



Leonardo da Vinci. Vitruvian man.

## Cancro della Prostata. Cosa c'è di nuovo?

Andrea Fandella

### L'Impatto della neoplasia Prostatica

Il tumore o carcinoma prostatico è una delle neoplasie dell'uomo più diffuse, costituisce uno dei motivi più frequenti di valutazione Urologica

### L'incidenza

Il cancro della prostata è tra le forme più comuni di neoplasia nel sesso maschile. L'incidenza del carcinoma prostatico, in molti paesi occidentali, è in aumento.

Nei paesi della Comunità Europea il tasso di incidenza è di 55 casi per 100.000 e quella di mortalità di 22,6 decessi per 100.000 individui.

La Svezia è il paese europeo con la prevalenza maggiore con il 2,25 per mille abitanti; la più bassa quella della Polonia con lo 0,8 per mille.

Alta la prevalenza in Italia con il 2,1 per mille che si trova così al terzo posto subito dopo la Germania.

In Italia la neoplasia prostatica si colloca così attualmente al secondo posto tra le cause di morte neoplastica nel sesso maschile dopo il tumore del polmone (dati INT-Aviano). (circa il 7% delle morti per tumore negli uomini).

L'incidenza della neoplasia prostatica in Italia è di circa 17.000 persone (dati riferiti al 2003).

- È la terza causa di morte per cancro negli uomini con 7.000 decessi l'anno (dati Lega Tumori [http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/giornata\\_oncologica/doc/guida.pdf](http://www.governo.it/GovernoInforma/Dossier/giornata_oncologica/doc/guida.pdf))

17.000 nuovi casi all'anno con una mortalità annua di 7000 casi, corrispondente ad una mortalità del 23,2/100.000 abitanti (variabile dal 24,6/100.000 del Nord al 20,6/100.000 del Sud).

Colpevolmente bassa invece, per l'Italia, la percentuale di sopravvivenza per il tumore alla prostata, uno dei tumori più facilmente curabili oggi, con una differenza notevole rispetto ad altri paesi europei avanzati: il 47,4 in Italia contro il 54,5 della Spagna o il 61,4 della Francia e il 71,4 della Svizzera.

E' stato calcolato che il rischio di ammalarsi di neoplasia prostatica entro il 74° anno di vita, sia del 3.9% e quello di morire per questa malattia, del 1.2%. Questo tumore colpisce principalmente gli uomini di oltre 60 anni: circa l'80% dei casi si trova infatti in questa fascia di età.

Negli ultimi 10 anni vi è stata una tendenza all'incremento dell'incidenza di questa malattia e questo dato è legato a diversi fattori di cui, preponderanti, sono l'invecchiamento della popolazione (aumento dell'età media) ed il miglioramento delle tecniche diagnostiche. Bisogna evidenziare come la malattia aumenti in maniera esponenziale con l'aumentare dell'età della popolazione: nel 70% dei reperti autoptici in uomini con più di 90 anni si riscontra almeno un focolaio tumorale.

Dato il fatto che la neoplasia prostatica si sviluppa in un periodo della vita allorquando altre condizioni patologiche (principalmente malattie cardiache e ictus cerebrale) contribuiscono significativamente a essere la causa ultima di morte, ne consegue che il reale numero di soggetti che muore con il tumore della prostata, piuttosto che per le conseguenze della neoplasia, sia sottostimato.

### **L'eziologia**

Le cause del tumore prostatico non sono note. Si ritiene che vi siano numerose potenziali "concause": Il 60% circa dei casi di decesso avviene nel Nord (Italia) forse a causa delle abitudini alimentari e delle condizioni ambientali differenti.

**1)** predisposizione genetica: c'è una maggior incidenza del tumore prostatico negli afroamericani (50% in più) e una minor incidenza negli orientali.

**2)** familiarità: si è visto che in alcune famiglie ci sono due o più casi di neoplasia prostatica, che insorge in età più precoce rispetto alla media (di solito entro i 55 anni)

**3)** influenza degli ormoni sessuali maschili: la prostata è una ghiandola androgeno-dipendente che si sviluppa e viene continuamente stimolata dai livelli plasmatici di testosterone. Negli eunuchi il tumore prostatico non si presenta!

**4)** l'influenza dell'alimentazione: sembra che i grassi di origine animale svolgano un ruolo di accelerazione del tumore prostatico, mentre le diete ricche di fitoestrogeni (soia, frutta e verdura), licopeni (pomodori) acido retinoico e vitamina B riducono il rischio di sviluppare un tumore prostatico.

Di sicuro in questo campo c'è poco, anche se la maggior parte delle ricerche rileva come importante fattore di rischio una dieta ricca di proteine e di grassi animali e come fattori difensivi o preventivi una serie di antiossidanti che si possono rinvenire nei vegetali. Comunque dati definitivi su questo argomento sono in corso di definizione.

Non è mai stata dimostrata invece una correlazione fra la neoplasia prostatica e l'ipertrofia prostatica benigna (IPB), che è una frequentissima alterazione benigna della ghiandola prostatica che interessa pressochè tutti gli individui di sesso maschile dai 50 anni in poi e determina un progressivo aumento volumetrico della ghiandola prostatica che rende più difficile la minzione per una ostruzione meccanica dell'uretra. Inoltre l'**IPB** origina dalla porzione centrale della ghiandola prostatica mentre il 75% dei tumori, i più aggressivi, originano nella porzione periferica

### **I sintomi**

Attualmente la neoplasia prostatica è spesso di riscontro incidentale in pazienti pressochè privi di sintomi. Comunque i sintomi più frequenti, quando presenti, sono i disturbi minzionali: difficoltà a urinare o a iniziare la minzione, mitto ipovalido, minzione frequente.

## La diagnosi

La possibilità di detenzione del carcinoma prostatico si basa su due metodiche :

La visita consiste, oltre che in una valutazione globale dell'individuo come persona e come paziente nella esplorazione rettale. Si valuta l'eventuale presenza di un nodulo duro, di grandezza variabile. Nella maggior parte dei casi che giungono alla nostra attenzione non è presente un quadro palpatorio suggestivo e solo l'elevazione del PSA ci induce ad approfondire il caso clinico con ulteriori accertamenti. Nei casi avanzati, tutta la prostata può essere indurita perchè interessata dal carcinoma.

- 1) L'esplorazione rettale digitale. Tale manovra, che viene effettuata da un Urologo esperto, consiste nella palpazione della superficie prostatica attraverso l'introduzione del dito indice guantato nell'ano del paziente. Il Medico può così ottenere informazioni sulla ghiandola prostatica annotandone la grandezza, il tipo di superficie e la consistenza. Ogni indurimento, nodosità o irregolarità della superficie possono essere sospette di tumore. Anche se tale indagine ha una bassa sensibilità (spesso non si sente nulla in presenza di cancro e molti dei reperti sospetti non sono sinonimo di tumore), essa possiede una buona specificità (un reperto sospetto è meritevole di un approfondimento).
- 2) La misurazione di una sostanza del sangue: l'antigene prostatico specifico o PSA, si tratta di un enzima che ha fisiologicamente il compito di mantenere fluido lo sperma, quindi naturalmente è prodotto dalla ghiandola prostatica e instradato della via spermatica, allorchando la prostata è alterata passa in misura maggiore nel sangue. La diagnosi di tumore prostatico è completamente cambiata nel corso degli ultimi 15 anni, cioè con l'introduzione, fra gli esami di check-up eseguiti periodicamente da molti uomini, del **PSA**, (**Antigene Prostatico Specifico**). Va sottolineato che il **PSA**, ottimo marcatore della attività della ghiandola prostatica, è un marcatore specifico per la prostata ma non specifico per la neoplasia, nel senso che può aumentare anche per cause non neoplastiche come l'ipertrofia prostatica benigna o le prostatiti. E' indubbio che, con l'avvento del **PSA** e con il suo esteso utilizzo, la frequenza con la quale è diagnosticato un carcinoma prostatico è aumentata; di conseguenza appare in costante incremento il numero di tumori prostatici apparentemente localizzati. Attualmente al dosaggio del **PSA** totale possiamo aggiungere il rapporto libero/totale che ne aumenta l'accuratezza diagnostica Il PSA è un enzima che partecipa ai processi fisiologici della ghiandola prostatica e si diffonde nel sangue superando i livelli di normalità allorchando la ghiandola prostatica è alterata. Il problema sta nel fatto che l'incremento dei livelli di PSA sierici è parte del normale processo di invecchiamento, legato allo sviluppo di un'altra patologia della prostata che è l'ipertrofia prostatica benigna, molto più comune del tumore. Così è molto facile avere un referto di PSA alterato dopo una certa età. Inoltre altre patologie prostatiche, specie di tipo infiammatorio, possono incrementare i livelli di PSA. Oggigiorno il concetto di livello normale di PSA nel sangue è in evoluzione.

I 4 ng/ml sono un valore di convenzione, (con gli opportuni distinguo per la popolazione più giovane nella quale molti Studiosi considerano normale un livello sotto i 2.5 ng/ml), perchè è stato dimostrato che con qualsiasi livello di PSA si può diagnosticare il tumore, il valore del PSA è solo uno degli elementi di rischio.

Almeno, un 20% di tumori prostatici si sviluppano con PSA nei valori normali.

Sempre per convenzione e sui grandi numeri i livelli di PSA tra 4 e 10 sono considerati come "zona grigia", cioè una zona dove le sovrapposizioni della componente di PSA dovuta ad altre patologie non permette di stabilire con certezza se vi sia cancro. Molto spesso anche per valori di PSA più alti di 10, non è presente all'interno della ghiandola

prostatica alcuna neoplasia. I Ricercatori hanno perciò cercato di studiare le varie forme molecolari del PSA circolanti nel sangue, per vedere se vi erano differenze correlabili alla presenza del cancro. La più studiata è la misurazione del PSA libero (che circola nel sangue non legato a proteine di trasporto); pare infatti che le cellule tumorali siano meno capaci di produrre questa forma di PSA, così quando il rapporto tra il PSA libero ed il totale sia sotto ad una certa percentuale (15-18%), c'è un ulteriore sospetto di presenza di tumore. Comunque sopra i 10 ng/ml si sarebbe invece di fronte ad un reale pericolo di presenza di tumore e senza prove di "appello" bisognerà approfondire la diagnostica con la biopsia.

### **La Biopsia**

Infatti che vi sia un reperto rettale dubbio o un PSA con valori sospetti (anche sopra i 10 ng/ml) o persino allorquando un soggetto abbia entrambe le condizioni, solo una conferma istologica renderà possibile la diagnosi di cancro alla prostata.

Così i soggetti che presentino una condizione di sospetto, dovranno essere sottoposti ad un prelievo biotico, che di solito si ottiene attraverso la via transrettale utilizzando un ago tranciante guidato ecograficamente. La manovra, ambulatoriale, permetterà di prelevare e far analizzare diversi campioni biotici dalle zone dove statisticamente è più facile si sviluppi la neoplasia. L'Ecografia transrettale: tale esame è aspecifico, non può suggerire la presenza di alterazione ghiandolare (a meno che si tratti di casi avanzati) e quindi indirizzare verso la diagnosi di neoplasia, è comunque di ausilio per la diagnostica biotica, così la guida ecografia permette di dirigere l'ago laddove percentualmente è più probabile esso si sia sviluppato, oltre che naturalmente di ottenere un campione dalle aree ecograficamente alterate.

A Treviso effettuiamo i prelievi per via transrettale, che è il metodo più diffuso in Europa, è possibile anche effettuarli, sempre in maniera ecoguidata, per via perineale. Grazie all'utilizzo di un sistema automatizzato di prelievi (biopty gun) è possibile effettuare i prelievi con bassa dolorabilità. E' attualmente in corso un programma di anestesia locale per i pazienti che devono eseguire un numero di prelievi superiore agli 8-10 standard.

### **Diagnosi precoce**

La possibilità di prevenire il rischio di ammalarsi di cancro della prostata non è stata al momento raggiunta, anche perché, come la maggior parte delle neoplasie, il rischio di ammalarsi è multifattoriale, con dei fattori predisponenti genetici, che si estrinsecano al massimo livello nelle forme ereditarie, e dei fattori acquisiti – ambientali in via di definizione. L'ideale sarebbe approntare un sistema di monitoraggio effettuando un controllo di tutta la popolazione a rischio, esaminando cioè tutti i soggetti di sesso maschile sopra una certa età soglia (applicando il concetto di uno "screening" di popolazione).

Questo iter già applicato ad ampie percentuali della popolazione, in qualche Regione del mondo occidentale, ha permesso di ottenere uno slittamento diagnostico verso forme clinicamente localizzate e quindi potenzialmente "guaribili" e sarebbe auspicabile che questo approccio si potesse adottare maggiormente.

Il condizionale resta d'obbligo perché al momento nessun programma di "screening" del tumore prostatico si è dimostrato capace di ridurre effettivamente la mortalità tumore specifica, anche se uno dei motivi della carenza di dati conclusivi sta nella difficoltà di "reclutare" un adeguato numero (sterminato) di soggetti e di seguirli per un periodo sufficiente di anni (circa 15) prima di poterne trarre le conclusioni per la storia naturale, che è molto lunga, di questa malattia.

Siamo perciò in attesa di risultati incontrovertibili, definitivi, e fino ad oggi è disponibile solo questo dato: negli Stati Uniti, dove l'uso estensivo del PSA è stato introdotto nel 1986, la mortalità per cancro della prostata è diminuita del 17,6%.

Alcune Società scientifiche consigliano per l'uomo di età compresa tra i 50 ed i 70 anni, di eseguire ogni anno una visita urologica ed un dosaggio sierico del PSA (costo di meno di 3 EURO per il SSN). Altre lo sconsigliano. I favorevoli ritengono che la diagnosi precoce così ottenuta possa abbassare la mortalità per questo tumore.

Noi Urologi siamo generalmente tra questi, e consigliamo a tutti coloro che si recano in visita da noi per un qualsivoglia motivo, di sottoporsi all'esplorazione rettale e al dosaggio del PSA se di età superiore ai 50 anni (40-45 anni se è presente familiarità per questo tipo di tumore). Ciò naturalmente non rappresenta uno "screening", perché è rivolto solo a quella parte della popolazione che si rivolge a noi.

E per il rimanente dei "sani" che non vengono visitati?

La maggior parte dei Registri Tumori fa rilevare un'aumentata incidenza del carcinoma prostatico. Da circa venti anni, prima negli USA e Canada, e da circa 10 anni, anche se in forma meno evidente e più lenta, in molti paesi occidentali industrializzati, l'incidenza ha subito un rapido aumento, grossolano, in certi paesi fino a circa 10 volte, per poi diminuire nuovamente fino ad attestarsi su valori di circa 1.5-2 volte rispetto a quella attesa in base al trend storico degli ultimi 30 anni. Il fenomeno è stato spiegato essenzialmente con l'aumentato uso, in questi paesi, del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA), in forma di screening "opportunistico", con conseguente diagnosi anticipata di un numero molto elevato di carcinomi asintomatici e preclinici. La mortalità sembra non essersi invece sostanzialmente modificata. La discrepanza tra l'aumento grossolano dell'incidenza e la sostanziale stabilità della mortalità, che perdura oltre un decennio dopo il picco di incidenza, suggerisce che l'anticipazione diagnostica causa del picco di incidenza sia mediamente di almeno 10 anni. Tenendo conto della aspettativa di vita relativamente limitata in alcune fasce di età oggetto dello screening opportunistico, l'elevata anticipazione diagnostica suggerisce la possibilità che parte dei carcinomi identificati in tal modo sia di fatto "sovradiagnosticata", "latente", dotata cioè di scarsa aggressività e, in assenza di screening, destinata a non manifestarsi clinicamente nella vita. L'esistenza nell'uomo di una elevata prevalenza di carcinomi "latenti" (oltre il 30% in maschi oltre i 50 anni di età) è ben documentata da studi autoptici di popolazione.

La sola dimostrazione di una anticipazione diagnostica, che di per sé stessa comporta un aumento, in parte o del tutto solo apparente (lead time bias) della sopravvivenza dalla diagnosi, non può essere sufficiente a garantire l'efficacia dello screening (riduzione effettiva della mortalità): di questo esistono esempi molteplici nella storia dello screening oncologico (screening del carcinoma polmonare, screening mammografico <50 anni, autopalpazione). In genere, la metodologia più accreditata per la dimostrazione di efficacia di uno screening oncologico è lo studio (trial) prospettico controllato (randomizzato). Studi simili in corso in Europa (ERSPC) e in USA (PLCO), hanno arruolato un ingente numero di soggetti (oltre 200.000) e dovrebbero produrre i primi dati relativi all'impatto dello screening sulla mortalità e sulla qualità della vita non prima del 2008. Fino ad allora, e forse per qualche anno ancora, non sarà possibile definire con certezza se lo screening sia utile o meno.

Lo screening generalizzato che potrebbe condurre alla sovradiagnosi, stimata a seconda della aggressività dello screening dal 50% (1 carcinoma "latente" ogni due carcinoma potenzialmente letali) al 300% (3 carcinoma "latenti" per ogni carcinoma potenzialmente letale), ha come conseguenza un "sovratrattamento", essendo a tutt'oggi impossibile distinguere un carcinoma "latente" da un carcinoma potenzialmente letale.

La sovradiagnosi e il sovratrattamento costituiscono degli effetti negativi rilevanti dello screening, sia per la loro frequenza che per la loro importanza, anche per le implicazioni e i costi psicologici (ansia, tensione, isolamento) e la morbilità psicosociale (possibili disturbi della sessualità, disturbi depressivi).

Altra cosa è, ovviamente, l'uso del PSA in ambito clinico, nell'occasione di una consultazione medica, in quanto in questa circostanza il medico ha gli elementi anamnestici (esito di altri test, precedenti dosaggi del PSA, valutazione di fattori di rischio e familiarità) che gli consentono di valutare l'opportunità del dosaggio del PSA anche in assenza di sintomi di neoplasia, nonché la possibilità di informare il paziente sui pro e sui contro di tale indagine.

Non c'è dubbio poi che il PSA sia di grande utilità per la diagnosi differenziale di quadri che suggeriscano anche un minimo dubbio di neoplasia, in associazione ad altri accertamenti, per aumentare l'accuratezza diagnostica complessiva.

Raccomandazioni conclusive sullo screening \*:

1. Non esiste al momento, in base all'evidenza scientifica, indicazione all'esecuzione dello screening di soggetti asintomatici mediante PSA, sia quale provvedimento sanitario di "popolazione" (invito attivo di residenti selezionati in base all'età), che "spontaneo" (raccomandazione alla popolazione di sottoporsi al dosaggio periodico del PSA).

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

\*Documento finale di consenso elaborato a seguito della Consensus Conference di Firenze (17.5.2003), edito a cura di: Associazione Italiana di Epidemiologia, Associazione Italiana di Medicina Nucleare, Associazione Italiana di Oncologia Medica, Associazione Italiana Medici di Famiglia, Associazione Italiana Urologi Ospedalieri, Centro per lo Studio e la Prevenzione Oncologica - Firenze, Gruppo Italiano per lo Screening del Cervicocarcinoma, Gruppo Uro-oncologico del Nord Est, Società Italiana di Andrologia, Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica, Società Italiana di Chirurgia Oncologica, Società Italiana di Genetica Umana, Società Italiana di Medicina Generale, Società Italiana di Psico-oncologia, Società Italiana di Statistica Medica ed Epidemiologia Clinica, Società Italiana di Urodinamica, Società Italiana di Urologia Oncologica, Società Urologia Nuova

1.

Per quanto riguarda il controllo della popolazione "sana", per circa 4 anni abbiamo attuato, presso il nostro Ospedale un programma di sorveglianza del tumore prostatico nella popolazione dei Donatori di sangue tra i 50 ed i 65 anni di età. I risultati preliminari di questo studio, che è longitudinale (cioè non si è limitato a controllare una tantum la popolazione in esame, ma tale campione è stato seguito nel tempo), ci hanno permesso di scoprire e di trattare adeguatamente un numero di tumori prostatici pari al 3% circa degli studiati. Questa percentuale ci illumina sulla reale incidenza della malattia in soggetti del tutto asintomatici e ci fornisce informazioni preziose sulla strada di un intervento attivo sulla popolazione generale, sulla reale incidenza, sulle ripercussioni dei bisogni diagnostici della popolazione studiata sul sistema sanitario, sul numero delle false diagnosi basate sull'uso del PSA senza valutazione medica.

## **Ma cosa si può fare quando si giunga alla diagnosi di cancro prostatico?**

Da anni siamo giunti alla conclusione che il trattamento ideale non esiste; ogni forma terapeutica è un adattamento di quanto è possibile fare per il soggetto malato, identificato pienamente come individuo e non come malattia.

Pertanto la terapia deve essere adattata certamente allo stadio del tumore riscontrato alla diagnosi, ma anche alle possibili patologie concomitanti, all'età e alle preferenze del paziente allorché sia stato pienamente informato di tutte le opzioni possibili, con un approccio orientato ad una completa qualità di vita.

### **Le possibilità di cura a malattia clinicamente confinata sono:**

Chirurgia: la prostatectomia radicale. Questa prevede l'asportazione completa della ghiandola prostatica con le vescichette seminali, corredata o meno dalla linfadenectomia pelvica. E' l'opzione più frequentemente applicata nei soggetti sotto i 70 anni ed in buone condizioni di salute, ha il vantaggio di estirpare la malattia e, dove la stadiazione clinica sia stata corretta, la sopravvivenza tumore specifica ai 10 anni è superiore al 90%. I dati negativi sono rappresentati dal fatto che si tratta di una procedura invasiva con una morbilità legata principalmente all'atto chirurgico (sanguinamento, formazioni di linfoceli, fenomeni di flebo trombosi) e ad alcuni effetti collaterali che consistono nel deficit erettile (legato al fatto che adiacente alla prostata corrono i nervi ed i vasi per il pene) e in rari casi nel deficit sfinterico con incontinenza urinaria.

La tecnica chirurgica è oggi in evoluzione. La terapia più collaudata, della quale si sa tutto è la prostatectomia retropubica a cielo aperto. Questa attraverso una incisione sottombelico pubica longitudinale di 10 cm circa, consente di dominare i linfonodi pelvici "satelliti" effettuando una linfadenectomia stadiante, e di procedere alla prostatectomia radicale senza aprire il peritoneo. Si può effettuare, ove le condizioni cliniche lo consentano (tumore con certezza intraprostato) la conservazione dei nervi erigendi, consentendo la ripresa della attività sessuale nel 50% dei casi. Purtroppo la stadiazione pre-operatoria non sempre permette sempre di definire con certezza se sia fattibile la conservazione dei fasci nervo vascolari dove decorrono le fibre nervose dell'erezione.

L'altro approccio chirurgico a cielo aperto è costituito dalla prostatectomia radicale per via perineale. In questo caso l'approccio alla prostata è ottenuto con un'incisione tra scroto ed ano. La invasività è minore con una convalescenza più breve, ma gli spazi operatori sono angusti, così l'indicazione per questo approccio è limitata alle prostate di piccolo volume.

Infine alcuni Centri Urologici utilizzano la laparoscopia come metodica di asportazione della ghiandola prostatica, con le vescichette seminali e se indicato dei linfonodi satelliti.

L'approccio laparoscopico può essere transperitoneale (laparoscopico vero e proprio) e retropubico, quest'ultimo attraverso la creazione di uno spazio di lavoro nel piccolo bacino. In entrambi i casi sono necessarie 4 porte di lavoro e l'insufflazione di anidride carbonica a pressione costante per ottenere lo spazio di manovra chirurgica. Il vantaggio della laparoscopia è quello di essere meno invasiva come lunghezza del "taglio", di contro i costi dell'intervento sono maggiori e i tempi di durata dell'intervento sono più dilatati con la laparoscopia. I risultati a breve distanza delle due metodiche sono invece simili, sia per quanto riguarda la continenza e la potenza sessuale, resta ancora da risolvere la problematica dei margini chirurgici, percentualmente più facilmente interessati nella laparoscopia. Affrontando il problema dell'approccio chirurgico per questo tipo di intervento attualmente il rapporto costo-beneficio è a favore della chirurgia a cielo aperto, anche se è possibile che a breve, a fronte di un ulteriore sviluppo tecnologico, il rapporto possa cambiare. Attualmente a Treviso,

l'intervento ha la durata media di 100 minuti, prevede un ricovero in media di 8-9 giorni, il catetere vescicale viene rimosso in VII-VIII giornata post chirurgica.

La radioterapia che offre anch'essa ottime possibilità terapeutiche. La [radioterapia a fasci esterni](#) consente, attraverso radiazioni ad alta energia emesse da un acceleratore lineare, di danneggiare in modo irreversibile le cellule tumorali maligne sino ad ottenerne la necrosi (morte cellulare). In una fase preliminare viene eseguita una simulazione di trattamento: vengono studiati i fasci di irradiazione più idonei ad ottenere dosi adeguate ed omogenee alla ghiandola prostatica, con il maggior rispetto possibile degli organi contigui (retto e vescica). Il trattamento prevede applicazioni giornaliere della durata di 10 minuti, 5 giorni alla settimana per complessive 7-8 settimane consecutive. L'irradiazione degli organi contigui alla prostata determina i più comuni e noti effetti collaterali a breve e a lungo termine a carico dell'apparato genitourinario ed intestinale: precocemente possono verificarsi un aumento della frequenza delle minzioni diurne e notturne (15% di grado severo), bruciore e urgenza minzionale, diarrea e urgenza alla defecazione, sanguinamento rettale (10-15% di grado severo). In genere questi effetti collaterali iniziano a manifestarsi durante il trattamento per poi risolversi, dietro adeguata terapia, entro tre mesi dal termine dello stesso.

A lungo termine si possono riscontrare gravi cistiti da raggi con retrazione della vescica, ritenzione cronica urinaria (3%), incontinenza urinaria (2%), deficit erettile (40-70%), proctiti (6%), sanguinamento rettale persistente (<1%), necrosi delle teste femorali (<1%).

Dal punto di vista tecnico la radioterapia per i tumori prostatici può essere eseguita con diverse modalità: convenzionale, conformazionale 3D, "intensity modulated" (IMRT). Tutti gli studi più recenti dimostrano come il fattore "dose" in radioterapia abbia un ruolo fondamentale nel determinare la probabilità di guarigione del paziente. Le varie tecniche di radioterapia si differenziano proprio per la dose che consentono di rilasciare a livello prostatico e per il risparmio delle strutture contigue.

**Radioterapia convenzionale:** È la tecnica più datata ma è anche l'unica per la quale si disponga di risultati con follow-up a oltre 10 anni dal trattamento. Poiché utilizza campi piuttosto ampi che coinvolgono anche strutture adiacenti alla prostata, non consente di erogare dosi molto elevate alla ghiandola. A 10 aa dal trattamento i dati di sopravvivenza senza progressione biochimica di malattia sono per i tumori localizzati intorno al 50-60% (75% stadio T1, 66% T2, 30% T3)

**Radioterapia conformazionale tridimensionale:** È una tecnica di trattamento che consente, col procedere della terapia, di ridurre progressivamente il volume bersaglio irradiato "conformandolo" alle dimensioni della ghiandola prostatica. Questo permette di raggiungere dosaggi decisamente più elevati rispetto alla RT convenzionale con un maggior risparmio delle strutture adiacenti ed una riduzione degli effetti collaterali (8% di proctiti, tossicità urinaria grave circa 1%). Per contro non esistono dati relativi a pazienti trattati da più di 5 anni.

**Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT):** È la tecnica più recente: dovrebbe consentire, con l'utilizzo di software dedicati e di particolari accessori, di risparmiare maggiormente i tessuti sani adiacenti alla prostata, permettendo al contempo di irradiare quest'ultima con dosi molto elevate. I risultati preliminari sono molto interessanti, anche se l'esecuzione del trattamento risulta decisamente più complessa e presenta quindi potenziali margini di errore superiori rispetto alle precedenti tecniche.



Trattandosi di una metodica di recentissima introduzione il follow-up e' ancora piu' breve rispetto alla conformazionale 3D

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

I "semi" vengono posizionati nella prostata mediante aghi infissi per via transperineale (la regione fra scroto e ano). La sonda ecografica e gli aghi vengono estratti al termine della procedura.

Ciascun "seme" rilascia continuamente una piccola quantita' di energia radiante ad una limitata porzione di tessuto prostatico: questo consente di trattare il tumore con una dose di radiazione estremamente elevata senza danneggiare le strutture adiacenti. Dopo alcune settimane i "semi" avranno rilasciato la maggior parte della loro energia (tempo effettivo di trattamento) e resteranno per sempre nella prostata in forma non piu' attiva senza essere percepiti dal paziente. La brachiterapia che andrebbe riservata a tumori intraprostatici in prostate di piccole dimensioni è al momento da considerarsi solo promettente e per darne un giudizio definitivo, bisognerà attendere il risultato di studi controllati.

### **Altre opzioni terapeutiche**

Negli ultimi anni, la ricerca medico-tecnologica si è rivolta a identificare opzioni terapeutiche alternative alla chirurgia e alla radioterapia, laddove queste non siano proponibili o vengano rifiutate dal paziente, offrendo nel contempo una minore morbilità associata, a fronte a risultati tuttora non consolidati, non riproducibili e carenti di follow-up a lungo termine.

In letteratura è stata riproposta una vecchia tecnica, la crioterapia, resa, secondo i fautori, più sicura ed efficace dai progressi tecnologici, dall'altro sono state sperimentate nuove metodiche, la più utilizzata in Italia è la High Intensity Focused Ultrasounds (HIFU).

Presentate come scarsamente invasive sono proponibili, secondo noi solo nell'ambito di studi clinici approvati da un comitato etico, in pazienti comunque selezionati:

- soggetti che rifiutano le terapie convenzionali
- pazienti con età superiore a 70-72 anni
- pazienti con elevato rischio chirurgico

I **vantaggi** indicati dalla letteratura sono:

- perdite ematiche assenti o non significative
- trattamento ambulatoriale o con brevissima degenza
- anestesia locale o periferica ( raramente generale)
- ripetibilità in caso di fallimento
- possibilità di terapia chirurgica o radioterapica in caso di fallimento
- costi concorrenziali.

## **Svantaggi o limiti:**

- tecniche sperimentali
- limitati studi clinici
- limitati follow-up
- studi clinici retrospettivi; assenza di gruppi di controllo o di confronto; mancanza di studi clinici randomizzati
- elevata morbilità per complicanze sia precoci che tardive.

## **Crioterapia**

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

La crioterapia prostatica, è stata associata ad una significativa morbilità, per l'elevato rischio di danno da congelamento della parete rettale, dell'uretra, del collo vescicale e dello sfintere uretrale esterno, con conseguenti fistole retto-uretrali, incontinenza o ritenzione urinaria. L'introduzione di sonde transperineali sotto controllo ecografico transrettale, più recentemente associata al controllo della temperatura periprostatica mediante termocoppie interstiziali e l'uso di dispositivi per il riscaldamento uretrale, ha notevolmente ridotto la morbilità complessiva e, prevalentemente, quella dovuta alle lesioni maggiori. L'incidenza delle fistole retto-uretrali varia dallo 0% al 6%. E' riportata una percentuale più elevata nei pazienti trattati per recidiva dopo radioterapia (10%) fino ad un rischio 26 volte maggiore.

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

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

## **Risultati**

I risultati a lungo termine sono carenti, il ruolo della crioterapia nel trattamento del carcinoma prostatico deve essere ancora dimostrato con chiarezza.

## **High Intensity Focused Ultrasound (HIFU)**

Lo scopo dell'HIFU è di riscaldare i tessuti a temperature superiori a 65°C distruggendoli mediante una necrosi coagulativa. Con un fascio estremamente focalizzato, attraverso una lente acustica, l'intensità degli ultrasuoni diventa elevata nell'area focale e decresce rapidamente tra il fuoco e la faccia anteriore del trasduttore. Così il fascio ultrasonico è capace di indurre un netto incremento della temperatura (60-100 °C) nel tessuto compreso nell'area focale, in pochi secondi.

Temperature superiori a 45°C inducono necrosi coagulativa tissutale. L'ipertermia può essere indotta da ultrasuoni ad alta energia, microonde, laser; contrariamente alle altre modalità, gli ultrasuoni non richiedono contatto con il tessuto da trattare.

Il trattamento con HIFU impiega trasduttori ultrasonici ad alta frequenza capaci di produrre, nel punto focale, una energia 104 volte superiore a quella degli ultrasuoni diagnostici. La distruzione tissutale è determinata da due distinti effetti fisici dipendenti dalla intensità acustica:

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

E' indispensabile l'immobilità assoluta. Previa dilatazione dello sfintere anale viene introdotta la sonda ecografia accoppiata al trasduttore di ultrasuoni, così che sia possibile pianificare il trattamento e seguirlo nel suo svolgimento. Punto d'inizio è l'apice prostatico e la prostata viene suddivisa in strati di 16 mm di spessore; l'area d'impiego può essere monolaterale, interessante un solo lobo o bilaterale, coinvolgente entrambi i lobi

Nell'immediato periodo post-HIFU, la prostata ha un incremento di volume del 30%, causando conseguentemente disturbi urinari di tipo ostruttivo, ovviati con l'applicazione di una cistostomia sovrapubica oppure mediante catetere transuretrale mantenuto per 5 giorni. Dopo 30 giorni il volume prostatico ritorna alle dimensioni iniziali e dopo 3 mesi può diminuire di oltre il 50%.

### **Vantaggi**

Assenza di perdite ematiche, bassa morbidità, possibilità di ripetere il trattamento senza danno alle strutture contigue, ospedalizzazione molto breve, 1-2-giorni.

### **Svantaggi**

Circa il 17% delle biopsie di controllo risulta positivo per carcinoma della prostata. La massima distanza del fuoco è di 25 mm, pertanto la maggiore limitazione è legata alle dimensioni del tumore ed in particolare della prostata, il cui diametro antero-posteriore non deve superare i 25 mm così da poter trattare l'intero spessore della prostata. Sono allo studio apparecchiature che permetteranno una penetrazione di 30 mm.

### **Complicanze**

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

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

### **Risultati**

Nei pazienti con stadio iniziale, neoplasia T1-T2, la risposta è completa con biopsie negative nell'86% dei casi, con valori di PSA medi <0,5 ng/ml, stabili, nel 70% dei pazienti e una sopravvivenza libera da malattia nel 77,5% a 60 mesi.

### **Cosa si può fare se la malattia è già diffusa?**

In caso invece sia diagnosticata una malattia già sviluppatasi al di fuori della ghiandola prostatica (colpiti principalmente i linfonodi e l'apparato scheletrico), un trattamento attivo

si rende indispensabile, anche se, in passato, alcuni Studiosi hanno suggerito di attendere ed iniziare la terapia al momento della comparsa di sintomi algici.

Di solito la prima terapia somministrata sarà a base ormonale. Infatti circa 60 anni or sono è stato dimostrato in maniera incontrovertibile grazie agli studi del premio Nobel Higgins, come il cancro della prostata sia dipendente dal testosterone per il suo sviluppo e la sua progressione. Da allora la terapia medica è basata sulla abolizione del testosterone circolante (castrazione farmacologica) e sulla somministrazione di anti-androgeni (molecole che bloccano l'azione del testosterone a livello recettoriale). Questa terapia di solito è ben tollerata; l'unico effetto collaterale iniziale è rappresentato da vampate di calore con sudorazione seguite da riduzione della libido e della potenza sessuale causate dalla carenza dell'ormone; a lungo termine si può manifestare invece una riduzione del trofismo muscolare e perdita del tessuto osseo (osteoporosi). In ogni modo questa terapia è quella di prima scelta e per moltissimi pazienti rimane efficace per anni.

Nei casi di ripresa della malattia nonostante la terapia ormonale, e qui ritorna in aiuto per una diagnostica precoce il PSA che ricomincia a salire prima della comparsa di una sintomatologia algica (si presenta molto elevato alla diagnosi di cancro extraprostatico e scende dopo l'inizio dell'ormono terapia), sono possibili altre opzioni terapeutiche.

Purtroppo le terapie di 2° e di maggior livello (ulteriori manipolazioni ormonali e chemioterapia) sono meno ben sopportate e ancor oggi non sempre sono efficaci sul lungo periodo. Così, a fronte di un eccesso di effetti collaterali con esito terapeutico incerto, si tende a privilegiare la qualità di vita. Infatti quando la malattia è molto avanzata, analogamente a quanto accade in molte altre forme tumorali, il sintomo principale diventa il dolore. Trovano quindi ampio spazio terapie mirate sui segmenti ossei interessati al rimaneggiamento metastatico (radioterapia) o la somministrazione di radiofarmaci, che essendo analoghi per comportamento chimico allo ione calcio, vanno a legarsi alle aree di rimaneggiamento osseo veicolando nell'area di metastasi la radioattività terapeutica. Anche queste terapie spesso non permettono risultati definitivi e allora rimane purtroppo solo il ricorso alla terapia antalgica.

Comunque un corretto supporto integrato permette ai pazienti affetti da malattia metastatica ormono resistente, una esistenza piena e ricca almeno fino al sopraggiungere dei fenomeni legati alla cachessia neoplastica.

Questo il quadro ancora oggi presente: una malattia, il cancro della prostata, che anche se meno esplosiva e rapidamente dilaniante di altre neoplasie, dato il lungo decorso subclinico e clinico, non appena si sviluppa al di fuori della ghiandola prostatica, è destinata nella maggioranza dei casi, a condizionare pesantemente la vita dei soggetti, attraverso vari stadi di sviluppo e in moltissimi casi a condurre all'exitus. Da ciò, si ritorna a sottolineare l'importanza di una diagnostica precoce.

Infatti anche quei casi ove il tumore si ripresenta a distanza di tempo dopo la terapia "radicale" (perché la neoplasia si era già diffusa al momento del trattamento per la presenza di micrometastasi non visualizzabili con alcuna metodica) avranno un decorso più lento, per la minore massa neoplastica residua e sarà possibile un trattamento di arginamento o di "blocco" del cancro più efficace.

### **E per il futuro?**

Siamo di fronte ad un fermento di novità terapeutiche realmente efficaci anche per il trattamento di questa neoplasia. Ed è nostro fermo convincimento che nel prossimo futuro si riuscirà a bloccare questo tumore, non si morirà più di questa neoplasia e non ci saranno più le cosiddette forme refrattarie.

Onestamente si pensa che per applicare efficacemente la terapia genica, dovremo aspettare ancora diversi anni, data la notevole complessità dei meccanismi genici coinvolti nella genesi e nello sviluppo di questo tumore, ma altre terapie molto più concrete sono già disponibili o alle porte.

Per prima, già disponibile, l'utilizzo dei difosfonati: questa famiglia di farmaci utilizzati nell'osteoporosi, possiede molecole che somministrate ai soggetti affetti da carcinoma prostatico, inibiscono o ritardano lo sviluppo delle metastasi ossee, riducendo la progressione della malattia.

E' imminente l'utilizzo clinico degli inibitori dell'angiogenesi: questa categoria di farmaci toglierebbe il nutrimento sanguigno alle cellule tumorali così da bloccarle o almeno rallentarne lo sviluppo.

Un'altra categoria di farmaci sulla quale facciamo molto affidamento per lottare contro il cancro della prostata, è rappresentata dagli inibitori diretti e indiretti dei fattori di crescita tumorale (growth factors). Anche per questi agenti, i lavori relativi alle prime fasi cliniche sono molto indicativi di reale efficacia. Così le nostre armi saranno ampliate e verosimilmente questa neoplasia sarà sconfitta.

Ancora molto è da fare ma, ripetiamo, già oggi si può ottenere molto nella lotta contro questo tumore: la diagnostica precoce permette un approccio terapeutico più efficace, privilegiando la completa sopravvivenza che si ottiene quando la speranza di vita del soggetto non viene intaccata dalla malattia.

Ma in tutti gli stadi della malattia bisogna poter offrire un trattamento che rispecchi il principio della salvaguardia della dignità e del rispetto dell'individuo malato, con un occhio puntato su un immediato futuro quando potremo offrire una sopravvivenza piena anche agli ammalati con cancro della prostata metastatico.

Lecture consigliate per approfondire:

Kozlowski, J. M. and Grayhack, J. T.: Carcinoma of the prostate. In: Adult and Pediatric Urology, 2nd ed. Edited by J. Y. Gillenwater, J. T. Grayhack, S. S. Howards and J. W. Duckett. St. Louis: Mosby Year Book, chapt. 34, 1991, pp. 1277-1394.

Horninger W; Bartsch G; Snow PB; Brandt JM; Partin AW - The problem of cut off levels in a screened population: appropriateness of informing screenees about their risk of having prostate carcinoma. - Cancer 2001 Apr 15;91(8 Suppl): p1667-72

Wilt TJ; Paul J; Murdoch M; Nelson D; Nugent S; Rubins HB  
Educating men about prostate cancer screening. A randomized trial of a mailed pamphlet.  
Eff Clin Pract 2001 May-Jun;4(3): p112-20

Alexander FE: Prostate cancer screening. Microsc Res Tech 2000 Dec 1;51(5): p419-22

Brawer MK Screening for prostate cancer. Semin Surg Oncol 2000 Jan-Feb;18(1): p29-36

Horninger W; Reissigl A; Rogatsch H; Volgger H; Studen M; Klocker H; Bartsch G  
Prostate cancer screening in the Tyrol, Austria: experience and results.  
Eur J Cancer 2000 Jun;36(10): p1322-35

Reissigl A; Bartsch G  
Prostate-specific antigen as a screening test. The Austrian experience.  
Urol Clin North Am 1997 May;24(2): p315-21

Anonymous: Review of current data impacting early detection guidelines for prostate cancer. Proceedings of an American Cancer Society workshop. Phoenix, Arizona, March 10-11, 1997. Cancer 80: 1808-1881, 1997.

Mettlin C, Jones G, Averette H, et al: Defining and updating the American Cancer Society guidelines for the cancer-related checkup: prostate and endometrial cancers (see comments). CA Cancer J Clin 43: 42-46, 1993.

von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, et al: American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. Cancer 80:1805-1807, 1997.

Brawley OW: Prostate carcinoma incidence and patient mortality: the effects of screening and early detection. Cancer 80: 1857-1863, 1997.

Gann PH: Interpreting recent trends in prostate cancer incidence and mortality (editorial comment). Epidemiology 8: 117-120, 1997.

Lancet: The prostate question, unanswered still. Lancet 349: 443, 1997.

Jacobsen SJ, Katusic SK, Bergstralh EJ, et al: Incidence of prostate cancer diagnosis in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing (see comments). J Am Med Assoc 274: 1445-1449, 1995.

Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, et al: Temporal trends in rates of prostate cancer: declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. J Urol 158: 1427-1430, 1997.

Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, et al: The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. J Am Med Assoc 273: 548-552, 1995.

Mettlin, C. J. and Murphy, G. P.: Why is the prostate cancer death rate declining in the United States? Cancer, 82: 249, 1998.

Bolla, M., Gonzalez, D., Warde, P., Dubois, J. B., Mirimanoff, R. O., Storme, G., Bernier, J., Kuten, A., Sternberg, C., Gil, T., Collette, L. and Pierart, M.: Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated by radiotherapy and goserelin. New Engl. J. Med., 337: 295, 1997.

The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group: Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council trial. Brit. J. Urol., 79: 235, 1997.

Labrie F, Candas B, Dupont A, Cusan L, Gomez JL, Suburu RE, Diamond P, Levesque J, Belanger A: Screening decreases prostate cancer death: first analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999 Feb 1;38(2):83-91.

Deniaud-Alexandre E, Mounier N, Pontvert D, Cosset JM. Le cancer de la prostate localisé ou métastatique: revue de nouvelles modalités de prise en charge. *Bull Cancer*;1: 40-50,1988.

Janjan NA, Payne R, Gillis T, Podoloff D, Libshitz HI, Lenzi R, Theriault R, Martin C, Yasko A. Presenting symptoms in patients referred to a multidisciplinary clinic for bone metastases. *Pain Symptom Manage*; 16 (3): 171-178, 1998.

Diener KM. Biphosphonates for controlling pain from metastatic bone disease. *Am J Health Syst Pharm*; 15; 53 (16): 1917-1927. Review, 1996.

Tubiana-Hulin M. Medical treatment of bone metastases. *Bull Cancer Radiother*; 83 (4): 299-304, 1996.

Janjan NA. Radiation for Bone Metastases. *Cancer supplement* October 15; 80;8:1628-1645, 1997.

Blake GM, Zivanovic MA, Blanquiere RM, Fine DR, McEwan AJ, Ackery DM. Strontium-89 Therapy: measurement of adsorbed dose to skeletal metastases. *J Nucl Med*; 29: 549-557, 1988.

Piffanelli A, Dafermou A, Giganti M, Viaggi S, Pizzocaro C, Bestagno M. Terapia palliativa con radionuclidi delle metastasi ossee dolorose: risultati di uno studio osservazionale multicentrico (1996-1998). *Notiziario di Medicina Nucleare*; anno XI, 3: 13-18, 1999.

Fleming, C., Wasson, J. H., Albertsen, P. C., Barry, M. J. and Wennberg, J.E.: A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *Prostate Patient Outcomes Research Team. JAMA*, 1993; 269: 2650.

Frohmler HGW, Theiss M, Manseck A, and Wirth MP: Survival and quality of life of patients with stage D1 (T13, pN1-2, M0) prostate cancer. Radical prostatectomy plus androgen deprivation versus androgen deprivation alone. *Eur Urol* , 1995: 27: 202-206.

Cadeddu J.A., Partin.W, Epstein J.I., and Walsh P.C.: Stage D1 (T1-3, N1-3, M0) prostate cancer : a case-controlled comparison of conservative treatment versus radical prostatectomy. *Urology* 1997: Aug;50(2):251-510.

Shibata A, Whittemore AS. *Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom.* *JNCI* 2001;93:1109-1110.

Ciatto S, Zappa M, Bonardi R, Gervasi G. *Prostate cancer screening: the problem of overdiagnosis and lessons to be learned from breast cancer screening.* *Eur J Cancer* 2000;36:1347-1350.

Holund B. *Latent prostatic cancer in a consecutive autopsy series.* *Scand J Urol Nephrol* 1980;14:29-43.

de Koning HJ, Auvinen A, Berenger-Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, Gohagan JK, Hakama M, Hugosson J, Kranse R, Nelen V, Prorok P, Schroeder F. *Large scale randomized prostate cancer screening trials: program performances in the european randomized screening for prostate cancer trial and the prostate, lung, colorectal and ovary cancer trial.* *Int J Cancer* 2002;97:237-244

Bartsch G, Horniger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D et al. *Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria.* *Urology* 2002;58:417-424

Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. *Screening Decreases Prostate Cancer Death: First Analysis of the 1988 Quebec Prospective Randomized Controlled Trial* *The Prostate* 38:83-91, 1999.

Lu-Yao G, Albertsen PC, Stanford JL, Stukel TA, Walker-Crkery ES, Barry MJ. *Natural experiment examining impact of aggressive screening and treatment on prostate cancer mortality in two fixed cohorts from Seattle area and Connecticut.* *BMJ* 2002;325:740

Zappa M, Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A. *Overdiagnosis of prostate carcinoma by screening: an estimate based on the results of the Florence Screening Pilot Study.* *Ann Oncol* 1998;9:1297-1300.

Ciatto S. *Screening for prostate cancer by PSA determination: a time for caution.* Int J Biol Markers 15:285-287,2000

Holmberg L, Bill-Axelsson A, Helgesen F et al. *A randomised trial comparing radical prostatectomy with watchful waiting in early prostate cancer.* N Engl J Med 2002;347:781-789

Ciatto S, Bonardi R, Mazzotta A, Zappa M. *Diagnosi precoce del carcinoma prostatico. In: Raccomandazioni per gli screening in oncologia.* Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, Roma, 1996. p.109-118.

*Consenso sugli screening in oncologia: indirizzo per la ricerca e raccomandazioni al servizio Sanitario Nazionale.* Consiglio Nazionale delle Ricerche – Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro. Roma, 1996, pp.123-127.

*Linee Guida per il Carcinoma Prostatico : 1.Diagnosi,Stadiazione e Follow Up - AURO (Associazione Urologi Italiani).* 1998, pp. 88-93.

Denis LJ, Murphy GP, Schroeder F. *Report of the consensus workshop on screening and global strategy for prostate cancer.* Cancer 1995;75:1187-1207

[U.S. Preventive Services Task Force.](#) *Screening for prostate cancer: recommendations and rationale.* Ann Intern Med 2002;137:915-916.

Advisory Committee on Cancer Prevention. Position paper. *Recommendations on cancer screening in European Union.* Eur J Cancer 2000;36:1473-1478.

Cooper GS, Yuan Z, Jethva RN, Rimm AA. *Determination of county-level prostate carcinoma incidence and detection rates with Medicare claims data.* Cancer 2001;92:102-109.

Melia J and Moss S. *Survey of the rate of Psa testing in general practice.* British J Cancer 2001;85:656-6657.