trattare, a mio parere, solo in caso di t. incidentale, dopo adenomectomia transvescicale, PSA neg., esplorazione rettale negativa, ma da seguire nel tempo
- 22) Lo score biopatico può non coincidere con lo score patologico
- 23) Microfocolaio, PSA < 10, età > 70 anni
- 24) No. Tratto il paziente > 75 aa, con PSA elevato se l'agobiopsia random è positiva, anche in assenza di lesione palpabile, se possibile con radicale
- 25) No. Se eseguo la biopsia (perché PSA elevato o esplorazione rettale sospetta) non è più incidentale
- 26) No. Il carcinoma insignificante, cioè in T1a, viene diagnosticato dopo TURP o adenomectomia
- 27) La diagnosi di carcinoma incidentale (T1a con Gleason 1) per definizione non può avvenire con la biopsia ma con TUR o adenomectomia
- 28) "Corretto mappaggio a sestante"
- 29) No. Valuto anche altri parametri (PSA, DRE, TRUS)
- 30) Microfoci < 5% su sei biopsie, Gleason basso
- 31) Solo con biopsia a sestante
- 32) No, è una valutazione da effettuare in base al Gleason score ed al PSA

- 33) No, è una valutazione da effettuare in base a più parametri: Gleason score, PSA, età, condizioni generali
 34) Necessita DRE + TRUS
 35) Dò importanza anche alla sintomatologia, all'esame ecografico con STR, al PSA
 36) Sì, con life expectancy < 10 anni, basso grado, basso stadio
 37) Eseguo PSA + stadiazione completa
 38) No. Tuttavia si può considerare un approccio di sorveglianza per Gleason < 6 in pz con Ca R1c presente in uno solo dei frammenti e per piccola estensione dello stesso (<30%)

5.15 Ti aspetti che in presenza di PIN di alto grado il PSA sia elevato?

O - Sì	69
O - No	109
- Non hanno risposto	17

6. SCINTIGRAFIA OSSEA ED ENDOSCOPIA

6.1 Utilizzi la scintigrafia ossea nello staging iniziale?

O - Sì	181
O - No	4
- Non hanno risposto	10
Se sì, specifica quando:	
O - con PSA > 10	33 (16.9%)
O - PSA > 20	43 (22.0%)
O - sempre	73 (37.4%)
O - con PAP Normale	0 (0%)
O - con PAP Elevata	6 (3.0%)

6.2 Consideri utile la scintigrafia ossea nella valutazione della risposta alla Terapia?

O - Sì	107
O - No	82
- Non hanno risposto	6

PERCHE'?

- 1) Solo in M1
- 2) Risposta con valutazione del PSA
- 3) In caso di scintigrafia positiva prima della terapia
- 4) Si può avere una regressione delle localizzazioni
- 5) Eventuale attenuazione o scomparsa di focolai
- 6) Non veramente proporzionali
- 7) Basta PSA
- 8) Scarsa specificità
- 9) Ritengo più utile il PSA nella valutazione della risposta. In caso di paziente sintomatico e PSA elevato, ripeto la scintigrafia ossea
- 10) Per accertare nuove M7
- 11) E' sufficiente il PSA
- 12) Riduzione lesione secondaria
- 13) E' costosa, ingegnosa. Basta seguire il PSA
- 14) No, perché se la scintigrafia è positiva essa permane tale anche ai successivi controlli
- 15) No, mi bastano i valori del PSA e la clinica
- 16) Troppo costosa, più economico ovviamente il PSA
- 17) Non credo nella scomparsa di neoplasia all'ormonoterapia
- 18) Progressione
- 19) Sì, D2---> D3, D2, riduzione aree patologiche
- 20) No, non sempre ad una riduzione del PSA coincide una modificazione scintigrafica; preferisco la radiografia mirata
- 21) Sì, le zone di accumulo diventano non captanti entro 2-3 mesi
- 22) No, è meno sensibile del PSA
- 23) No, mi regolo con la clinica ed i valori del PSA

- 24) No, perché è difficile osservare una riduzione del numero o delle dimensioni delle metastasi
- 25) Sì, se metastatico
- 26) Sì, per valutare l'effetto della terapia ormonale sulle localizzazioni ossee
- 27) Sì, evoluzione (risposta) delle metastasi ossee durante la terapia
- 28) No, valutazione metastasi non sicura
- 29) Sì, se PSA è elevato eseguo scintigrafia
- 30) Sì, presenza di nuovi hot-spots o regressione di aree di ipercaptazione con negativizzazione del PSA
- 31) No: alta sensibilità, bassa specificità
- 32) spesso aspecifica
- 33) Sì, è un'indagine affidabile e indispensabile
- 34) Sì, in presenza di metastasi ossee, per evidenziare morfologicamente il risultato dopo il calo del PSA. Non più in seguito se il PSA è stabile
- 35) No. Il tempo di rimaneggiamento osseo è troppo lungo per utilizzare solo questo
- 36) Sì: il PSA da solo non è sempre sufficientemente attendibile (casi i pz. con PSA < 20 ng/mL)
- 37) Sì, evidenzia la scomparsa eventuale di metastasi
- 38) No. Mi baso sull'andamento del PSA. La scintigrafia ossea rimane comunque positiva e diventa utile quando il PSA aumenta per verificare l'insorgenza di nuove metastasi ossee
- 39) Mi baso sul PSA
- 40) Per ora (sono in corso valutazioni statistiche su alcuni parametri relativi al mapping prostatico)
- 41) No. Se ci sono aree positive per MTS rimangono tali dopo terapia
- 42) E' sufficiente il dosaggio del PSA
- 43) Sì, in caso di positività iniziale, monitoraggio risposta e/o ripresa ossea
- 44) Sì, evoluzione locale e ossea hanno andamenti e atteggiamenti diversi
- 45) No, è sufficiente il controllo del PSA e la DRE
- 46) Sì, solo in caso di positività pre trattamento come unico esame in grado di valutare eventuale "riduzione" di localizzazioni ossee
- 47) Sì, nel caso di metastasi ossee accertate
- 48) Sì, se non c'è progressione nel tempo della metastasi
- 49) No. Si utilizza il PSA in caso di scintigrafia positiva alla diagnosi. Continuo ad utilizzarla nel follow-up se negativa alla diagnosi
- 50) No. Il PSA è un segnale più precoce, più sensibile e meno costoso. Forse può essere utile nella diagnosi differenziale di lesioni scheletriche dubbie
- 51) Follow-up basato su PSA
- 52) Non la utilizzo nel follow-up
- 53) Sì. Valuto la diminuzione di metastasi ossee nel caso di trattamento ormonale
- 54) Dipende dal caso
- 55) Sì, per la risposta delle metastasi ossee in caso di terapia responsiva
- 56) No. Costa meno l'esame radiografico
- 57) No. Le eventuali variazioni non sono così rapide ed evidenti come i parametri biochimici
- 58) Sì, la distinzione dell'attività ossea è un buon indice diagnostico
- 59) Sì, la distinzione dell'attività ossea è un buon indice diagnostico
- 60) Solo se inizialmente positiva
- 61) Solo per la stadiazione
- 62) Mi baso sul PSA
- 63) Sì, permette di seguire l'evoluzione delle lesioni ossee e dunque è indice di risposta o meno alla terapia
- 64) Solo se inizialmente positiva
- 65) Costi
- 66) No. Se il paziente ha subito un intervento radicale mi baso sul PSA, altrimenti sulla sintomatologia oltre al monitoraggio del PSA
- 67) Sì, la comparsa di lesioni ossee ripetitive metastatiche dopo terapia indica il fallimento della stessa e una prognosi infausta per il paziente
- 68) Solo se eseguita di base
- 69) Se il PSA dopo P.R sale
- 70) Sì. Riduzione numero e ampiezza localizzazioni ossee
- 71) No. Mi affido all'andamento del PSA
- 72) Sì, metodica che analizza le lesioni
- 73) Sì. Quantifica le lesioni e confronta con stato pre-trattamento

- 74) Sì, perché valuta l'efficacia della terapia sul numero di lesioni ossee (facile confronto con la situazione metastatica pre-operatoria)
- 75) Ritengo più attendibile il PSA
- 76) Valuto positivamente la scomparsa delle lesioni
- 77) Sì. Se positiva la risposta: proseguo con la terapia. Se stazionaria o dubbia: Il linea di terapia
- 78) No. Qualunque sia l'esito della scintigrafia iniziale, seguo solo con PSA
- 79) No. La possibilità di remissione delle metastasi è rara
- 80) Non affidabile. Preferiamo il PSA
- 81) Sì, se associata ai sintomi può orientare un trattamento ulteriore palliativo
- 82) No. E' eccezionale la riduzione di metastasi conclamate
- 83) Sì, per valutare un eventuale aumento o diminuzione delle aree metastatiche e del loro numero
- 84) Sì. Progressione o meno delle metastasi
- 85) Mi baso sul PSA
- 86) Per controllo sulle eventuali metastasi ossee
- 87) Controllo sulle eventuali metastasi ossee
- 88) Permette di controllare la risposta obiettiva in corso di terapia
- 89) Mi baso essenzialmente su PSA. Dipende comunque dallo staging iniziale
- 90) No. La riduzione o l'aumento di captazione non sono sempre proporzionali alla risposta clinica (P.S., dolore osseo, PSA)
- 91) Sì, per la valutazione eventuale diminuzione del numero di lesioni (o aumento)
- 92) Non significativa
- 93) Per valutare il comportamento delle metastasi già presenti e di eventuali nuove metastasi
- 94) Riduzione aree ipercaptanti
- 95) Utile, ma non indispensabile. Una riduzione delle aree captanti è segno di una buona risposta
- 96) Ha soprattutto un valore iconografico. La risposta alla terapia si segue con PAP, PSA e VES
- 97) E' sufficiente il PSA
- 98) Mi affido ai valori del PSA
- 99) Sì, se malattia metastatica e lesioni misurabili
- 100) Basta il PSA
- 101) Sì, per un eventuale monitoraggio di lesioni bersaglio
- 102) No, eseguiamo il dosaggio del PSA
- 103) No, mi baso sul PSA. La scintigrafia è utile solo in caso di progressione sintomatologica, pz. con PSA normale
- 104) Solo se il PSA è elevato

6.3 Utilizzi la scintigrafia ossea nel Follow-up?

O - Sì	120
O - No	70
- Non hanno risposto	5

6.4 Utilizzi la scintigrafia ossea nel Follow-up del paziente prostatectomizzato?

O - Sì	82
O - No	107
- Non hanno risposto	6

6.5 Consideri utile la scintigrafia ossea nella valutazione della risposta alla terapia?

O - Sì	97
O - No	84
- Non hanno risposto	14

6.6 Utilizzi la scintigrafia per la valutazione della risposta alla terapia?

O - Sì	85
O - No	99
- Non hanno risposto	11

6.7 Usi l'endoscopia nella diagnostica?

O - Si	35
O - No	151
- Non hanno risposto	9

6.8 Nel Carcinoma Prostatico incidentale (A1 - T1a) esegui una RE-TUR?

O - Si	42
O - No	148
- Non hanno risposto	5

6.9 Per valore di PSA elevati, TRUS negativa, biopsia negativa esegui TUR-P a scopo diagnostico?

O - Si	82
O - No	108
- Non hanno risposto	5

7. RADIOLOGIA CONVENZIONALE E VALUTAZIONE LINFONODALE**7.1 Allo scopo di valutare l'eventuale presenza di metastasi linfonodali nei pazienti candidati a prostatectomia radicale quali indagini consideri necessarie?**

O - TC	108	(55.3%)
O - Risonanza Magnetica	27	(13.8%)
O - Punteggio di Gleason delle biopsie	112	(57.4%)
O - PSA	150	(76.9%)
O - Stadio clinico	93	(47.6%)

7.2 Nei pazienti candidati a prostatectomia radicale esegui sempre la linfadenectomia pelvica (anche laparoscopica)?

O - Si	158
O - No	27
- Non hanno risposto	10

7.3 Nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale e linfadenectomia pelvica chiedi l'esame estemporaneo al congelatore dei linfonodi?

O - Sempre	82
O - Mai	53
- Non hanno risposto	60

Quando?:

- 1) Dubbio di metastasi
- 2) Sempre, anche se proseguo in molti casi con l'intervento
- 3) Quando sono macroscopicamente sospetti, ovvero quando PSA e Gleason Score biotipico sono elevati
- 4) Quando sono presenti linfonodi fortemente sospetti
- 5) Solo quando vi sia un importante dubbio macroscopico e paziente a rischio
- 6) Il PSA è = a 20 ng e il Gleason preoperatorio è > 7 e quando sono visibili linfonodi sospetti
- 7) PSA elevato
- 8) Quando ho più linfonodi macroscopicamente sospetti
- 9) Lo stadio clinico mi può indurre ad interrompere l'intervento se L +
- 10) Quando ho sospetti macroscopici
- 11) Quando macroscopicamente sospetti
- 12) Quando decido di effettuare una prostatectomia radicale sovrapubica per le dimensioni della prostata e in presenza di PSA < 10 ng/mL
- 13) Mai, perché non è possibile presso il nostro istituto
- 14) Quando sono macroscopicamente interessati

- 15) Se aumento di volume e consistenza dei linfonodi sospetti e se il paziente ha più di 70 anni, con PSA elevato
- 16) Quando c'è un sospetto palpabile
- 17) Quando Gleason score > 7, biopsie positive > 2 i bilaterali
- 18) PSA > 20, Gleason > 7
- 19) Quando vi siano catene linfonodali sospette
- 20) Con PSA > 10 o esplorazione rettale positiva
- 21) Quando sono macroscopicamente sospetti
- 22) PSA > 10 e Gleason score >7
- 23) Se PSA > 10 ng/mL
- 24) Linfonodi sospetti
- 25) Linfonodi macroscopicamente sospetti
- 26) Quando PSA > 10-20 e Gleason score > 7
- 27) Quando esistono linfonodi macroscopicamente patologici
- 28) Gleason elevato e/o PSA > 10
- 29) Più di 3 linfonodi sospetti clinicamente
- 30) Quando PSA elevato e Gleason score medio-alto
- 31) Con linfonodi sospetti o PSA elevato
- 32) Quando vi è sospetto di metastasi linfonodali
- 33) Quando vi è evidenza di modificazioni volumetriche o di consistenza dei linfonodi
- 34) Con forti sospetti clinici dell'interessato
- 35) In presenza di forti sospetti clinici dell'interessato
- 36) Quando incontro linfonodi sospetti
- 37) PSA > 20 ng/mL e aspetto morfologico dubbio
- 38) Quando vi è evidenza macroscopica della presenza di linfonodi palpabili e di consistenza aumentata sospetta
- 39) PSA > 20 ng/mL
- 40) Quando sono sospetti e il paziente è un cosiddetto "limite"
- 41) Quando macroscopicamente sospetti
- 42) Quando sono macroscopicamente sospetti
- 43) Sospetti
- 44) Quando PSA > 4, G > 6
- 45) Quando esiste un forte sospetto di interessamento linfonodale
- 46) Forte sospetto di interessamento linfonodale
- 47) Qualche volta, quando c'è evidenza macroscopica multipla
- 48) Macroscopicamente sospetti
- 49) Quando PSA > 10, Gleason > 6
- 50) In presenza di linfonodi sospetti ad ispezione e palpazione

7.4 Di fronte a quale di queste circostanze consideri l'interruzione della prostatectomia radicale?

O - Esame al congelatore francamente positivo per metastasi linfonodali multiple	111	56.9%)
O - Esame al congelatore positivo per una metastasi linfonodale macroscopica	47	(24.1%)
O - Esame al congelatore positivo per una micrometastasi linfonodale	15	(7.6%)
O - Mai	40	(20.5%)

7.5 Tra i pazienti con carcinoma prostatico avanzato che segui in un anno, con quale frequenza hai notato la presenza di metastasi polmonari?

O - Spesso	0	(0%)
O - Raramente	80	(41.0%)
O - Eccezionalmente	114	(58.4%)

7.6 Di fronte ad un iperaccumulo scintigrafico di natura dubbia, quali dei seguenti esami utilizzi?

O - RMN	102	(52.3%)
O - TC	79	(40.5%)
O - Rx convenzionale/statigrafia	136	(69.7%)
O - Ecografia	45	(23.0%)

ESAME	1° SCELTA	2° SCELTA	3° SCELTA	4° SCELTA
RMN	51	43	25	2
TC	8	56	32	2
RX CONVENZ./ STRATIGRAFIA	111	22	23	0
ECOGRAFIA	1	2	2	59

7.7 Nel carcinoma prostatico di prima osservazione, quando richiedi l'urografia?

O - Routinariamente in quanto rappresenta un esame di prima scelta (10.7%)	21	
O - Raramente, non rappresenta un esame di prima scelta	72	(36.9%)
O - Solo se è sospettabile la presenza di dilatazione	88	(45.1%)
O - Solo se il paziente è candidabile a prostatectomia radicale	43	(22.0%)

8. ALTRI MARKERS

8.1 Utilizzi ancora la fosfatasi acida prostatica (PAP)?

O - Sì	44
O - No	150
- Non hanno risposto	1

8.2 Se la utilizzi, a quale scopo?

O - Diagnosi di neoplasia prostatica	7	(3.5%)
O - Utile nella stadiazione del ca. clinicamente localizzato	2	(1%)
O - Utile nella stadiazione del ca. clinicamente avanzato	27	(13.8%)
O - Monitoraggio della malattia	27	(13.8%)

8.3 Quali tra questi altri marcatori utilizzi di routine nella valutazione del ca. prostatico?

O - Enolasi neurospecifica (NSE)	3	(1.5%)
O - Cromogranina A (CgA)	1	(0.5%)
O - TGF-beta1 urinaria	0	(0%)
O - altri (specificare)	8	(4.1%)
O - nessuno dei precedenti	177	(90.7%)

8.4 Se ne utilizzi uno o più, quale significato gli attribuisce?

O - Prognostico	7	(3.5%)
O - Identificazione precoce dei tumori ormonoresistenti	4	(2%)
O - Altro (specificare)	2	(1%)

8.5 Per l'interpretazione dei casi dubbi alla scintigrafia ossea, utilizzi i markers di metastatizzazione ossea?

O - Si	108
O - No	82
- Non hanno risposto	5

8.6 Se si, quali?

O - Procollagene I	9	(4.6%)
O - Fosfatasi alcalina	80	(41.0%)
O - Fosfatasi alcalina ossea	78	(40.4%)
O - Piridinolina e/o desossipiridinolina urinaria	16	(8.2%)
O - Altri (specificare)	6	(3%)

8.7 Ritieni, in base alla tua esperienza, che questi marcatori possano essere utili a ridurre il numero delle scintigrafie ossee o a interpretare i casi dubbi?

O - Si	50
O - No	108
- Non hanno risposto	37

9. IL CARCINOMA INCIDENTAL

9.1 Quale diagnostica usi nei pazienti con IPB prima di sottoporli a TUR-P/Adenomectomia per escludere la presenza di carcinoma prostatico?

O - Esplorazione rettale	42	(21.5%)
O - PSA	35	(17.9%)
O - Ecografia transrettale	18	(9.2%)
O - Esplorazione rettale + PSA	55	(28.2%)
O - Esplorazione rettale + PSA + ecografia transrettale	114	(58.4%)

9.2 Ritieni la TUR-P un mezzo diagnostico per evidenziare il carcinoma della prostata?

O - Si	46
O - No	141
- Non hanno risposto	8

9.3 Ritieni che l'ecografia transrettale faccia parte della diagnostica clinica?

O - Si	167
O - No	27
- Non hanno risposto	1

9.4 Valuti di routine il PSA preoperatoriamente nei pazienti con IPB da sottoporre a TUR-P/Adenomectomia?

O - Si	180
O - No	11
- Non hanno risposto	4

9.4.1 Se si, quale utilizzo fai dei valori di PSA nei pazienti con IPB?

O - Come valore assoluto	60	(30.7%)
O - Come valore relativo al volume della prostata (PSAD)	86	(44.1%)
O - Come valore relativo al volume della zona di transizione (PSAT)	3	(1.5%)
O - Tutti i parametri	46	(23.5%)
O - Nessun utilizzo	2	(1%)

9.4.2 Se si ed il PSA è al disopra dei limiti "normali" del tuo laboratorio, come ti comporti?

O - Ripeto il dosaggio a distanza di tempo	53	(27.1%)
--	----	---------

O - Valuto il PSA libero/PSA totale	89	(45.6%)
O - Tengo conto del PSAD o PSAT	48	(24.6%)
O - Tutti i parametri	47	(24.1%)
O - Ignoro il problema	1	(0.5%)

9.5 Che tipo di referto ricevi dal patologo quando ti viene segnalata la presenza di carcinoma nel materiale post TURP/Adenomectomia?

O - Presenza di carcinoma tout court	19	(9.7%)
O - Presenza di carcinoma in + o - del 5% del tessuto	93	(47.6%)
O - T1a-T1b	22	(11.2%)
O - Presenza di foci di carcinoma (+ o - 3 foci)	78	(40%)
O - A1 - A2	7	(3.5%)
O - Altro referto	8	(4.1%)

9.6 Ti viene segnalato dal patologo il volume del tumore (in assoluto o in percentuale del tessuto asportato/resecato)?

O - Si	79
O - No	110
- Non hanno risposto	6

9.7 Che tipo di grado ti viene segnalato con la diagnosi di carcinoma incidentale?

O - OMS (Mostofi-Schröder)	36	(18.4%)
O - Gaeta	9	(4.6%)
O - Gleason	78	(40%)
O - Gleason score	129	(66.1%)
O - Altri	0	(0%)
O - Non viene segnalato il grado	8	(4.1%)

9.8 Che tipo di classificazione clinica usi per il carcinoma incidentale?

O - AUA	70	(35.8%)
O - TNM	128	(65.6%)
O - Nessuna	11	(5.6%)
O - Altra	0	(0%)

9.9 Ritieni il T1c un tumore incidentale?

O - Si	44
O - No	139
- Non hanno risposto	12

9.10 Ritieni che il grado istologico possa condizionare la subclassificazione tra T1a e T1b?

O - Si	94
O - No	88
- Non hanno risposto	13

9.11 Il tuo patologo valuta tutto il tessuto resecato/asportato quando incontra presenza di carcinoma incidentale?

O - Si	140	(71.7%)
O - No	7	(3.5%)
O - Non so	42	(21.5%)

9.11.1 Se no, dialoghi col patologo/ chiedi ulteriori verifiche?

O - Si	45
O - No	12
- Non hanno risposto	138

9.12 Di fronte al referto patologico di carcinoma incidentale (A1 - T1a) come ti comporti?

O - Valuto il tessuto rimasto ecograficamente ed eseguo biopsie at random	34	(17.4%)
O - Reseco ulteriormente la loggia prostatica	18	(9.2%)
O - Attendo e valuto l'andamento del PSA	96	(49.2%)
O - 1+2+3	25	(12.8%)
O - Altro	21	(10.7%)
O - Eseguo d'emblée la terapia definitiva (prostatectomia radicale/radioterapia)	21	(10.7%)

9.13 Ti comporti diversamente di fronte ad un T1a rispetto ad un T1b?

O - Si	111
O - No	75
- Non hanno risposto	9

9.14 In che conto tieni il PSA dopo la diagnosi di carcinoma incidentale?

O - Nessun conto	31	(15.8%)
O - Valuto la PSA velocity	83	(42.5%)
O - Valuto il rapporto libero/totale PSA	57	(29.2%)
O - Rivaluto la PSAD/PSAT con il PSA post TUR-P/Adenomectomia	43	(22.0%)

10. SCREENING**10.1 Ritieni attualmente praticabile un programma di screening?**

O - Si	97
O - No	87
- Non hanno risposto	11

10.2 Quale scenario diagnostico ritieni più adatto ad un programma di screening?

O - PSA	18	(9.2%)
O - PSA + DRE	130	(66.6%)
O - PSA + TRUS	4	(2%)
O - DRE + TRUS	0	(0%)
O - DRE + TRUS + PSA	38	(19.4%)

APPENDICE 3

CONSENSUS CONFERENCE LOANO, 18 OTTOBRE 1997

PARTECIPANTI

= Specialisti non Urologi

NOMINATIVO	VARIAZIONI / NOTE	REGISTRAZIONE PRESENZA
BARSALI Aldo		Osp.S.Chiara di Pisa
BELMONTE Pietro	sostituisce Prof.Fiaccavento	Osp.Civ.di Portogruaro (VE)
BERTACCINI Alessandro		Osp.S.Orsola Malpighi di Bologna
BERTE' Rolando	sostituisce Prof.Mazza	Osp.Civ.di Gorizia
BERTONI Filippo #	sostituisce Prof.Magno	Osp.Civ.di Brescia
BISSOLI Ernesto #	sostituisce Prof.Frasson	Osp.Reg.di Treviso
BOCCAFOSCHI Carmelo		Osp.Civ.di Alessandria
BOCCARDO Francesco #		IST di Genova
BOSSI Alberto #	sostituisce Dott.Cosentino	Osp.Civ.di Como
.BREDA Guglielmo		Osp.Civ.di Bassano d.G.
.CACCAMO Luigi		Osp.S.Corona di Pietra L.
.CASAROSA Claudio		Osp.S.Chiara di Pisa
.CECCHI Massimo	sostituisce Prof.Fiorentini	Osp.S.Chiara di Pisa
.CHISENA Sergio		Osp.Civ.di Busto Arsizio
.CONTI Giario Natale	sostituisce Prof.Comeri	Osp.Civ.di Como
.COSCI Marcello		Osp.Civ.di Firenze
.COSTA Giuseppe		Osp.Civ.di Camposampiero
.D'ERAMO Giuseppe	sostituisce Prof.Di Silverio	Univ.La Sapienza di Roma
.DE BIASI Flora #		Osp. S. M. Misericordia di Udine
.DE ANGELIS Michele		Osp.S.Donato di Arezzo
.DEL NERO Alberto		Osp.Civ.di Brescia
.DI NICOLA Giuliano		Osp.Civ.di Avezzano
.DUCCI Francesco #		Osp.S.Chiara di Pisa
.ESPOSITO Carmine	sostituisce Dr.N.Russo	Osp. S. Leonardo di Castellamare di Stabia
.FANDELLA Andrea		Osp.Reg.di Treviso
.FATIGANTE Lucia #		
.FERDEGHINI Marco#		Osp.S.Chiara di Pisa
.FERRI Claudio		Osp. S. Orsola Malpighi di Bologna
.FRANCESCA Francesco		Osp.S.Chiara di Pisa
.FURLANETTO Alberto #		Osp.Reg.di Treviso
.GALLUCCI Michele		Osp.Cristo Re di Roma
.GRASSO MACOLA G.	sostituisce Prof.Austoni	Osp.S.Giuseppe di Milano
.GRAZIOTTI PierPaolo		Ist.Humanitas di Rozzano
.GUAZZIERI Stefano		Osp.Civ.di Belluno
.LAVELLI Dino		Osp.Civ.di Camposampiero
.LEMBO Antonino		Osp.Riuniti di Bergamo
.LEONI Sergio		Osp.S.Maria Nuova di Reggio

.LOMBARDI Raimondo		Osp.Civ.di Osimo
.LORETO Nicola		Clinica Villa Maria di Campobasso
.MAFFEZZINI Massimo		Ist.Humanitas di Rozzano
.MANDRESSI Alberto		Osp.Civ.di Busto Arsizio
.MASTROBERARDINO E.		Osp.Civ.di Atri (TE)
.MENCHI Ilario#		Ist.L.Da Vinci di Firenze
.MUTO Giovanni		Osp.Maria Vittoria di Torino
.ORESTANO Fausto		Casa di Cura Latteri di Palermo
.ORSATTI Marco #	sostituisce Prof.V.Vitale	IST di Genova
.PAGANI Giovanni		Osp.Civ.di Domodossola
.PAVLICA Paolo#		Osp.S.Orsola Malpighi di Bologna
.PEZZICA Corrado		Osp.S.Corona di Pietra L.
.PERACHINO Massimo		Osp.S.Corona di Pietra L.
.PUPPO Paolo		Osp.Galliera di Genova
.REGGIANI Alberto		Osp.S.Orsola Malpighi di Bologna
.RICCI BARBINI Vittorio		Casa Sollievo della Sofferenza di S.Giovanni Rotondo (FG)
.RICCI Sergio #		Osp.S.Chiera di Pisa
.RICCIOTTI Giuseppe		Osp.Galliera di Genova
.SEGATI Romana #		Osp.Civ.di Feltre
.SERAFINI Giovanni #		Osp.S.Corona di Pietra L.
.SIMONE Maurizio	sostituisce Prof.Daniele	Osp.S.Anna di Ferrara
.TARABUZZI Roberto		Osp.S.Luigi di Orbassano
.TONTODONATI Moreno	sostituisce Prof.Bianchi	Osp.Cattinara di Trieste
.TROPEANO Antonino	sostituisce Dott.Catuogno	Osp.Civ.di Vibovalentia
.VAGLIANI Gianfranco	sostituisce Dott.Fini	Osp.S.Maria di Imola
.VARALDO Marco		Osp.Gallino di Ge-Pontedecimo
.VASARIO Ezio #		Osp.Molinette di Torino
.ZAMA Roberto	sostituisce Dott.Buli	Osp.S.Orsola Malpighi di Bologna
.ZAMBOLIN Tiziano	sostituisce Prof. Cosciani C.	Osp.Civ.di Brescia
.ZATTONI Filiberto		Osp.Civ.di Udine
.ZUCCHI Angelo		Osp.S.Maria Nuova di Firenze

CONSENSUS CONFERENCE DI LOANO 18/10/97**discussione interattiva: risultati delle votazioni**

N.B. La seconda votazione è stata effettuata dopo una discussione sui fattori che hanno condizionato la prima votazione.

DOMANDA	1° VOTAZIONE		2° VOTAZIONE	
	VOTI	%	VOTI	%
01 CON PSA > 10 ng/ml, ESPL. RETTALE ED ECO. PROST. TRANSRETTALE NEG., E' NECESSARIA LA BIOPSIA PROSTATICA?				
1) SEMPRE	35	74,5	44	83
2) DIPENDE DAL VOLUME PROSTATICO (PSAD)	12	25,5	9	17
Totale	47		53	
02 NEI CASI IN CUI IL PSA SI TROVA TRA 4,1 E 10 ng/ml LA BIOPSIA PROSTATICA VIENE ESEGUITA				
1) SEMPRE	7	14,3	1	2,1
2) DIPENDE DAL RAPPORTO PSA FREE/PSA TOTALE	35	71,4	44	91,7
3) DIPENDE DA PSAD	7	14,3	3	6,3
Totale	49		48	
03 IL SOGGETTO CON PSA > 20 ng/ml E' COMUNQUE CANDIDABILE ALLA PROSTATECTOMIA RADICALE?				
1) SI	40	80	42	79,2
2) NO	10	20	11	20,8
Totale	50		53	
04 IN PZ. RADIOTRATTATI C'E' UN DEFINITIVO CUT OFF DI PSA PER DEFINIRE LA BONTA' DELL'ESITO? SE SI QUALE?				
1) NO	25	49	22	46,8
2) SI 1 ng/ml	16	31,4	22	46,8
3) SI 4 ng/ml	10	19,6	3	6,4
Totale	51		47	
05 QUANTO TEMPO DOPO IL TERMINE DELLA RADIOTERAPIA CONVIENE DOSARE PER LA 1a VOLTA IL PSA?				
1) 1 MESE	7	14,29	1	2,13
2) 3 MESI	30	61,22	36	76,6
3) 6 MESI	11	22,45	8	17,02
VOTAZIONE NON CORRETTA	1	2,04	2	4,26
Totale	49		47	
06 QUALE VALORE DI PSA E' INDICE DI RISPOSTA ?				
1) INDOSABILE	1	1,89	3	6,38
2) < 4 ng/ml	19	35,85	28	59,57
3) < 0,1 ng/ml	18	33,96	10	21,28
4) SECONDO IL VALORE PRE-TERAPIA	15	28,3	6	12,77
Totale	53		47	
07 IL PSA PERSISTENTE "BASSO" VA SEMPRE CONSIDERATO INDICE DI NON RIPRESA DI MALATTIA?				
1) SI	24	50	28	58,3
2) NO	24	50	19	39,6

VOTAZIONE NON CORRETTA		0		1	2,1
Totale	48			48	
08					
DOPO PROSTATECTOMIA RAD. LA DOSABILITA' DEL PSA VA CONSIDERATA COME RIPRESA DI MALATTIA?					
1) SEMPRE	11	21,6		9	18,8
2) SOLO SE > 1 ng/ml	24	47,1		27	56,3
3) SOLO SE > 0,5 ng/ml (METODO DI RIF. TANDEM-R)	16	31,4		12	25
Totale	51			48	
09					
QUANDO RITIENI DIAGNOSTICA L'ESPLORAZIONE RETTALE?					
1) QUANDO E' COMPLETAMENTE NEGATIVA	0	0		2	3,8
2) QUANDO E' FRANCAMENTE PATOLOGICA	9	20		5	9,6
3) MAI COMPLETAMENTE	36	80		45	86,5
Totale	45			52	
10					
ESEGUI ROUTINARIAMENTE L'ECOGRAFIA TRANSRETTALE IN UN PZ SINTOMATICO?					
1) SI	24	53,3		17	32,7
2) NO	20	44,4		35	67,3
VOTAZIONE NON CORRETTA	1	2,2			0
Totale	45			52	
11					
UTILIZZI L'ECOGRAFIA ANCHE PER LA STADIAZIONE LOCALE DEL TUMORE?					
1) SI	28	62,2		42	77,8
2) NO	17	37,8		11	20,4
VOTAZIONE NON CORRETTA		0		1	1,9
Totale	45			54	
12					
COME ESEGUI LA BIOPSIA IN CASO DI LESIONE PALPABILE?					
1) DIGITOGUIDATA	7	16,28		9	21,95
2) ECOGUIDATA CON MAPPAGGIO A SESTANTE	29	67,44		31	75,61
3) ECOGUIDATA MIRATA SU LESIONI SOSPETTE	7	16,28		1	2,44
4) 2 + 3	0	0		0	0
Totale	43			41	
13					
QUANTE BIOPSIE ESEGUI DI ROUTINE, SOLO ELEVAZIONE PSA, SENZA LESIONI PALPABILI?					
1) 2	1	2,5			
2) 4	3	7,5			
3) 6	29	72,5			
4) OLTRE 6	3	7,5			
VOTAZIONE NON CORRETTA	4	10			
Totale	40				
14					
QUANTE BIOPSIE ESEGUI DI ROUTINE, IN PRESENZA DI LESIONE PALPABILE, O SOSPETTA ECOGRAFIA?					
1) 2	2	5,4			
2) 4	1	2,7			
3) 6	2	5,4			
4) LA LESIONE SOSPETTA, PIU' 5 RAGGIUNGENDO 6	30	81,1			
5) PIU' DI 6	1	2,7			
VOTAZIONE NON CORRETTA	1	2,7			
Totale	37				
15					
OLTRE LA PROSTATICA PERIFERICA ROUTINARIAMENTE, INCLUDI NEL MAPPING					
1) LA ZONA DI TRANSIZIONE	21	50		18	35,3

2) LO SPAZIO PERIPROSTATICO	0	0	0	0
3) LE VESCICHETTE SEMINALE	1	2,4	2	3,9
4) 1 + 2	3	7,1	1	2
5) 2 + 3	3	7,1	1	2
6) TUTTE	9	21,4	6	11,8
7) NESSUNA	5	11,9	23	45,1
Totale	42		51	
16				
TI BASI SUL GLEASON "SCORE" BIOPTICO PER LA DECISIONE TERAPEUTICA?				
1) SI	30	62,5	31	62
2) NO	18	37,5	19	38
Totale	48		50	
17				
IN CASO DI PIN DI ALTO GRADO SEGNALATO ALLA BIOPSIA CHE FARE?				
1) RIPETO LA BIOPSIA	28	62,2		
2) SEGUO IL PAZIENTE NEL TEMPO	15	33,3		
3) TRATTO IL PAZIENTE	2	4,4		
Totale	45			
18				
IN CASO DI PSA TRA 4 E 10, IN ASSENZA DI SOSPETTO PALPATORIO PER DECIDERE SE ESEGUIRE LA BIOPSIA?				
1) MI BASO SULLA PSAD	1	2,4	1	2,1
2) SEGUO IL PAZIENTE CON LA PSAV	3	7,1	2	4,3
3) MI BASO SUL PSA FREE	30	71,4	35	74,5
4) ESEGUO TRANSRETTALE E MI BASO SUL REPERTO	5	11,9	4	8,5
5) ESEGUO SEMPRE LA BIOPSIA	3	7,1	4	8,5
VOTAZIONE NON CORRETTA		0	1	2,1
Totale	42		47	
19				
NELLA PROSTATECTOMIA RADICALE ESEGUI LA LINFADENECTOMIA PELVICA?				
1) SEMPRE	43	89,58	27	57,45
2) QUANDO PSA > 10 GLEASON >= 7	5	10,42	18	38,3
3) QUANDO PSA > 10	0	0	2	4,26
4) TS CLINICO	0	0	0	0
Totale	48		47	
20				
NELLA LINFADENECTOMIA PELVICA CHIEDI L'ESAME ESTEMPORANEO?				
1) SEMPRE	21	45,7	19	42,2
2) MAI	6	13	10	22,2
3) QUANDO MACROSCOPICAMENTE SOSPETTI	19	41,3	16	35,6
Totale	46		45	
21				
DI FRONTE A QUALE DI QUESTE CIRCOSTANZE CONSIDERI L'INTERRUZIONE DELLA PROSTATECTOMIA RADICALE?				
1) CONGEL. FRANCAMENTE POS. PER METASTASI	25	54,35	26	53,06
2) CONGEL. POS. PER UNA METASTASI LINFONODALE	7	15,22	13	26,53
3) CONGEL. POS. PER UNA MICROMETASTASI LINFONODALE	2	4,35	1	2,04
4) MAI	12	26,09	9	18,37
Totale	46		49	
22				
DI FRONTE AD UN IPERACCUMULO SCINTIGRAFICO DI NATURA DUBBIA, QUALI DEI SEGUENTI ESAMI UTILIZZII?				
1) RMN	8	15,38	4	8,16
2) TC	10	19,23	5	10,2
3) RX CONVENZIONALE / STRATIGRAFIA	33	63,46	40	81,63
4) ECOGRAFIA	1	1,92	0	0

Totale	52			49	
23 NEL CARCINOMA PROSTATICO DI PRIMA OSSERVAZIONE, QUANDO RICHIEDI L'UROGRAFIA?					
1) DI ROUTINE	5	9,8		2	4,35
2) RARAMENTE	26	50,98		29	63,04
3) SOLO SE SOSPETTABILE LA PRESENZA DI DILATAZIONE	17	33,33		11	23,91
4) SOLO PER LA PROSTATECTOMIA RADICALE	3	5,88		4	8,7
Totale	51			46	
24 UTILIZZI LA TC NELLA STADIAZIONE LOCALE DEL CAP (VALUTAZIONE DEL T)?					
1) MAI	29	63		38	86,4
2) SEMPRE	5	10,9		1	2,3
3) QUANDO PSA > 10 ng/ml E GLEASON SCORE > 6	3	6,5		1	2,3
4) QUANDO DRE E TRUS INDICANO UN T3	1	2,2		1	2,3
5) QUANDO IL PAZIENTE E' CANDIDABILE ALLA CHIRURGIA	8	17,4		3	6,8
Totale	46			44	
25 UTILIZZI LA TC NELLA VALUTAZIONE DELLO STATO LINFONODALE (VALUTAZIONE DELL'N)?					
1) MAI	22	46,8		32	64
2) SEMPRE	7	14,9		6	12
3) QUANDO PSA > 10 ng/ml E GLEASON SCORE > 6	6	12,8		5	10
4) QUANDO DRE E/O TRUS INDICANO UN T3	2	4,3		1	2
5) QUANDO IL PAZIENTE E' CANDIDABILE ALLA CHIRURGIA	10	21,3		6	12
Totale	47			50	
26 UTILIZZI LA SCINTIGRAFIA OSSEA NELLO STAGING INIZIALE?					
1) CON PSA > 10 ng/ml	14	27,5			
2) CON PSA > 20 ng/ml	19	37,3			
3) SEMPRE	16	31,4			
4) NO	1	2			
VOTAZIONE NON CORRETTA	1	2			
Totale	51				
27 UTILIZZI LA SCINTIGRAFIA OSSEA NEL FOLLOW-UP ?					
1) A RICHIESTA	36	85,7			
2) SEMPRE	5	11,9			
3) MAI	1	2,4			
Totale	42				
28 IN PRESENZA DI PSA ELEVATO, TRUS NEGATIVA, BIOPSIA NEGATIVA ESEGUI TUR-P A SCOPO DIAGNOSTICO?					
1) SI	4	7,8			
2) NO	47	92,2			
Totale	51				
29 QUALI DI QS MARKERS RITIENI UTILE PER RIDURRE IL NR DI SXO O PER INTERPRETARE I CASI DUBBI?					
1) PROCOLLAGENE 1	3	6,7			
2) FOSFATASI ALCALINA	7	15,6			
3) FOSFATASI ALCALINA OSSEA	22	48,9			
4) PIRIDINOLINA E/O DESOSSIPRIDINOLINA URINARIA	1	2,2			
5) ALTRI	0	0			
6) NESSUNO	12	26,7			
Totale	45				
30 CHE TIPO DI REFERTO RICEVI QUANDO TI VIENE					

SEGNALATO CA INC?					
1) PRESENZA DI CARCINOMA TOUT COURT	5	11,6			
2) PRESENZA DI CARCINOMA IN + O - DEL 5 % DEL TESSUTO	16	37,2			
3) T1A - T1B	6	14			
4) PRESENZA DI FOCI DI CARCINOMA (+ O - 3 FOCI)	15	34,9			
5) A1 A2	1	2,3			
6) ALTRO REFERTO	0	0			
Totale	43				
31					
CHE TIPO DI GRADO TI VIENE SEGNALATO CON LA DIAGNOSI DI CARCINOMA INCIDENTALI?					
1) OMS (MOSTOFI-SCHRODER)	3	7,5			
2) GAETA	0	0			
3) GLEASON	15	37,5			
4) GLEASON SCORE	18	45			
5) ALTRI	0	0			
6) NON VIENE SEGNALATO IL GRADO	4	10			
Totale	40				
32					
RITIENI CHE IL GRADO ISTOLOGICO POSSA CONDIZIONARE LA SUBCLASSIFICAZIONE TRA T1A E T1B?					
1) SI	18	43,9			
2) NO	17	41,5			
3) NON HANNO RISPOSTO	6	14,6			
Totale	41				
33					
DI FRONTE AL REFERTO PATOLOGICO DI CARCINOMA INCIDENTALI (A1 T1A) COME TI COMPORTI?					
1) BIOPSIO IL TESSUTO RIMASTO	6	15,4			
2) RESECO ULTERIORMENTE LA LOGGIA PROSTATICA	4	10,3			
3) ATTENDO E VALUTO L'ANDAMENTO DEL PSA	14	35,9			
4) 1 + 2	8	20,5			
5) ESEGUO D'EMBLEE' LA TERAPIA DEFINITIVA	7	17,9			
Totale	39				
34					
TI COMPORTI DIVERSAMENTE DI FRONTE AD UN T1A RISPETTO AD UN T1B?					
1) SI					
2) NO					
35					
RITIENI UN PROGRAMMA DI SCREENING:					
1) NECESSARIO	3	7,9			
2) OPPORTUNO	7	18,4			
3) GIUSTIFICABILE	4	10,5			
4) NON GIUSTIFICABILE	23	60,5			
VOTAZIONE NON CORRETTA	1	2,6			
Totale	38				
36					
QUALE SCENARIO DIAGNOSTICO RITIENI PIU' ADATTO AD UN PROGRAMMA DI SCREENING?					
1) PSA	4	10,8			
2) PSA + DRE	26	70,3			
3) PSA + TRUS	1	2,7			
4) DRE + TRUS	0	0			
5) DRE + TRUS + PSA	4	10,8			
VOTAZIONE NON CORRETTA	2	5,4			
Totale	37				