

**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI  
FEDERICO II**



**SCUOLA DI MEDICINA E  
CHIRURGIA**

**Dottorato di Ricerca in Scienze Chirurgiche e Tecnologie  
Diagnostico-Terapeutiche Avanzate**

Dipartimento di Scienze Biomediche Avanzate

TESI DI DOTTORATO

**Prostatectomia Radicale Laparoscopica  
dopo chirurgia prostatica: outcomes  
oncologici e funzionali a 5 anni.**

**Relatore**  
**Ch.mo Prof. V. Mirone**

**Candidato**  
**Dott. Francesco Bottone**

ANNO ACCADEMICO 2015/2016

# INDICE

<b>1. INTRODUZIONE</b>	pag. 3
<b>1.1. Carcinoma della prostata</b>	pag. 3
<i>1.1.1 Epidemiologia e basi molecolari della malattia</i>	pag. 3
<i>1.1.2 Aspetti clinici</i>	pag. 14
<i>1.1.3 Staging e grading</i>	pag. 20
<b>1.2. Cenni di anatomia della prostata</b>	pag. 25
<b>1.3. La prostatectomia radicale</b>	pag. 32
<b>1.4. Cenni di trattamento chirurgico dell'IPB</b>	pag. 36
<b>2. OBIETTIVI DELLO STUDIO</b>	pag. 40
<b>3. MATERIALI E METODI</b>	pag. 41
<b>3.1 Disegno dello studio</b>	pag. 41
<b>3.2 Casistica chirurgica</b>	pag. 42
<b>3.3 Follow-up</b>	pag. 43
<b>4. RISULTATI</b>	pag. 45
<b>5. DISCUSSIONE</b>	pag. 50
<b>6. CONCLUSIONI</b>	pag. 55
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b>	pag. 56

## **1.INTRODUZIONE**

### **1.1. Carcinoma della prostata**

#### *1.1.1. Epidemiologia e basi molecolari della malattia*

L'adenocarcinoma della prostata è definito come una neoplasia maligna infiltrante composta da cellule secretorie. Circa il 99% dei carcinomi prostatici è rappresentato dalla forma classica, acinare. Tale neoplasia rappresenta il tumore più frequente in Italia, con circa 35200 nuovi casi all'anno nel 2014, pari al 20% di tutte le neoplasie diagnosticate dopo i 50 anni. E' inoltre la terza causa di morte per cancro in pazienti di età superiore ai 70 anni: nel 2013 si sono registrati circa 8000 decessi per cancro della prostata.

I tassi di incidenza e di mortalità aumentano esponenzialmente con il crescere dell'età come per nessun altro tumore maligno. L'età in effetti rappresenta il principale fattore di rischio riconosciuto.

A causa dell'introduzione prima della resezione prostatica trans-uretrale, poi del test dell'antigene prostatico specifico (PSA), si è assistito ad un aumento straordinario delle diagnosi. E' per questo che la distribuzione geografica di questa neoplasia non risponde più al reale rischio delle popolazioni di sviluppare naturalmente la malattia, essendo largamente influenzata dalla diffusione nelle diverse aree delle relativamente nuove metodiche di diagnosi.

Questo fenomeno ha quindi decisamente complicato anche l'interpretazione degli studi epidemiologici analitici che ricercano l'effetto di possibili fattori di rischio. A livello mondiale, il Nord America presenta un tasso di incidenza standardizzato di 119,9 per 100.000 abitanti. Esso risulta triplo rispetto all'Italia

ed all'Europa, in gran parte a causa del più intenso e più precoce utilizzo della misurazione del PSA.

L'incidenza bassissima registrata in Asia (appena 5 casi per 100.000 abitanti) suggerisce che potrebbero esistere altri fattori in grado di diversificare il rischio come le esposizioni ambientali o dietetiche. A tal proposito, è stato dimostrato che l'incidenza del carcinoma prostatico aumenta vistosamente nei migranti giapponesi di seconda generazione in Nord America.

E' stato dimostrato, tuttavia, che esistono determinanti genetici, distribuiti nelle diverse etnie quali polimorfismi di geni implicati nel metabolismo ormonale o nella via di trasmissione del segnale a livello cellulare.

Per quanto riguarda la mortalità, la situazione è molto differente: i continenti in via di sviluppo, caratterizzati da tassi di incidenza bassi, hanno tassi di mortalità elevati.

L'Africa è però il continente che preoccupa maggiormente. I tassi di mortalità, infatti, sono molto vicini a quelli di incidenza.

In Europa, anche a causa degli artefatti derivanti dal dosaggio del PSA e dalla resezione trans-uretrale, esiste un ampio gradiente di incidenza tra paesi del Nord, ove i tassi sono più elevati, seguiti da quelli del Centro-Ovest e infine da quelli del Sud.

La Finlandia è al primo posto per incidenza con 90.9 casi per 100.000 abitanti. I paesi del Sud Europa e quelli dell'Est presentano l'incidenza più bassa.

Tali differenze sono probabilmente da attribuire sia ad una diversa prevalenza dei fattori di rischio sia ad una tardiva e meno intensa utilizzazione dei metodi di diagnosi precoce nei paesi del Sud e dell'Est.

Per quanto concerne la mortalità, la variabilità dei tassi è molto meno evidente rispetto all'incidenza. I paesi Scandinavi mantengono comunque le prime posizioni, ma sono meno omogenei i dati di ciascuna macro-area; ad esempio Finlandia e Germania a fronte di una incidenza elevatissima presentano una mortalità più vicina a paesi con incidenza medio - bassa; al contrario Portogallo e Slovenia a fronte di una incidenza bassa presentano una mortalità alta, simile a quella di paesi a maggior rischio come Scandinavia e Paesi del Centro-Ovest. In Italia, tra le regioni settentrionali della penisola si registrano tassi d'incidenza ben superiori alla media Europea (109,4 casi per anno tra i residenti del Nord-Italia).

Al sud, invece, si riscontrano i tassi più bassi della distribuzione, al di sotto dei 60,7 casi su 100.000 abitanti. A differenza dell'incidenza, la mortalità appare simile tra le varie regioni italiane del Nord e del Sud. È probabile che differenze regionali nel ricorso al PSA possano spiegare l'eterogeneità dell'incidenza osservata, a fronte di una mortalità uniforme.

Attualmente, non sono ancora note le cause che conducono allo sviluppo ed alla successiva progressione del clone neoplastico. Tuttavia un numero considerevole di evidenze suggerisce un ruolo importante sia della componente genetica che di quella ambientale. *L' influenza dei geni e dei fattori familiari* è suggerita dall'aumento dell'incidenza del carcinoma prostatico nei parenti di primo grado di pazienti affetti, come dimostrato già a partire dalla metà del secolo scorso. Per di più, la concordanza nella manifestazione della patologia è maggiore nei gemelli monozigoti rispetto ai dizigoti, suggerendo la presenza di una componente genetica.

Recentemente, una metanalisi ha mostrato come il rischio relativo di sviluppare un carcinoma prostatico aumenti linearmente col numero di parenti

affetti e inversamente al grado di parentela e all'età di prima diagnosi nei parenti affetti. Sulla base della distribuzione familiare il carcinoma della prostata può essere distinto in sporadico, familiare ed ereditario.

Il carcinoma della prostata *sporadico* insorge in soggetti con anamnesi familiare negativa per tale neoplasia. La forma *familiare* è definita dall'insorgenza di un tumore della prostata in un paziente con più di un familiare affetto. La forma *ereditaria* definisce un particolare sotto tipo di carcinoma prostatico familiare, caratterizzato dallo sviluppo di una neoplasia in un soggetto con più di 3 familiari affetti, dalla ricorrenza del tumore in 3 generazioni successive o dalla presenza di due parenti con neoplasia insorta prima dei 55 anni.

Sebbene la maggior parte dei carcinomi prostatici abbia una genesi poligenica, l'esistenza del carcinoma prostatico ereditario propriamente detto è suggerita da alcune osservazioni epidemiologiche: (1) parenti di pazienti affetti da tumore in età inferiore ai 55 anni hanno un rischio maggiore di sviluppare il carcinoma prostatico rispetto ai parenti di pazienti colpiti in età più avanzata; (2) è stata riscontrata un'aggregazione in famiglie con esordio precoce della malattia; (3) il numero dei pazienti affetti e l'età dell'esordio sono i fattori più importanti nel determinare il rischio per gli altri componenti della famiglia. Le forme sporadiche rappresentano il 85% di tutti i carcinomi prostatici, mentre le forme familiari o ereditarie ammontano al 15% del totale. Tuttavia, il 43% dei tumori insorti prima dei 55 anni sono di tipo ereditario.

Alcuni studi hanno individuato una co – aggregazione familiare del carcinoma della prostata e della mammella. I due principali geni di suscettibilità per lo sviluppo del carcinoma mammario, *BRCA 1* (17q21) e *BRCA 2* (13q12), sono stati studiati anche nel carcinoma prostatico. Individui portatori di specifiche

mutazioni di *BRCA 1* hanno un rischio doppio di sviluppare un carcinoma prostatico rispetto ai non portatori. Le mutazioni di *BRCA 2* conferiscono un rischio stimato da 5 a 7 volte superiore e potrebbero avere un ruolo importante nell'esordio della malattia.

A causa della rarità di tali mutazioni, tuttavia, il loro contributo all'incidenza del carcinoma della prostata sembra modesto. Sono stati individuati alcuni geni di suscettibilità al carcinoma prostatico come *HPC – 1* (Hereditary Prostate Cancer, regione 1q23-25), *ELAC2* (regione *HPC2*, 17p) e *MSR1*(8p22-23).

Di recente, studi di genome-wide association hanno individuato alcuni polimorfismi a singolo nucleotide (Single Nucleotide Polymorphism, SNPs) associati al rischio di insorgenza del carcinoma prostatico. Gli SNPs attualmente individuati sono localizzati nelle regioni 8q24 e 17q, ma anche sui cromosomi 3, 6, 7, 10, 11, 19 e sul cromosoma X. L'associazione di più SNPs conferisce un rischio maggiore rispetto a quello derivante dalla somma dei rischi associati a SNPs singolarmente considerati. Lo studio di 15 varianti di suscettibilità rende ragione solo del 16% del rischio familiare connesso all'insorgenza del carcinoma della prostata. Tra tutti i geni di suscettibilità studiati, *HPC – 1* è il più conosciuto.

Tale gene è stato mappato sulla regione che codifica per l' RNasiL, un enzima ad attività antivirale e proapoptica. L' RNasiL fa parte del sistema dell'immunità innata e viene attivata dal riconoscimento di PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern). Lo scopo dell'attivazione è la degradazione di RNA virale o cellulare in modo da bloccare infezioni virali.

Dopo la secrezione di Interferone viene attivata la 2-5A sintetasi che a sua volta consente il passaggio della RNasiL dalla forma inattiva alla forma attiva. L'RNasiL attivata degrada l'RNA, interferisce con la sintesi proteica e causa

apoptosi. Numerose varianti *missense* del gene dell' RNasiL sono state identificate in famiglie i cui membri presentavano carcinoma della prostata ereditario. Tra queste, l'SNP R462Q, derivante dalla sostituzione di un'arginina con una glutammina, procura un rischio maggiore di sviluppare un carcinoma prostatico.

Altri geni di suscettibilità codificano per proteine dalle funzioni diverse ed eterogenee. Alcuni geni, infatti, sono tradotti in mediatori dell'infiammazione (*MIC1*, *MSR1*), altri in enzimi antiossidanti (*MSR1*, *PONI*) altri ancora in proteine di riparazione del DNA (*OGG*, *CHEK2*, *BRCA2*) e, infine, un gruppo di geni codifica per proteine implicate nell'apoptosi (*RNasiL*). Il ruolo dei meccanismi dell' *infiammazione* in relazione all'insorgenza del carcinoma prostatico è stato ipotizzato sulla base delle informazioni già disponibili per altri tumori. Esistono evidenze di un'origine infettiva alla base dell'insorgenza dell'adenocarcinoma prostatico.

Due metanalisi basate su 34 studi caso-controllo hanno mostrato un rischio relativo significativamente più elevato in pazienti con anamnesi positiva per infezioni sessualmente trasmesse e prostatite, pari rispettivamente a 1.4 e 1.57. Altri studi hanno dimostrato un'associazione tra carcinoma della prostata e presenza di anticorpi anti *Treponema Pallidum*, Human Papilloma Virus (HPV) e Human Herpes Virus – 8 (HHV – 8). Agenti infettivi come HPV, Herpes Simplex Virus – 2 (HSV – 2), Cytomegalovirus e HHV – 8 sono stati riscontrati in campioni di tessuto prostatico.

Tuttavia, studi più recenti hanno dato esiti contrastanti. Infiltrati infiammatori e una lesione istologica denominata “Atrofia Proliferativa Infiammatoria” (Proliferative Inflammatory Atrophy, PIA) sono spesso presenti nel contesto di campioni istologici prostatici. Il termine PIA descrive un spettro di lesioni che



comprende atrofia, basso indice apoptotico ed elevato indice mitotico nel contesto di un infiltrato infiammatorio.

Linfociti e macrofagi possono essere individuati nel contesto dello stroma prostatico, laddove macrofagi e neutrofili sono spesso osservati a livello del lume ghiandolare. I macrofagi presenti all'interno di aree di PIA sono differenti rispetto a quelli individuabili nell'epitelio normale. Essi infatti secernono varie citochine infiammatorie ed esprimono la forma inducibile della NO sintasi (iNOS). I macrofagi pertanto producono NO che aumenta lo stress ossidativo sui tessuti circostanti.

La PIA appare una lesione rigenerativa in risposta a stimoli infettivi o traumatici come danno ossidativo, ipossia, infezione e autoimmunità che infine sfociano in carcinoma. Tale ipotesi è confortata dall'evidenza istologica di aree di PIA adiacenti ad aree di carcinoma prostatico e da evidenze molecolari di pathway che possono spiegare il passaggio da tessuto normale a PIA a neoplasia in situ di alto grado fino al carcinoma invasivo. Alcune condizioni di rischio per lo sviluppo del carcinoma della prostata sono state individuate a livello molecolare. Tra queste, sono state individuate alcune traslocazioni cromosomiche che producono *geni di fusione*. Sono ormai consolidate le osservazioni di traslocazioni cromosomiche coinvolgenti la regione 5' – non tradotta del gene *TMPRSS2* e un membro della famiglia di geni *ETS* che codificano per fattori di trascrizione oncogeni. Il partner più frequente di traslocazione del gene *TMPRSS2* è rappresentato dal gene *ERG* (*ETS – related gene*, 21q22.3).

Altri geni della famiglia *ETS*, come *ETV1* (*ETS variant gene*, 7q21.2), *ETV4* ed *ETV5* sono stati identificati in meno del 10% dei campioni biotici di carcinoma prostatico. *TMPRSS2* codifica per una proteina trans membrana,

specifica della prostata, con attività di serinproteasi sensibile agli androgeni. In linee cellulari di tumore prostatico ormono-responsive l'espressione di *TMPRSS2* è indotta dagli androgeni. Si ritiene pertanto che sia *TMPRSS2* a determinare l'eccessiva trascrizione del gene *ETS*. Attualmente non è ancora stata accertata l'applicazione clinica di questa scoperta.

Poiché i tumori *ETS* positivi hanno caratteri morfologici e probabilmente anche esiti clinici diversi rispetto ai tumori *ETS* negativi, si è ritenuto opportuno differenziare le due tipologie tumorali. L'individuazione della traslocazione sarebbe inoltre utile per la diagnosi differenziale tra tumore e Iperplasia Prostatica Benigna (IPB), in quanto tale alterazione cromosomica non è presente in aree di neoplasia benigna.

In merito al ruolo svolto dagli *androgeni*, essi rappresentano sicuramente un fattore essenziale per lo sviluppo e il funzionamento della prostata, ma sono stati sollevati dubbi circa il loro contributo nello sviluppo della neoplasia.

Ad ogni modo, storicamente è stato dimostrato che la terapia androgeno soppressiva riduce le dimensioni di un tumore già sviluppato e più recentemente è stato dimostrato l'effetto protettivo della somministrazione di Finasteride – un inibitore dell'enzima 5- $\alpha$ -reduttasi – sull'insorgenza del carcinoma prostatico. Numerosi studi prospettici hanno tentato di dimostrare un'associazione tra concentrazioni sieriche di vari androgeni e il rischio di sviluppare una neoplasia maligna della prostata. Testosterone, Testosterone libero, Diidrotestosterone, Deidroepiandrosterone solfato, Androstenedione, Androstenediolo glucuronide, Estradiolo ed Estradiolo libero sono stati valutati, ma nessuno di essi ha mostrato una correlazione statisticamente significativa. Solo la concentrazione

della Sex Hormone Binding Globuline (SHBG) ha mostrato un'associazione inversa con il rischio di carcinoma prostatico.

Oltre al ruolo degli androgeni è stato valutato il ruolo degli *estrogeni*. L'estradiolo è stato tradizionalmente considerato un fattore protettivo nei confronti dell'insorgenza del carcinoma prostatico, tanto da essere usato nel trattamento della malattia avanzata. Attualmente, però, sono state raccolte numerose evidenze di una possibile attività cancerogena nella ghiandola prostatica. In particolare, l'attivazione del recettore degli estrogeni  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) avrebbe un effetto di iniziazione e promozione della crescita tumorale.

L'ER $\alpha$  viene silenziato nelle fasi iniziali della malattia e successivamente viene riattivato con la progressione. ER $\beta$  avrebbe un ruolo protettivo, infatti la sua perdita favorisce la progressione della malattia negli stadi iniziali. Anche ER $\beta$  viene riattivato con l'acquisizione della capacità metastatica del tumore, pertanto viene postulato un ruolo di ER $\beta$  nello sviluppo di carcinoma prostatico resistente alla castrazione.

Ad ogni modo i dati disponibili sugli effetti degli estrogeni sull'adenocarcinoma prostatico risultano discordanti e pertanto richiedono maggiori approfondimenti. Altri ormoni coinvolti nella patogenesi del carcinoma prostatico sono l' *insulin – growth factor* (IGF – 1) , la *leptina* e la *vitamina D*. L'IGF – 1 è un peptide che promuove la crescita e lo sviluppo durante l'infanzia e l'adolescenza ed è correlato alla massa magra nell'adulto. IGF – 1 circola legato ad una *binding protein*, l' IGFBP3. L'IGF – 1 media un effetto anti apoptotico e mitogenico sulle cellule prostatiche, mentre l'IGFBP3 svolge un'azione opposta. Il PSA cliva l'IGFBP3 terminandone l'attività a livello prostatico.

Uno studio caso – controllo ha individuato una correlazione positiva tra concentrazione di IGF – 1 e rischio di sviluppare carcinoma prostatico. Nessuna associazione, invece, è emersa per l'IGFBP3. La leptina è un ormone prodotto dagli adipociti le cui concentrazioni aumentano nei soggetti obesi.

Nonostante gli studi epidemiologici finalizzati a valutare l'associazione tra leptina e carcinoma prostatico abbiano prodotto risultati discordanti, ci sono numerose evidenze sperimentali che mostrano il ruolo dell'ormone nell'insorgenza del carcinoma prostatico avanzato. *In vitro* la leptina stimola la crescita di linee cellulari di carcinoma della prostata DU – 154 e PC – 3. Inoltre, la leptina stimola la secrezione di fattori di crescita quali bFGF (Basic Fibroblast Growth Factor) e VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) che mediano la progressione e l'invasione del tumore fino alla formazione di metastasi a distanza.

Il rapporto tra Vitamina D, Recettore della Vitamina D, Calcio e carcinoma della prostata è stato largamente studiato. Si dispone di evidenze epidemiologiche che sembrerebbero sostenere l'ipotesi di una correlazione positiva. Uomini che abitano latitudini settentrionali, con minor esposizione ai raggi solari e scarsa attivazione della vitamina D, mostrano elevati tassi di mortalità per carcinoma della prostata.

Similmente, il tumore colpisce maggiormente individui anziani, poco esposti ai raggi solari e con un declino età – dipendente dell'attività idrossilasica necessaria per la funzionalità della vitamina D. In aggiunta, gli individui di razza afroamericana, il cui contenuto epidermico di melanina ostacola la penetrazione dei raggi solari e conseguentemente l'attivazione della vitamina D, mostrano i tassi di incidenza e mortalità per carcinoma prostatico più elevati al mondo.

Dal punto di vista molecolare, la scoperta che cellule prostatiche maligne esprimono il recettore della vitamina D e che tale recettore esplica un'attività di blocco proliferativo ha innescato una vivace ricerca sull'argomento. Nonostante i numerosi studi, ad oggi non si dispone di un'evidenza conclusiva in merito al ruolo della vitamina D nell'insorgenza del carcinoma prostatico.

Probabilmente, la discordanza dei risultati ottenuti è da attribuire a polimorfismi del recettore della vitamina D, molto diffusi nella popolazione. Polimorfismi inattivanti la funzionalità del recettore avrebbero un ruolo favorente la crescita tumorale e viceversa.

Altri possibili fattori di rischio sono stati individuati ma il loro grado di associazione con il carcinoma prostatico non è stato univocamente riconosciuto.

Tra queste si ricordano l'*attività sessuale* e le *malattie sessualmente trasmesse*, la *vasectomia*, la *dieta* ed in particolare il suo contenuto in *grassi polinsaturi*, l'*obesità* e il consumo di *alcol*.

### 1.1.2. *Aspetti Clinici*

Raramente il carcinoma della prostata causa sintomi agli stadi iniziali. Al contrario, la presenza di sintomi suggerisce la presenza di una patologia localmente avanzata o metastatica. Sintomi di una neoplasia localmente avanzata comprendono sintomi urinari, ostruzione uretrale e insufficienza renale bilaterale, ematospermia, ipospia e, raramente, disfunzione erettile.

Le manifestazioni connesse a malattia metastatica comprendono dolore osseo, fratture patologiche, anemia, edemi declivi. Sono state descritte anche fibrosi retro peritoneale, sindromi paraneoplastiche e coagulazione intravascolare disseminata, ma la loro incidenza è meno comune.

Le modalità diagnostiche comprendono metodiche di base rappresentate dall'*Esplorazione Digito-Rettale* (Digital Rectal Examination, DRE) e dal dosaggio del *PSA* e dei suoi derivati. Altri strumenti diagnostici finalizzati alla stadiazione e all'emissione di un giudizio prognostico sono rappresentati dalla *biopsia prostatica* e dalle metodiche di *diagnostica per immagini*. Prima dell'introduzione del dosaggio del *PSA*, la *DRE* rappresentava il mezzo diagnostico più affidabile e praticato a disposizione dell'urologo.

Essa tuttavia ha una scarsa riproducibilità, presenta una sensibilità largamente dipendente dall'esperienza dell'operatore e comunque presenta lo svantaggio di non riuscire ad individuare una vasta proporzione di carcinomi in fase iniziale.

Ad ogni modo, in virtù della semplicità dell'esame, la *DRE* viene effettuata in associazione al dosaggio del *PSA*. Questo approccio diagnostico combinato, infatti, contribuisce ad aumentare il valore predittivo positivo della *DRE*. Il valore predittivo positivo della *DRE* varia dal 4% all'11% in presenza di valori di *PSA*

compresi tra 0 ng/ml e 2,9 ng/ml e dal 33% all'83% in presenza di valori di PSA compresi tra 3 ng/ml fino a 9,9 ng/ml.

Considerato quanto sopra esposto, l'utilizzo combinato della DRE e del dosaggio del PSA aumenta la capacità di individuare un carcinoma prostatico.

Il PSA è un membro della famiglia dei geni delle callicreine umane. È secreto in grandi quantità nel liquido seminale e circola sia in forma complessata a proteine che in forma libera. Esistono numerosi fattori in grado di modificare le concentrazioni di PSA. Età, razza e volume prostatico sono solo alcuni di questi. Gli androgeni sono un altro fattore critico per la produzione del PSA: in uomini affetti da ipogonadismo il PSA risulta basso e può non riflettere l'effettiva presenza di una patologia prostatica. L'obesità è un'ulteriore causa di riduzione delle concentrazioni di PSA, probabilmente a causa di una condizione di emodiluzione.

In ogni caso, la presenza di una patologia prostatica è associata ad un incremento delle concentrazioni di PSA. Tuttavia, tale aumento non ha specificità sufficiente per indicare il disturbo responsabile. Ipertrafia prostatica benigna, prostatite e carcinoma prostatico, infatti, sono tutte condizioni caratterizzate da valori di PSA superiori alla norma, e, d'altra parte, talora è possibile osservare uomini con patologie prostatiche senza elevazione del PSA.

A fuorviare ulteriormente il valore diagnostico del dosaggio del PSA concorre l'osservazione di valori più elevati di questa proteina a seguito di palpazione prostatica, biopsia o interventi diretti sull'uretra. Anche l'assunzione di medicinali può alterare l'esito del dosaggio del PSA. È questo il caso degli inibitori della 5 -  $\alpha$  - reduttasi, Finasteride e Dutasteride, responsabili di una significativa riduzione del PSA. Similmente, si riscontra una diminuzione della

quota circolante di PSA in seguito a trattamenti medici, radioterapici o chirurgici per il carcinoma della prostata. Tenendo conto di tutte le limitazioni e i fattori confondenti sopra esposti, il PSA e la DRE in generale, incrementano la possibilità di diagnosticare un carcinoma prostatico, e, in particolare, un carcinoma prostatico a prognosi favorevole.

Oltre a costituire un parametro diagnostico, il valore del PSA viene utilizzato per raccomandare, a seconda dei casi, l'esecuzione di una biopsia prostatica. Il *cut off* di riferimento, tuttavia, non è universalmente condiviso. Il rischio di carcinoma prostatico aumenta linearmente con l'incremento del PSA. Lo spettro continuo di valori osservabili, ciascuno associato ad un determinato incremento di rischio, mal si adatta ad essere ricompreso in una divisione dicotomica in valori *normali* e *anormali*.

Ciononostante la maggior parte degli urologi continua a ricorrere alla sola misurazione del PSA totale per richiedere una biopsia. Inizialmente, era stato stabilito un valore soglia di 4 ng/ml. Attualmente si preferisce ricorrere a valori soglia più bassi (tra 2.0 e 2.5 ng/ml) per effettuare la biopsia prostatica.

A causa della scarsa specificità fornita dalla misurazione del PSA, una quota significativa di uomini viene sottoposta a biopsia prostatica in seguito ad un incremento del PSA indotto da patologie diverse dal carcinoma. Ciò si traduce, da un lato, in un'inutile sofferenza per il paziente e, dall'altro, in un incremento dei costi sanitari. Al fine di ridurre l'esecuzione di biopsie superflue, è stato approntato un modello statistico basato sul dosaggio di 4 callicreine (4K score): PSA Totale, PSA Libero, PSA Intatto e Human Kallicrein 2 (hK2). Tale misurazione consente di stimare la probabilità di un risultato positivo alla biopsia prostatica. In questo modo, il 4K score può essere utilizzato per discriminare



pazienti per i quali una biopsia prostatica è fortemente raccomandata da quelli in cui è preferibile continuare lo screening periodico. Questi ultimi verranno sottoposti a biopsia prostatica solo alla comparsa di segni di allarme.

Al fine di aumentare la specificità del dosaggio del PSA, sono state proposte varie metodiche. Tra queste si ricordano la valutazione del rapporto tra PSA e volume totale ecografico della ghiandola o il rapporto tra PSA e volume della sola Zona di Transizione (PSA density, PSAD), la variazione di PSA nel tempo (PSA velocity, PSAV), il dosaggio del solo PSA libero (Free PSA, %fPSA) e del PSA legato a proteine (cPSA).

Il rapporto tra PSA e volume prostatico totale o della sola zona di transizione sono utilizzati nella diagnosi differenziale tra carcinoma prostatico e iperplasia prostatica benigna. Un incremento della PSAD è stato associato ad un maggior rischio di carcinoma prostatico. Pertanto valori di PSAD uguali o superiori a 0,15 sono utilizzati come cut – off per l'effettuazione di una biopsia prostatica, in uomini con PSA compreso tra 4 ng/ml e 10 ng/ml.

Il calcolo della rapidità di variazione del PSA non solo è utile nell'identificare un carcinoma prostatico agli stadi iniziali, ma può essere anche utilizzato per emettere un giudizio prognostico in merito all'aggressività e alla mortalità connessa alla neoplasia. È stato proposto un valore decisionale di 0,75 ng/ml/anno in uomini con PSA tra 4 ng/ml e 10 ng/ml al fine di raccomandare il ricorso alla biopsia prostatica. In merito al giudizio prognostico, inizialmente un valore di incremento superiore ai 2 ng/ml/anno prima della diagnosi di carcinoma era stato associato ad elevata mortalità tumore – specifica dopo intervento di prostatectomia radicale. Una metanalisi recente, tuttavia, ha rivelato che la misura

della PSAV prima del trattamento non fornisce informazioni prognostiche aggiuntive rispetto alla sola misurazione del PSA.

Diversi studi hanno documentato una differenza delle percentuali di PSA libero e complessato a proteine plasmatiche tra uomini affetti da carcinoma prostatico e controlli sani. Nel ricorrere a tale valutazione, tuttavia, bisogna considerare che l'età e il volume prostatico totale possono influenzare la quantità di %fPSA.

Ad ogni modo, è stato dimostrato che un valore soglia del 25% è in grado di identificare il 95% dei carcinomi prostatici, in particolare in uomini con PSA compreso tra 4 ng/ml e 10 ng/ml. Sensibilità e specificità del %fPSA e della PSAD sono paragonabili, ma il calcolo della quota libera di PSA ha il vantaggio di non necessitare dell'ecografia trans rettale. Il dosaggio del cPSA fornisce informazioni paragonabili in termini di sensibilità e specificità rispetto al %fPSA, ma a differenza di quest'ultimo richiede un solo dosaggio.

La misurazione del *PCA - 3*, un noncoding mRNA iperespresso nel carcinoma prostatico, rappresenta una metodica diagnostica relativamente recente. Nonostante sia stata descritta un'associazione positiva tra concentrazioni urinarie di *PCA - 3* e positività della biopsia prostatica, attualmente la reale capacità di individuare tumori aggressivi utilizzando tale analita è stata oggetto di controversie.

Di recente sviluppo è un particolare tipo di RM: la Risonanza Magnetica Multi-Parametrica (MP-MRI). Essa consiste in una RM che sfrutta diversi tipi di sequenze, di cui almeno una anatomica e due funzionali.

Tra le sequenze anatomiche, quelle T2-pesate sono le più diffuse. Le sequenze funzionali di solito utilizzano le metodiche Diffusion Weighted Imaging

(DWI), la Dynamic Contrast Enhancement (DCE) o, più raramente, la Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS). A differenza della RM standard, la MP-MRI può essere utilizzata anche per individuare carcinomi prostatici ai primi stadi. La sensibilità e la specificità variano rispettivamente dal 74% al 82% e dal 68% al 88%. Il Valore Predittivo Negativo (VPN) è relativamente elevato, tra il 65% e il 94%. L'alto VPN consentirà, probabilmente, di utilizzare la MP-MRI al posto della biopsia prostatica.

Inoltre, qualora il paziente presenti un incremento delle concentrazioni sieriche di PSA, in presenza di una pregressa biopsia prostatica negativa, un risultato negativo all'MP-MRI evita l'esecuzione di una nuova biopsia. E' già di impiego clinico, d'altro canto, la *fusion biopsy* che combina le informazioni ottenute con la MP-MRI con l'ecografia prostatica trans-rettale permettendo una maggior detection rate durante l'esame bioptico.

### 1.1.3. *Staging e grading*

La stadiazione clinica viene effettuata prima del trattamento chirurgico al fine di stimare l'estensione della malattia. A tale scopo, sono utilizzate la DRE, il dosaggio del PSA, la biopsia prostatica e metodiche di imaging radiologico.

Le tecniche di diagnostica per immagini, invero, sono meno affidabili in quanto non sono in grado di individuare una malattia con estensione microscopica.

Accanto alla stadiazione clinica, si pratica anche una stadiazione patologica dopo prostatectomia, vale a dire uno studio anatomopatologico su prostata, vescicole seminali e linfonodi, qualora sia stata effettuata la linfadenectomia.

Le due tipologie di staging non sono equivalenti poiché è stato dimostrato che la prognosi dei pazienti affetti da carcinoma prostatico correla meglio con la stadiazione patologica rispetto a quella clinica. In particolare, la Biochemical Recurrence-free Survival (BCRFS) mostra una correlazione inversa rispetto allo stadio patologico. I più importanti criteri di stadiazione patologica includono il grado tumorale, lo stato dei margini chirurgici, la diffusione extracapsulare della malattia, l'invasione delle vescicole seminali e il coinvolgimento dei linfonodi.

La metodica di stadiazione attualmente più diffusa è rappresentata dal sistema Tumor-Nodes-Metastases (TNM) elaborato dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC), ormai giunta alla sua settima edizione (Tabella1). [151].

## Tabella 1 - Stadiazione Tumor-Node-Metastases (TNM) per il carcinoma prostatico

### Valutazione del tumore primario (T) Clinica

**Tx:** non è possibile valutare il tumore primario

**T0:** assenza di evidenza del tumore primario

**T1:** tumore clinicamente non apprezzabile, non palpabile né visibile con imaging

**T1a:** il tumore è stato riscontrato incidentalmente in meno del 5% del tessuto prostatico resecato **T1b:** il tumore è stato riscontrato incidentalmente in più del 5% del tessuto prostatico resecato **T1c:** il tumore è stato individuato in un frustolo di biopsia richiesta per elevazione del PSA

**T2:** tumore confinato alla prostata

**T2a:** il tumore occupa un volume minore o uguale del 50% di uno dei 2 lobi della ghiandola

**T2b:** il tumore occupa più del 50% di un lobo, ma non di entrambi

**T2c:** il tumore occupa entrambi i lobi

**T3:** tumore che oltrepassa la capsula prostatica

**T3a:** il tumore oltrepassa la capsula da un solo lato o da entrambi i lati

**T3b:** il tumore ha invaso una o entrambe le vescicole seminali

**T4:** tumore che invade strutture adiacenti, diverse dalle vescicole seminali (sfintere esterno, retto, vescica, muscolo elevatore dell'ano e/o parete pelvica)

### Patologica (pT)

**pT2:** tumore confinato alla prostata

**pT2a:** monolaterale, occupante un volume pari o inferiore alla metà di un lato

**pT2b:** bilaterale, occupante un volume superiore alla metà di un lato, ma non entrambi i lati **pT2c:** patologia bilaterale

**pT3:** estensione extraprostatica

**pT3a:** estensione extraprostatica o invasione microscopica del collo vescicale **pT3b:** invasione delle vescicole seminali

**pT4:** invasione del retto, del muscolo elevatore dell'ano e/o della parete pelvica

### Valutazione dei linfonodi regionali (N)

**(p)Nx:** linfonodi regionali non valutati

**(p)N0:** assenza di estensione ai linfonodi regionali

**(p)N1:** presenza di estensione ai linfonodi regionali

### Valutazione di metastasi a distanza (M)

**M0:** assenza di metastasi a distanza

**M1:** presenza di metastasi a distanza

**M1a:** tumore diffuso a linfonodi diversi da quelli regionali

**M1b:** tumore diffuso all'osso

**M1c:** tumore diffuso ad altre sedi (indipendentemente dal coinvolgimento dell'osso)

*(American Joint Committee on Cancer, 7th ed.2010)*

Il Gleason grading system (Figura 1) è attualmente la metodica più diffusa. Essa consiste nell'attribuzione di un punteggio (da 1 a 5) al pattern istologico predominante all'interno del campione considerato. A questo va poi aggiunto il punteggio attribuito al secondo pattern più presente. Pertanto lo score di Gleason va da 2 a 10. Alcuni studi hanno dimostrato di recente che un pattern terziario, se più aggressivo, può influenzare il grading dei primi due individuati. Ad esempio, una biopsia con Gleason score 3 + 4 o 4 + 3 e un pattern terziario di 5 sarà modificata assumendo valori di 3 + 5 o 5 + 4, rispettivamente.

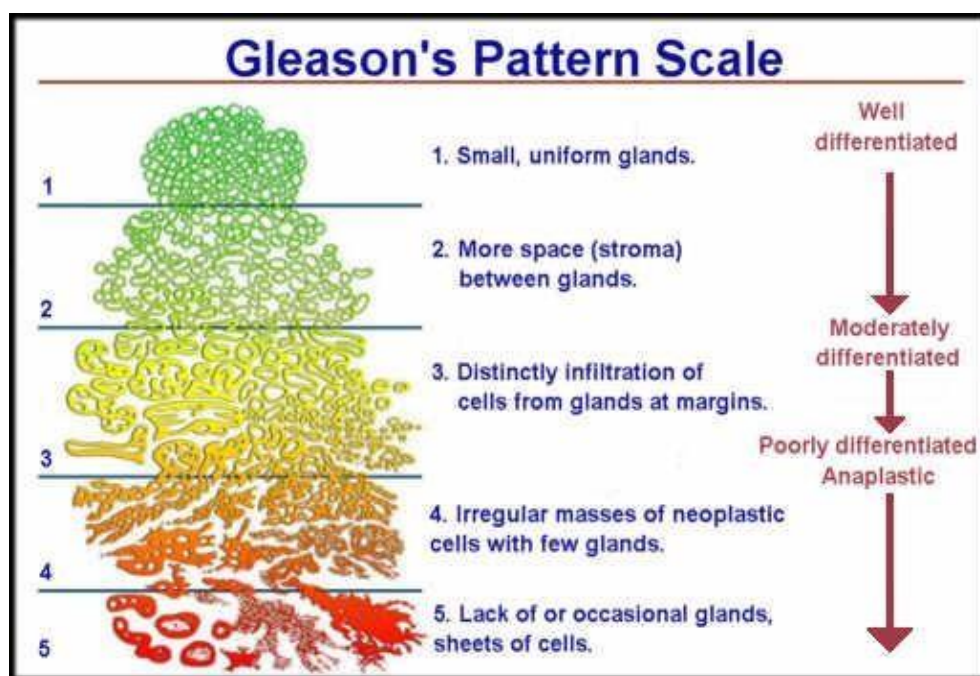


Figura 1. Gleason score e grading anatomopatologico del carcinoma della prostata

La stadiazione clinica sfrutta il PSA. Come è stato precedentemente accennato, esistono numerosi fattori che possono compromettere l'utilità diagnostica del PSA. Tuttavia, valori di PSA inferiori a 4 ng/ml si riscontrano nell'80% di uomini con neoplasia confinata alla prostata, mentre per valori compresi tra 4 ng/ml e 10 ng/ml e superiori a 10 ng/ml la proporzione di carcinomi confinati alla prostata scende al 66% e al 50%, rispettivamente.

Inoltre, nel 20% di uomini con PSA maggiore di 20 ng/ml si riscontra invasione linfonodale. Tale percentuale sale al 75% per valori di PSA superiori a 50 ng/ml. Oltre allo stadio della malattia è necessario valutare il grado della malattia. Tale valutazione viene effettuata mediante l'analisi istologica di campioni prelevati tramite biopsia prostatica.

Oltre al grading secondo Gleason altri parametri importanti ai fini prognostici sono l'invasione perineurale, il numero e la percentuale di frustoli positivi. La prognosi peggiore è associata all'invasione delle vescicole seminali e del tessuto adiposo periprostatico. Le metodiche di indagine radiologica occupano un ruolo secondario nella diagnostica del carcinoma prostatico. Esse infatti non sono in grado di individuare tumori ad estensione microscopica e vengono usualmente adoperate in fasi più avanzate della malattia.

La scintigrafia ossea viene utilizzata per individuare metastasi ossee ed è la metodica più sensibile per individuare localizzazioni scheletriche della patologia. Andrebbe richiesta in tutti i pazienti con PSA > 20 ng/ml, un Gleason score da 8 a 10, stadio clinico T3 o T4 o in presenza di sintomi clinici.

Recentemente, i progressi tecnologici in ambito ecosonografico hanno consentito di applicare nuove strategie di indagine al carcinoma prostatico. L'ecografia con power Doppler, infatti, ha il vantaggio di poter valutare la neovascolarizzazione tumorale, mentre l'ecografia 3D con mezzo di contrasto consente di apprezzare fini modificazioni del parenchima prostatico causate dal tumore.

La Tomografia Computerizzata (TC) e la Risonanza Magnetica tradizionale (RM) non sono raccomandate di routine, a causa della scarsa sensibilità

nell'individuare tumori ai primi stadi. Il loro impiego è riservato a pazienti allo stadio T3 o superiore.

La MP-MRI trova, invece, impiego anche nel follow-up in pazienti a basso rischio oltre che nello staging locale di un carcinoma prostatico accertato e nella valutazione preoperatoria, in particolare per procedure *nerve-sparing* e infine dalla ricerca di masse pelviche in presenza di recidiva biochimica della malattia.

Infine, la presenza di metastasi linfonodali conferisce una prognosi scadente. Per questo motivo, la positività dei linfonodi regionali ha implicazioni importanti nella scelta della terapia adiuvante. La linfadenectomia è la metodica più affidabile per la valutazione del coinvolgimento linfonodale, sebbene sia stato dimostrato che la frequenza di metastasi linfonodali occulte correla direttamente con lo stadio clinico, il PSA e il grado secondo Gleason.

Negli anni successivi all'introduzione del PSA la frequenza di metastasi linfonodali ha subito un declino progressivo, passando dall' 40% degli anni '80 a meno del 4% nelle casistiche attuali. Di conseguenza, si preferisce evitare una linfadenectomia prima del trattamento chirurgico o radioterapico.

L'indicazione ad una linfadenectomia pelvica laparoscopica viene posta per pazienti con Gleason score maggiore di 8, estensione extraprostatica diagnosticata tramite DRE, PSA > 20 ng/ml o sospetto di invasione linfonodale all'imaging radiologico per documentato ingrandimento delle stazioni linfoghiandolari regionali.

Resta ancora irrisolta la scelta tra una dissezione linfonodale allargata rispetto ad una più conservativa. Bisogna infatti considerare, da un lato, la



variabilità interindividuale del drenaggio linfonodale che richiederebbe pertanto la valutazione di molte stazioni linfatiche, e, dall'altro, la bassa incidenza attuale di metastasi linfonodali. Essa, infatti, non giustifica il sostanziale incremento della morbilità derivante da una dissezione estesa rispetto a quella associata ad una dissezione più contenuta.

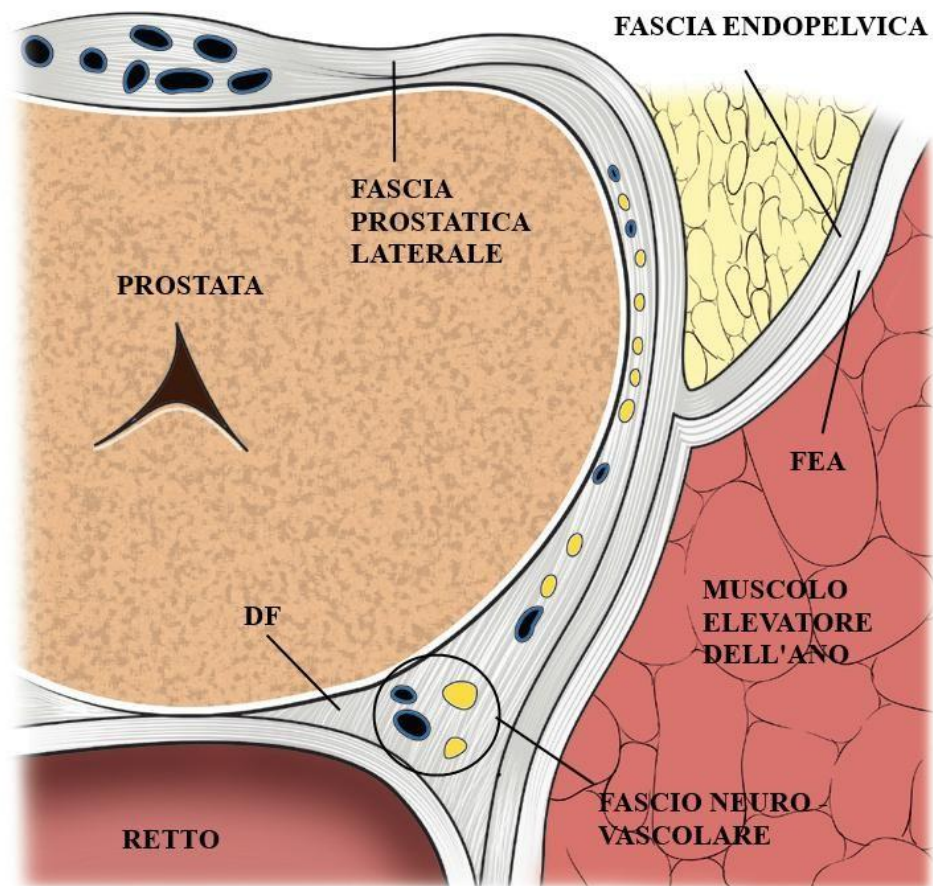
## **1.2. Cenni di anatomia della prostata**

La prostata è un organo solido, impari e mediano, situato nella piccola pelvi fra la base della vescica in alto, il diaframma urogenitale in basso, posteriormente alla sinfisi pubica e anteriormente all'ampolla rettale. Viene descritta come una ghiandola a struttura fibromuscolare di forma ovoidale o piramidale. Nel soggetto normale essa pesa 18 grammi e misura 3 cm in altezza, 4 cm in larghezza e 2 cm in profondità.

Si riconoscono una faccia anteriore, una faccia posteriore, due facce laterali, un apice ristretto inferiormente e una base allargata superiormente. La prostata è avvolta da una capsula composta da collagene, elastina e numerose cellule muscolari lisce.

Quest'ultime formano bande microscopiche che si estendono dalla faccia posteriore della prostata fino alla fascia di Denonvilliers, con la quale si fondono. Anteriormente e anterolateralmente la capsula si fonde con la continuazione viscerale della fascia endopelvica (Figura 2).

A livello dell'apice, i legamenti puboprostatici si dirigono anteriormente e fissano la prostata all'osso pubico. Le radici superficiali delle vene dorsali occupano una porzione esterna rispetto a suddetta fascia, all'interno del grasso retro pubico, da esse perforato prima di gettarsi nel plesso venoso dorsale.



**Figura 2. Sezione trasversale della prostata. DF: fascia di Denonvilliers; FEA: fascia del muscolo elevatore dell'ano**

Lateralmente, la prostata è rinforzata dalla componente pubococcigea delle fibre del muscolo elevatore dell'ano. Al di sotto della giunzione tra fascia endopelvica viscerale e parietale – definita arco tendineo della fascia endopelvica – la capsula prostatica e la fascia pelvica si separano creando uno spazio occupato da tessuto adiposo e dalle diramazioni laterali del plesso venoso dorsale.

A causa di questa conformazione anatomica, durante un intervento di prostatectomia, la fascia endopelvica dovrebbe essere sezionata lateralmente all'arco tendineo, in modo da evitare danni al plesso venoso dorsale situato inferiormente. I nervi cavernosi decorrono posterolateralmente alla prostata nel

contesto della fascia pelvica parietale. Pertanto, al fine di preservare tali nervi, la fascia deve essere incisa lateralmente alla prostata ma anteriormente al fascio neuro vascolare.

L'apice della prostata è in continuità con lo sfintere uretrale striato, senza l'interposizione di uno strato capsulare. Anche a livello della base prostatica, le fibre longitudinali esterne del detrusore si fondono nel contesto del tessuto fibromuscolare della capsula, ma non esiste una reale divisione tra le due strutture. Nell'ambito della stadiazione patologica del carcinoma prostatico, l'assenza della capsula a livello dell'apice e della base rende problematica l'interpretazione dell'invasione dei margini di resezione.

Profondamente nel contesto della prostata, situata presso il margine anteriore, l'uretra decorre per tutta la lunghezza dell'organo. Dalla faccia posteriore dell'uretra si solleva un rilievo longitudinale, la *cresta uretrale*, che percorre tutta la l'uretra prostatica e termina nel contesto dello sfintere striato

A ciascun lato della cresta uretrale è possibile osservare dei recessi definiti *seni prostatici* nei quali sboccano i dotti delle ghiandole prostatiche. L'uretra, circa a metà della sua lunghezza, si flette in avanti formando un angolo di circa 35°.

Tale angolo segna il passaggio tra l'uretra prossimale o *preprostatica* e uretra distale o *prostatica*, funzionalmente e strutturalmente differenti. Nella porzione prossimale, infatti, si osserva un ispessimento dello strato circolare del muscolo liscio che forma lo sfintere uretrale interno, involontario.

A ridosso delle fibre muscolari lisce longitudinali, circondate dallo sfintere liscio preprostatico, sono dislocate piccole ghiandole periuretrali. Nonostante esse rappresentino meno dell'1% di tutti gli elementi ghiandolari della prostata,

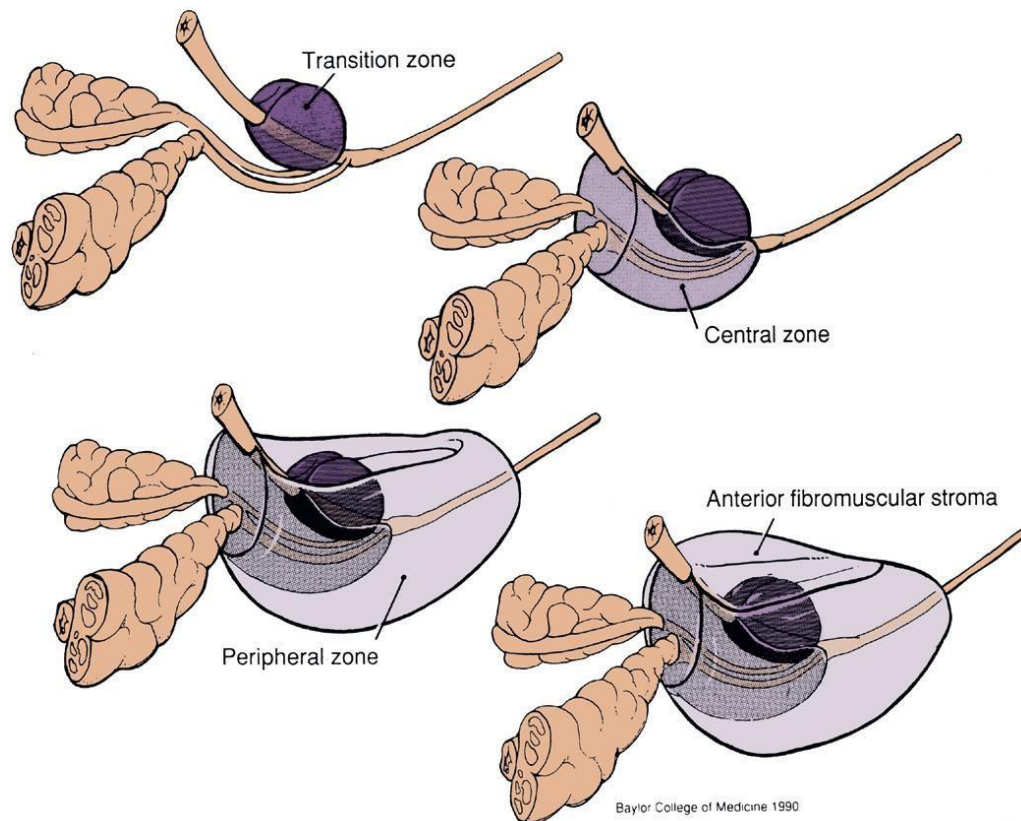
queste strutture hanno grande importanza poiché in questa sede si sviluppano frequentemente noduli di Iperplasia Prostatica Benigna.

Nella porzione distale, la porzione più cospicua di ghiandole prostatiche riversa i propri dotti nell'uretra prostatica. Un rilievo anatomico peculiare in questa sede è il verumontanum, originato da un ispessimento della cresta uretrale che si solleva dalla parete posteriore. Cranialmente rispetto all'apice del verumontanum è possibile osservare una piccola fessura a forma di asola, *l'orifizio dell'utricolo prostatico*.

Ai lati di questa formazione è possibile individuare gli sbocchi dei dotti eiaculatori, pari e simmetrici. A livello microscopico, la prostata risulta costituita per il 70% da componente ghiandolare e per il 30% da stroma fibromuscolare. Le ghiandole sono descritte come tubuloalveolari e presentano un epitelio isoprismatico o batiprismatico, semplice, non stratificato.

Sparsa nel contesto degli elementi epiteliali, alcune cellule neuroendocrine possono essere occasionalmente riconosciute, ma la loro funzione non è nota. Profondamente rispetto alle cellule epiteliali, si repertano elementi cellulari basali assottigliati. Infine, ciascun acino è circondato da sottili cellule muscolari lisce e da tessuto connettivo. Il parenchima prostatico viene usualmente distinto in tre zone: zona di transizione, centrale e periferica ( Figura 3 ).

Tale distinzione è giustificata dalla diversa origine embriologica degli elementi cellulari in esse contenuti, dalla differente disposizione dei dotti ghiandolari e dal contributo peculiare di ciascuna zona alla patologia prostatica. I dotti dislocati nella *zona di transizione* sboccano a livello dell'angolo formato tra uretra preprostatica e prostatica.



**Figura 3. Anatomia zonale della prostata**

Essi passano al di sotto dello sfintere preprostatico, lateralmente e posteriormente alle fibre circolari. Pur rappresentando solo il 5-10% della ghiandola, la maggior parte dei casi di Ipertrofia Prostatica Benigna e il 20% circa degli adenocarcinomi originano da questa zona. I dotti della *zona centrale* si aprono circondando i gli sbocchi dei dotti eiaculatori. Tale porzione della ghiandola costituisce il 25% del tessuto ghiandolare e presenta aspetti strutturali e immunoistochimici che la distinguono dalle altre zone. Solo l'1-5% degli adenocarcinomi originano dalla zona centrale.

La *zona periferica* costituisce il 70% della prostata e possiede ghiandole i cui dotti sboccano nei seni prostatici, lungo tutta l'uretra prostatica. Il 70% dei tumori prostatici maligni e la maggior parte delle prostatiti interessano questa zona. In ultimo è necessario considerare una porzione anteriore non ghiandolare ,

costituita da stroma fibrogliandolare. Tale area, raramente interessata da carcinoma, ospita fino a un terzo dei casi di Iperplasia Prostatica Benigna. Essa si estende dal collo vescicale fino allo sfintere striato dell'uretra ed è in continuità con la capsula prostatica, le propaggini anteriori del foglietto viscerale della fascia endopelvica e la porzione anteriore dello sfintere preprostatico.

Nella maggior parte dei casi, la vascolarizzazione arteriosa della prostata deriva dall'arteria vescicale inferiore. Essa si divide in un ramo uretrale e in un ramo capsulare. Il primo penetra a livello della giunzione vescicoprostatica, si dirige posterolateralmente e profondamente in direzione perpendicolare rispetto all'uretra prostatica e infine piega in basso, accompagnando l'uretra nel suo decorso verticale verso il diaframma urogenitale.

Nel suo percorso l'arteria uretrale fornisce rami al collo vescicale, all'uretra prostatica, alle ghiandole periuretrali e alla zona di transizione. Per questo motivo, durante un intervento di prostatectomia per IPB il sanguinamento origina prevalentemente da rami dell'arteria uretrale e si localizza più frequentemente a livello della porzione posteriore del collo vescicale. L'arteria capsulare invia sottili rami alla capsula prostatica che viene perforata ad angolo retto da sottili vasellini i quali percorrono i seipimenti fibrosi all'interno dello stroma. In questo modo viene garantita la vascolarizzazione della maggior parte degli elementi ghiandolari prostatici.

I vasi venosi drenano nel ricco plesso venoso periprostatico, mentre il drenaggio linfatico interessa in primo luogo i linfonodi otturatori e iliaci interni, più raramente il gruppo presacrale o quello iliaco esterno. Infine, la prostata presenta un'innervazione simpatica e parasimpatica fornite dai rami cavernosi del plesso nervoso pelvico. I nervi seguono il decorso dei vasi capsulari fino agli acini

ed esercitano funzioni diverse: il sistema parasimpatico stimola la secrezione ghiandolare, mentre il sistema simpatico determina la contrazione della muscolatura liscia capsulare e stromale.

Fibre periferiche di neuroni afferenti originano dalla prostata, percorrono il plesso nervoso pelvico e terminano a livello del midollo spinale a livello dei centri pelvici e toracolombari.

### 1.3. La prostatectomia radicale

La prostatectomia radicale costituisce il trattamento di riferimento per il carcinoma prostatico localizzato. Esso viene considerato uno degli interventi più complessi nell'ambito della chirurgia urologica, ciononostante nessun altro trattamento presenta le medesime caratteristiche di efficacia e radicalità. Le principali indicazioni all'intervento di prostatectomia radicale sono contenute nelle linee guida divulgate dalla European Association of Urology (EAU) nel 2013. Tali indicazioni contemplano un'aspettativa di vita superiore ai 10 anni, uno stadio clinico compreso tra cT1a e cT2b, un Gleason score compreso tra 6 e 7, un valore di PSA minore o uguale a 20 ng/ml.

Sono stati descritti diversi approcci chirurgici per effettuare una prostatectomia radicale. I più diffusi sono rappresentati dalla tecnica perineale, retropubica, laparoscopica e robot assistita.

La *prostatectomia radicale perineale* è associata ad una ridotta perdita ematica e ad un ridotto tempo operatorio se paragonata all'approccio retropubico. Alcuni svantaggi connessi a questo approccio sono la scarsa accessibilità ai linfonodi regionali, necessaria per l'esecuzione di una linfoadenectomia, un'aumentata incidenza di lesioni rettali e l'insorgenza di un'incontinenza fecale postoperatoria. È possibile effettuare un intervento *nerve sparing*, ma la procedura è più impegnativa nell'approccio perineale.

La *prostatectomia radicale retropubica* è sicuramente l'accesso più impiegato tra gli urologi. La popolarità di tale approccio chirurgico è giustificata dal basso rischio di lesioni rettali e di incontinenza fecale postoperatoria. È inoltre preferibile in quanto garantisce un'adeguata esposizione del piano operatorio e consente l'accesso alle stazioni linfonodali, nel caso sia necessario effettuare una



linfadenectomia. Con questa tecnica è inoltre possibile effettuare l'escissione della ghiandola risparmiando il fascio neurovascolare. Infine, l'incidenza di malattia interessante i margini chirurgici è bassa. Schematicamente, una prostatectomia radicale retropubica *nerve sparing* consta di 9 passaggi: (1) Linfadenectomia pelvica limitata; (2) Incisione della fascia endopelvica e dei legamenti puboprostatici; (3) Legatura mediante sutura prossimale e distale e successiva transezione del plesso venoso dorsale; (4) Apposizione di suture emostatiche ai fasci neurovascolari e al peduncolo prostatico; (5) Dissezione della prostata dai fasci neurovascolari; (6) Controllo vascolare e transezione dei peduncoli prostatici; (7) Transezione e ricostruzione del collo vescicale; (8) Dissezione delle vescicole seminali e delle porzioni ampollari dei vasi deferenti; (9) Confezionamento dell'anastomosi vescicouretrale.

La *prostatectomia radicale laparoscopica* (LRP) ha suscitato reazioni discordanti tra gli urologi circa la sua reale applicabilità. I sostenitori della tecnica ne esaltano i vantaggi in termini di minor sanguinamento, miglior visualizzazione del campo operatorio, ridotto dolore postoperatorio e la più breve durata della convalescenza. Altri invece, sottolineano la carenza di dati sul controllo oncologico della malattia, a causa dell'introduzione relativamente recente della tecnica e quindi dell'assenza di dati oncologici a lungo termine. Ad ogni modo, se effettuata da un chirurgo esperto, la LRP mostra risultati simili alla chirurgia open in termini di incontinenza e incidenza di stenosi dell'anastomosi ed una migliore praticabilità delle procedure *nerve sparing*. La LRP può essere effettuata mediante un approccio extraperitoneale o transperitoneale. Quest'ultimo facilita l'espletamento della linfadenectomia, ma è associato ad un maggior rischio di danno vascolare o intestinale, ascite urinaria e ostruzione intestinale postoperatoria.

La *prostatectomia radicale robot assistita* (RARP) è una tecnica emergente che consente di facilitare alcuni atti chirurgici, in particolare il confezionamento dell'anastomosi vescicouretrale. La visione tridimensionale costituisce sicuramente un vantaggio rispetto alla tecnica laparoscopica. La RARP si è diffusa rapidamente negli Stati Uniti e il suo utilizzo si sta gradualmente imponendo anche nelle unità urologiche europee, tuttavia alcune studi comparativi suggeriscono un maggior rischio di recidiva tumorale, di incontinenza urinaria e di insoddisfazione da parte del paziente.

Considerando quanto sopra esposto, i vantaggi della prostatectomia radicale risiedono nella migliore possibilità di cura del tumore prostatico in assenza di un danno significativo delle strutture circostanti la ghiandola. Inoltre l'intervento radicale fornisce un campione per la stadiazione patologica della malattia. Per di più, dal punto di vista oncologico, la prostatectomia radicale garantisce una sopravvivenza generale e tumore-specifica superiori rispetto al trattamento conservativo. Infine, anche in caso di ricorrenza della neoplasia dopo un intervento di prostatectomia radicale, il paziente può essere trattato con un ciclo di radioterapia di salvataggio.

In generale, il tasso di complicanze derivanti da un intervento di prostatectomia radicale si attesta intorno al 10%. Le complicanze dell'intervento sono distinte in precoci e tardive. Le prime comprendono lesioni intraoperatorie (rettali, vascolari, ureterali o nervose), fistola o leaking urinario, eventi avversi tromboembolici e cardiovascolari, infezioni del tratto urinario inferiore, linfocele, problematiche a carico della ferita operatoria. Una lesione del nervo otturatorio può verificarsi durante la linfoadenectomia ed esitare in un deficit di adduzione della coscia. Il trattamento prevede un riparazione primaria intraoperatoria, il

confezionamento di un impianto di nervo genitofemorale o cutaneo oppure una terapia riabilitativa. Gli ureteri possono essere interessati da legatura accidentale. Nei casi lievi si procede alla rimozione della legatura e all'applicazione di uno stent ureterale. Nei casi più gravi è necessaria la mobilizzazione e il reimpianto distale dell'uretere. Le lesioni rettali, fortunatamente rare, sono trattate con una sutura multi-strato.

Le complicanze tardive più comuni sono rappresentate dalla disfunzione erettile, dall'incontinenza urinaria, dall'ernia inguinale e dalla stenosi uretrale . In merito all'incontinenza urinaria e alla disfunzione erettile, tali complicanze possono essere trattate con sessioni di riabilitazione e di ginnastica del pavimento pelvico (esercizi di Kegel e/o Biofeedback)) e attraverso la somministrazione di farmaci orali inibitori della PDE-5, iniezioni intracavernose, farmaci intrauretrali oppure mediante l'utilizzo di un vacuum device fino all'impianto protesico penieno.

#### **1.4. Cenni di trattamento chirurgico dell'IPB**

L'ipertrofia prostatica benigna (IPB) viene genericamente definita come un incremento del volume prostatico associato all'insorgenza di sintomi a carico del tratto urinario inferiore (LUTS: Lower Urinary Tract Symptoms). Essa è una patologia multifattoriale, indotta dall'interazione di una predisposizione genetica e di condizionamenti ambientali. L'origine della patologia è, tuttavia, ancora oscura. Ad ogni modo, l'età è uno dei principali fattori determinanti, poiché si osserva un'incidenza pari allo 0% prima dei 30 anni e superiore all'80% dopo gli 80 anni; inoltre, si assiste ad un peggioramento dei sintomi clinici e degli esiti delle indagini urodinamiche in maniera proporzionale all'età dei pazienti. La valutazione di base si avvale dell'anamnesi e dell'esame obiettivo, dell'esame delle urine, del dosaggio della creatinina sierica e del PSA. La valutazione dei sintomi viene effettuata attraverso questionari standardizzati (International Prostate Symptom Score, IPSS). Il secondo livello di valutazione utilizza l'esame uroflussometrico, la valutazione del volume residuo post-minzionale, gli studi urodinamici, l'uretrocistoscopia e l'*imaging* eco sonografico delle vie urinarie superiori.

Il trattamento dell' IPB si avvale di diversi presidi terapeutici (Tabella 2). La presente trattazione si concentrerà prevalentemente sulle opzioni chirurgiche disponibili.

**Tabella 2 - Alternative terapeutiche nel trattamento di pazienti affetti da IPB.**

### **Watchful Waiting**

#### **Terapia medica**

- **Inibitori della 5 –  $\alpha$  – reduttasi**
- **$\alpha$  – Bloccanti**
- **Terapia di combinazione**
- **Fitoterapia**
- **Inibitori della fosfodiesterasi**
- **Antimuscarinici**
- **Antagonisti dell'Endotelina**
- **Antagonisti del Recettore dell'Endotelina**

#### **Terapia mini – invasiva**

- **Trans – urethral Needle Ablation (TUNA)**
- **Trans – urethral Microwave Therapy (TUMT)**

#### **Terapia invasiva**

- **Trans – urethral Resection of the Prostate (TURP)**
- **Trans – urethral Incision of the Prostate (TUIP)**
- **Holmium Laser Enucleation of the Prostate (HoLEP)**
- **YAG Laser**
- **Prostatectomia open:**
  - **Sovrapubica**
  - **Retropubica**

Fino al secolo scorso, la prostatectomia sovrapubica a cielo aperto era considerata il trattamento standard per il trattamento di uomini con LUTS gravi. Successivamente, la Trans Urethral Resection of the Prostate (TURP) divenne il primo trattamento chirurgico minimamente invasivo.

Attualmente, sono state elaborate diverse tecniche chirurgiche. La scelta di un approccio chirurgico è indicata quando i LUTS diventano gravi e intollerabili per il paziente, ma la scelta della particolare tecnica deve tener conto

dell'esperienza dell'operatore, delle caratteristiche anatomiche del paziente e di altre patologie concomitanti.

In presenza di complicanze dell'IPB, quali ritenzione urinaria refrattaria, ematuria macroscopica persistente, calcoli vescicali, infezioni delle vie urinarie ricorrenti, insufficienza renale, il trattamento chirurgico è fortemente raccomandato.

È possibile effettuare una Trans Urethral Incision of the Prostate (TUIP) quando il volume prostatico è inferiore a 20 ml, il paziente presenta un collo vescicale alto e in assenza di lobi laterali coalescenti. Si ricorre invece ad una TURP quando il volume prostatico è compreso tra 30 ml e 80 ml, oppure quando il paziente presenta un'ipertrofia dei lobi laterali o un lobo medio. Per volumi superiori è preferibile ricorrere ad un intervento di prostatectomia a cielo aperto. Attualmente, si dispone anche di metodiche laser come la HoLEP.

Questa tecnica è stata confrontata attraverso studi clinici randomizzati e controllati con la TURP e la prostatectomia open. I risultati dimostrano che non esistono differenze in termini di efficacia clinica, tuttavia sia la frequenza di emorragia che la lunghezza di ospedalizzazione e di cateterizzazione si sono rivelati fortemente ridotti.

Le più recenti linee guida emanate dall'European Association of Urology consigliano l'adozione di un intervento con prostatectomia laser in pazienti particolarmente a rischio che richiedono un intervento invasivo. Le medesime linee guida definiscono l'HoLEP come un'alternativa alla TURP, indipendentemente da eventuali peculiarità anatomiche del paziente. Il beneficio degli interventi chirurgici risiede nel miglioramento, anche a lungo termine, della sintomatologia (incremento del punteggio International Prostate Symptom Score

di 15 – 20 punti) e dei parametri uroflussometrici ( $Q_{\max}$  superiore a 10 ml/sec rispetto ai valori preoperatori).

Le più frequenti complicanze dell'intervento sono rappresentate dall'eiaculazione retrograda ( 80% dei casi dopo prostatectomia open e 40% dei casi dopo TUIP ), incontinenza del collo vescicale, stenosi uretrale (<5%) e incontinenza urinaria (1-2%). Il tasso di re-interventi è basso complessivamente, più elevato nella TUIP rispetto a TURP e prostatectomia open.

I pazienti sottoposti a trattamenti endoscopici o a cielo aperto possono presentare sanguinamenti. Durante una prostatectomia open un'emorragia si verifica nel 35% dei casi, richiedendo una trasfusione in un terzo dei pazienti. Durante le procedure di ablazione, possono essere arrecati danni alla capsula prostatica. Piccole lesioni non richiedono trattamento specifico, ma è opportuno terminare velocemente la procedura. Perforazioni estese possono condurre alla sindrome TUR, per spandimento di soluzioni ipotoniche nel retro peritoneo.

L'assorbimento di tali soluzioni causa emodiluizione, ipertensione e iponatriemia. Nei casi meno gravi l'apposizione di un catetere di drenaggio e il trattamento con furosemide sono sufficienti a prevenire i sintomi neurologici dell'iponatriemia, ma nei casi più gravi è necessario il ricorso a terapia infusione con soluzione salina o con soluzione ipertonica al 3% in boli da 100 ml. In alcuni casi una lesione del collo vescicale può interessare anche il meato ureterale, in particolare quando queste due strutture sono molto ravvicinate. Tale lesione provoca, nel lungo periodo, una stenosi ureterale.

## **2. OBIETTIVI DELLO STUDIO**

*L'obiettivo dello studio condotto presso il dipartimento di Urologia della Federico II è stato quello di valutare gli effetti di una pregressa chirurgia prostatica (TURP, prostatectomia semplice o TURP laser) sui risultati oncologici e funzionali di un'ampia serie di prostatectomie radicali laparoscopiche.*

La frequenza di diagnosi incidentale di carcinoma prostatico rivelato da TURP o da prostatectomia semplice in pazienti con PSA negativo e DRE negativo si aggira attorno al 6%. Un'anamnesi positiva per TURP è stata individuata come fattore di rischio per lo sviluppo di stenosi anastomotiche, disfunzione erettile e incontinenza urinaria in conseguenza di un intervento di prostatectomia radicale a cielo aperto, laddove non è stato riportato alcun effetto negativo sulla radicalità oncologica.

Durante le scorse due decadi, la Prostatectomia Radicale Laparoscopica (LRP), robot assistita o meno, ha guadagnato crescente popolarità tra gli urologi per il trattamento del carcinoma prostatico localizzato, ma pochi studi hanno valutato gli effetti di un pregresso intervento per patologia prostatica (Previous Prostatic Surgery, PPS) sulla LRP.

Uno dei resoconti più recenti e completi su questa categoria di pazienti ha concluso che la LRP può essere effettuata in pazienti sottoposti a TURP per quanto concerne il rispetto della radicalità oncologica, ma a spese di scarsi risultati intraoperatori e postoperatori. Inoltre è stato descritto un alterato recupero dell'attività sessuale nel postoperatorio.



### **3. MATERIALI E METODI**

#### **3.1. Disegno dello studio**

Nel periodo compreso tra Febbraio 2010 e Febbraio 2015, 946 pazienti consecutivi sono stati sottoposti dalla stessa equipe chirurgica a LRP per carcinoma prostatico localizzato. In questo gruppo erano presenti 98 pazienti (10.4%) con anamnesi positiva per trattamento chirurgico effettuato per IPB. Tutti i pazienti sono stati informati circa le alternative terapeutiche per il trattamento di un carcinoma incidentale della prostata (Sorveglianza attiva, Brachiterapia, High-Intensity focused ultrasoun -HIFU- e *external beam radiation*) e la scelta del trattamento con LRP è stata presa di comune accordo tra l'urologo ed il paziente.

In tutti i casi la LRP è stata realizzata non prima di 4 mesi dal precedente intervento chirurgico sulla prostata. I dati preoperatori, intraoperatori e postoperatori sono stati raccolti in un database prospettico, mentre per le finalità del presente studio è stato condotto un confronto retrospettivo tra pazienti precedentemente sottoposti a PPS (gruppo A) e pazienti senza pregressi interventi sulla prostata (gruppo B).

Nei pazienti appartenenti al gruppo A la diagnosi di carcinoma prostatico era stata posta o in maniera casuale su campioni anatomopatologici raccolti durante interventi di chirurgia prostatica oppure in periodi successivi su frustoli prelevati con biopsie prostatiche nel corso del follow up. La LRP è sempre stata effettuata con approccio extraperitoneale.

### 3.2. Casistica Chirurgica

La LRP è stata effettuata sempre con un approccio extraperitoneale così come descritto in precedenza. L'unico atto chirurgico differente adottato in questa coorte di pazienti è stata un'apertura più larga della parete vescicale, 1-2 cm prossimalmente alla giunzione vescicoprostatica, in modo da conservare una migliore visualizzazione del collo vescicale e dell'ostio uretrale, in particolare durante la dissezione posteriore.

In caso di pazienti con Gleason score maggiore di 6 e/o con livelli di PSA superiori a 10 ng/ml, si è praticata una linfadenectomia a livello della fossa otturatoria e dei vasi iliaci esterni.

Nei pazienti appartenenti al gruppo A non sono mai stati collocati stent ureterali nel periodo preoperatorio.

Tutti i campioni sono stati valutati da due anatomo-patologici del nostro stesso istituto: per la stadiazione e per il grading ci si è avvalsi, come già descritto in precedenza, del sistema Tumor-Nodes-Metastases (TNM) elaborato dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC) e del Gleason Score System, rispettivamente. I margini positivi sono stati definiti, come già descritto da Rosen e coll. [143], come un interessamento del tumore sulla superficie del campione marcata con inchiostro o come aree prive di una capsula ben identificabile.

Nel gruppo A si è potuto effettuare una procedura *nerve-sparing* in 39 pazienti (40%) [*nerve-sparing* monolaterale in 29 pazienti (30%) vs una *nerve-sparing* bilaterale in 10 pazienti (10%)]; mentre nel gruppo B la procedura *nerve-sparing* si è effettuata in 390 pazienti (46%): monolaterale in 305 pazienti (36%) e bilaterale in 85 pazienti (10%). La tecnica *nerve-sparing* bilaterale è stata eseguita in pazienti con le seguenti caratteristiche preoperatorie: IIEF-5  $\geq$  21 e EHS  $\geq$  3; con

PSA < 10, Gleason  $\leq 7$  e solo due frustoli positivi in almeno 12 prelievi biotici; mentre la procedura monolaterale la si è riservata a casi con Gleason score 4+3 o con più di 2 frustoli positivi in almeno 12 prelievi alla biopsia.

### **3.3. Follow-up**

Per tutti i pazienti è stato programmato un follow up con visite ad intervalli di 1, 3 e 6 mesi presso il Dipartimento di Urologia della Federico II e successivamente ogni 6 mesi. Un follow up minimo di 2 anni è stato possibile per tutti i 946 pazienti, mentre un follow up di 5 anni è stato disponibile per 589 casi (62%). La funzione erettile è stata valutata utilizzando l' International Index of Erectile Function (IIEF-5) e l' Erection Hardness Score (EHS), mentre la valutazione del grado di incontinenza è stata ottenuta attraverso il sub score dell'incontinenza dell'International Continence Society (ICS), nella sua versione ridotta. [144]

I pazienti sono stati considerati dotati di una normale funzione sessuale in presenza di un punteggio IIEF-5 superiore o uguale a 21 e di un EHS superiore o uguale a 3, indipendentemente dall'assunzione di terapia farmacologica orale. [145]. Tutte le complicanze verificatesi nei primi 30 giorni post-operatori sono state registrate e definite in accordo al sistema di Clavien modificato da Dindo. [146].

Una valutazione trasversale retrospettiva è stata condotta al fine di valutare i risultati chirurgici, oncologici e funzionali per comparare i gruppi A e B. È stato utilizzato il test t-student per le variabili con distribuzione normale e il  $\chi^2$  per confrontare due proporzioni. Per ogni base di paragone statistica, la significatività è stata fissata a  $p < 0.5$ .

La sopravvivenza libera da ricorrenza biochimica (Biochemical Recurrence – Free Survival, BCRFS) è stata confrontata tra i due gruppi sulla base del metodo Kaplan – Meier usando un SPSS di 17.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). La dimensione del campione è stata calcolata in base alle differenze di risultati oncologici e funzionali postoperatori (continenza urinaria e potenza) utilizzando una dimensione effetto di 1,0, un livello alfa di 0,05, e una potenza di 0,80. La determinazione della dimensione del campione e l'effetto era appropriato per il numero di gruppi di trattamento in questo tipo di ricerca e coerente con linee guida pubblicate in precedenza.

#### 4. RISULTATI

Le caratteristiche anagrafiche dei pazienti e la stadiazione preoperatoria del tumore sono elencate in Tabella 3.

Tabella 3	Gruppo A	Gruppo B	P value
<b>Pazienti</b>	98	848	
<b>Età media ± DS</b>	67.2 ± 3.5	65.1 ± 3.5	0.38
<b>PSA Totale medio ± DS</b>	7.1 ± 2.1	9.8 ± 2.8	<0.001
<b>IIEF-5 medio preoperatorio ± DS</b>	22.7 ± 2.4	21.9 ± 2.6	0.15
<b>IPSS medio preoperatorio ± DS</b>	10.3 ± 4.1	11.6 ± 5.5	0.12
<b>Stadio clinico</b>			
T1a-T1b	26 ( 27%)	38 (4.5%)	
T1c	51 ( 52%)	491 (58%)	
T2a	11 ( 11%)	182 (21.5%)	
T2b	7 (7 %)	72 (8.5%)	
T3a	1 (1%)	38 (4.5%)	
T3b	2 (2 %)	27 (3%)	
<b>Peso medio della prostata</b>	31.0 ± 9.2	53.0 ± 11.9	<0.001
<b>Gleason score medio alla biopsia</b>	6.2 ± 0.6	6.3 ± 0.9	0.19
<b>Pregressa chirurgia prostatica</b>			
TURP Monopolare	81 (82.6 %)	0	
Holmium Laser TURP (HOLEP)	11 (11.2%)	0	
Prostatectomia semplice	6 (6.1%)	0	

Nel gruppo A, la diagnosi di carcinoma prostatico è stata posta incidentalmente nel 42% dei casi, mentre nel 58% dei casi essa è stata raggiunta grazie a biopsia prostatica. Entrambi i gruppi sono omogenei per età (Gruppo A:

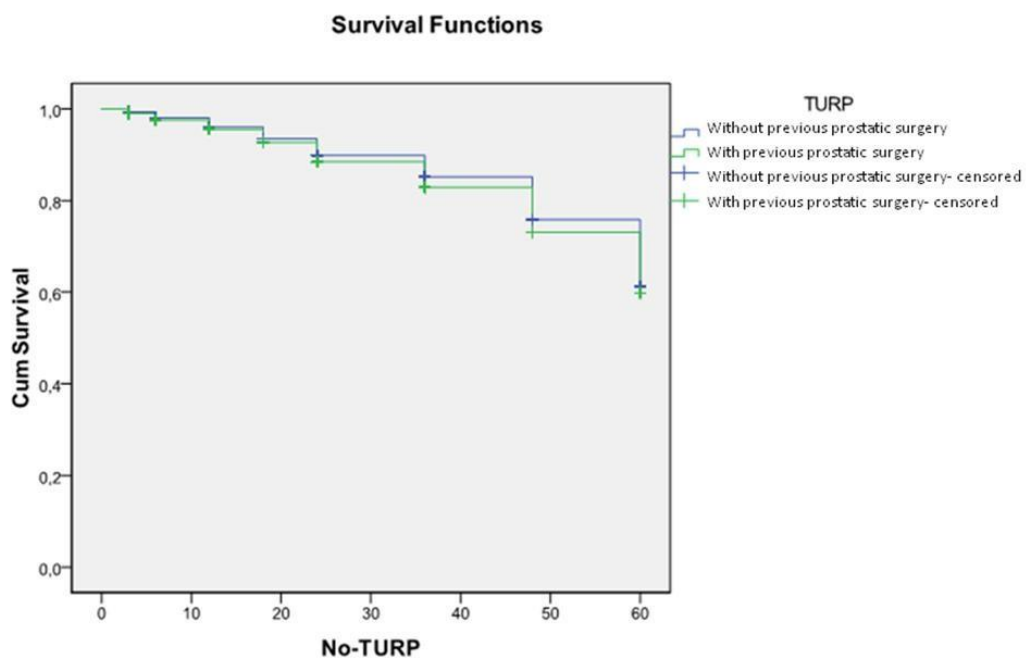
67.2 ± 3.5 anni; Gruppo B: 65.1 ± 3.5; p: 0.38), e per le caratteristiche del tumore (stadio clinico e Gleason Score); mentre sono stati riscontrati livelli sierici di PSA preoperatorio (Gruppo A: 7.1 ± 2.1; Gruppo B 9.8 ± 2.8; p < 0.001) e un peso medio prostatico (Gruppo A: 31.0 ± 9.2; Gruppo B: 53.0 ± 11.9; p<0.001) significativamente più alti nel Gruppo B .

La TURP monopolare è risultata la metodica di intervento prostatico più frequentemente utilizzata prima della LRP in 81 casi (82.6%), seguita da TURP laser (HoLEP) in 11 casi (11.2%) e infine da prostatectomia semplice in 6 casi (6.1%). L'IIEF-5 medio preoperatorio era 22.7 ± 2.4 e 21.9 ± 2.6 nel Gruppo A e nel Gruppo B, rispettivamente (p=.15); l'IPSS medio preoperatorio risultava 10.3 ± 4.1 nel Gruppo A e 11.6 ± 5.5 nel gruppo B (p=0.12).

I risultati oncologici sono mostrati in Tabella 4: nessun paziente ha riportato assenza di neoplasia all'esame istologico definitivo (pT0), il tasso di margini positivi è maggiore, seppur non in modo statisticamente significativo, nel Gruppo A in pazienti allo stadio pT3a e pT3b. Come mostrato nella Figura 4, inoltre, non vi è differenza statisticamente significativa per ciò che riguarda la Biochemical Recurrence Free Survival tra i due gruppi.

Nella tabella 5 sono evidenziati i dati inerenti al tempo intraoperatorio, postoperatorio e le relative complicanze (Classificazione di Clavien). Il tempo operatorio medio è risultato significativamente più lungo nel gruppo A (208 minuti nel gruppo A vs 193 minuti nel gruppo B; p<0.001). Similmente, la perdita ematica media si è rivelata maggiore nei pazienti del gruppo A (624 ml vs 606 ml; p<0.05).

Tabella 4	Gruppo A	Gruppo B	P value
<b>Pazienti</b>	98	848	
<b>Gleason score medio dopo LRP</b>	6.8 ± 0.7	6.9 ± 0.7	0.43
<b>Stadio pTNM</b>			
pT2a	17 (18%)	152 (18%)	
pT2b	36 (37%)	322 (38%)	
pT2c	30 (31%)	118 (14%)	
pT3a	11 (10%)	161 (19%)	
pT3b	4 (4%)	93 (11%)	
<b>Margini chirurgici positivi</b>			
Complessivo	20 (20%)	136 (16%)	0.28
pT2	11/83 (13%)	106/592 (18%)	
pT3a	7/11 (43%)	51/161 (31.5%)	
pT3b	2/4 (51%)	38/93 (40,5%)	



**Figura 4 Biochemical Recurrence Free Survival (BCRFS) in pazienti appartenenti al gruppo A e al gruppo B.**

Tabella 5	Gruppo A	Gruppo B	P value
Numero di pazienti	98	848	
Tempo operatorio medio (min)	208	193	<0.001
Perdita ematica media (ml)	606	624	<0.05
Durata media del ricovero (giorni)	6,6	6.5	0.58
Tempo di cateterizzazione medio (giorni)	9,6	7.7	<0.001
Procedure <i>nerve-sparing</i>	39 (40%)	390 (46%)	
<i>nerve-sparing</i> monolaterale	29 (30%)	305 (36%)	
<i>nerve-sparing</i> bilaterale	10 (10%)	85 (10%)	
Complicanze chirurgiche complessive	16 (16%)	28 (3.3%)	<0.001
Conversione a chirurgia open	0 (0%)	0 (0%)	1.0
Infezione di ferita o ematoma	2 (2%)	6(0.7%)	0.17
Linfocele	2 (1,9%)	11(1.3%)	0.75
Lesione del retto	2 (2%)	1(0.1%)	<0.01
Stenosi dell'anastomosi	10 (10,2%)	10(1.2%)	<0.001

Il tempo di ospedalizzazione è risultato simile nei due gruppi, ma un maggior tempo di cateterizzazione è stato riscontrato in pazienti appartenenti al gruppo A (9,6 vs 7,7 giorni;  $p < 0.001$ ).

Il tasso complessivo di complicanze osservate è maggiore nel gruppo A rispetto al gruppo B (16% vs 3,3%;  $p > 0.001$ ), con una differenza statisticamente significativa per l'incidenza di lesioni rettali (CLAVIEN IIIB Gruppo A 2% vs Gruppo B 0,1%;  $p < 0.01$ ) e di stenosi dell'anastomosi (CLAVIEN IIIB Gruppo A 9,2% vs Gruppo B 1,2%;  $p < 0.001$ ).

La frequenza di un completo recupero della continenza urinaria è risultata significativamente più elevata in paziente del gruppo B sia al follow-up di un anno (Gruppo A: 84.7% vs Gruppo B: 91.7%;  $p < 0.05$ ) che a quello di due anni (Gruppo A: 90.8% vs Gruppo B 98.1%;  $p < 0.001$ ). Allo stesso modo, il tasso di recupero



della potenza sessuale è risultata maggiore nei pazienti del gruppo B pur non raggiungendo una differenza statisticamente significativa nell'utilizzo della tecnica *nerve sparing* monolaterale rispetto a quella bilaterale, al primo e al secondo anno di follow up.

I risultati funzionali riguardanti la continenza urinaria e la funzione erettile per i due gruppi sono riportati nella tabella 6.

<b>Tabella 6 – Percentuale di recupero della continenza</b>			
	<b>Gruppo A N (%)</b>	<b>Gruppo B N(%)</b>	<b>P Value</b>
<b>12 mesi</b>	83 (84.7%)	777 (91.7%)	<0.05
<b>24 mesi</b>	89 (90.8%)	831 (98.1%)	<0.001
<b>Percentuale di recupero della funzione sessuale secondo il tipo di chirurgia <i>nerve-sparing</i></b>			
	<b>Gruppo A N (%)</b>	<b>Gruppo B N(%)</b>	<b>P Value</b>
<b>12 mesi</b>			
<i>nerve-sparing</i> monolaterale	9 (31%)	99(32.4%)	0.382
<i>nerve-sparing</i> bilaterale	3(33.3%)	39 (45.7%)	0.243
<b>24 mesi</b>			
<i>nerve-sparing</i> monolaterale	12 (41.3%)	132(43.3%)	0.667
<i>nerve-sparing</i> bilaterale	7 (70%)	73(85.7%)	0.219

## 5. DISCUSSIONE

Nelle ultime 2 decadi la Prostatectomia Radicale Video-Laparoscopica (LRP), in centri specializzati, si è imposta come trattamento sicuro ed efficace per il carcinoma prostatico. [148; 154-160]. Indipendentemente dal tipo di approccio chirurgico, una anamnesi di pregressa TURP determina maggiori difficoltà per il chirurgo che effettua la Prostatectomia Radicale; perforazioni della capsula prostatica con stravasamento del liquido di irrigazione in corso di TURP possono esitare in una fibrosi peri-prostatica che determina un'alterazione del piano chirurgico, che a sua volta rende complessa la dissezione. [126, 161]

Questo studio, basato sull'osservazione di circa 1000 pazienti, suggerisce che una PPS non incide sull'outcome oncologico della LRP, ma influenza negativamente sia i risultati intraoperatori che postoperatori, il tasso complessivo di complicanze e i risultati funzionali conseguenti alla LRP.

L'effetto di una pregressa TURP sulla prostatectomia open e sulla LRP è ancora molto dibattuto, anche se numerosi studi già pubblicati hanno tentato di valutare quantitativamente tale problematica. Ad oggi, lo studio più vasto che ha esaminato i risultati chirurgici e funzionali della LRP in seguito ad una TURP è stato pubblicato da Menard e coll. nel 2008. [122]

Questo studio raggiunse la conclusione che non vi era alcun impatto negativo sui risultati oncologici e sulla continenza urinaria, ma una pregressa TURP era associata ad un peggioramento dei risultati intraoperatori e postoperatori nonché ad una più difficile preservazione della funzione sessuale. Rispetto agli articoli pubblicati in passato, i quali prendevano in considerazione solo gli effetti della TURP, lo studio condotto presso il Dipartimento di Urologia della Federico II include anche i casi di TURP laser (HoLEP) e di prostatectomia

semplice. In base ai dati raccolti, la tipologia di PPS non ha alcuna influenza sulla LRP, con l'eccezione dei pazienti precedentemente sottoposti a prostatectomia semplice.

In questi ultimi, infatti, l'accesso allo spazio di Retzius si è rivelato più impegnativo a causa della presenza di aderenze indotte da suture vescicali o di quelle confezionate a ridosso della parete addominale. Purtroppo non è stato possibile supportare questa evidenza con i dati a nostra disposizione in quanto l'esiguità del campione rende qualsiasi tipo di analisi impossibile.

Ad ogni modo, questa condizione rende più difficile la fase dell'accesso allo spazio di Retzius ed il posizionamento dei trocar tanto da rendere necessario, in alcuni casi particolarmente complicati, il posizionamento dei trocar sotto visualizzazione endoscopica. Come atteso, i valori preoperatori di PSA e il peso prostatico medio erano inferiori nei pazienti appartenenti al gruppo A rispetto ai pazienti non sottoposti ad alcun intervento per patologia prostatica.

Nell'ambito degli esiti intraoperatori, sulla base dei dati raccolti, sono stati osservati risultati peggiori nei pazienti sottoposti a PPS con una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la durata dell'intervento e la perdita ematica media. Nell'ambito degli esiti postoperatori, un tempo di cateterizzazione più lungo è stato riscontrato nei pazienti del gruppo A, laddove non è stata osservata alcuna differenza tra i due gruppi in termini di giorni di ospedalizzazione.

La lunga durata di cateterizzazione è stata attribuita al fatto che il catetere vescicale sia stato lasciato più a lungo in sede in modo tale da consentire la guarigione ottimale della sutura vescico-uretrale. Un tasso di complicanze più

elevato, in generale, è stato osservato nei pazienti sottoposti a PPS con una più elevata incidenza di lesioni rettali e stenosi anastomotiche.

Una frequenza pari al 16%, all'apparenza assai consistente, è stata pesantemente condizionata da un'incidenza di stenosi dell'anastomosi pari al 10,2%. Il tasso significativamente più elevato di stenosi anastomotiche in questo gruppo di pazienti potrebbe essere spiegato dalla compromissione del processo di guarigione a livello dell'anastomosi a causa della cicatrizzazione e della fibrosi a carico del collo vescicale, precedentemente inciso.

Allo stesso modo, Jaffe et al. [161] , in uno studio retrospettivo che analizzava i risultati chirurgici di uomini sottoposto a LRP dopo una pregressa TURP , hanno concluso che i pazienti precedentemente sottoposti a chirurgia prostatica presentavano esiti peggiori a livello chirurgico e postoperatorio per quanto attiene al tempo operatorio, alla durata dell'ospedalizzazione e al tasso complessivo di complicanze. Così come riscontrato da altri Autori in passato, le maggiori difficoltà sono state riscontrate durante la resezione del piano posteriore della prostata e durante la dissezione dell'apice e l'identificazione del moncone uretrale, in particolare dopo recente TURP.

Analogamente, sebbene fosse stato imposto un tempo minimo di 4 mesi dall'ultimo intervento chirurgico sulla prostata prima di effettuare la LRP, al fine di ridurre la fibrosi periprostatica causata dal precedente intervento, l'equipe ha riferito una maggiore difficoltà nelle fasi chirurgiche di approccio al piano prostatico posteriore e all'apice. Ciò può aver contribuito al tempo operatorio sensibilmente più lungo e alla maggior incidenza di lesioni a carico del retto. Entrambi i casi di lesione rettale sono stati individuati durante l'intervento e sono

stati riparati confezionando una sutura continua a doppio strato del retto, seguita da nutrizione parenterale prolungata.

Nonostante le difficoltà tecniche incontrate durante l'intervento chirurgico in pazienti sottoposti a pregressa chirurgia prostatica, non è stato osservato alcun impatto sui risultati oncologici dopo LRP come indicato dal fatto che il tasso attuariale di sopravvivenza libera da progressione a 5 anni era simile nei due gruppi.

Ad ogni modo, i dati raccolti sulla positività dei margini chirurgici ne mostra un'elevata percentuale in pazienti allo stadio T3a e T3b, anche se non in maniera statisticamente significativa.

Questo risultato è in contrasto con quello riscontrato da Jaffe et al. i quali hanno riscontrato una frequenza più alta e statisticamente significativa di margini di resezione positivi in pazienti sottoposti a LRP dopo TURP. Risultati funzionali migliori sono stati riscontrati in pazienti senza anamnesi positiva per PPS, eccezion fatta per il recupero della potenza sessuale. La mancanza di una differenza statisticamente significativa in merito alla potenza sessuale tra i due gruppi potrebbe essere spiegata dallo scarso numero di pazienti ai quali è stata praticata una prostatectomia *nerve sparing* nel gruppo A.

In base ai dati raccolti, la continenza urinaria è risultata compromessa sia a 1 anno che a 2 anni di follow-up nei pazienti già sottoposti a chirurgia prostatica. Possono enumerarsi due motivazioni per spiegare tale risultato: (1) l'approccio più complesso all'apice prostatico e al moncone uretrale possono aver condotto ad una disfunzione dello sfintere urinario; (2) la presenza di un contingente pari al 10,2% di pazienti appartenenti al gruppo A che, a causa del trattamento necessario per la stenosi dell'anastomosi vescicouretrale, non hanno potuto portare a termine un ciclo

di riabilitazione. I nostri rilievi confermano che il recupero sessuale dipende strettamente sul tipo di chirurgia *nerve sparing* effettuata ed evidenzia il fatto che effettuare una procedura *nerve sparing* in pazienti già sottoposti a chirurgia prostatica rende indubbiamente l'intervento più impegnativo. Probabilmente, la maggiore differenza tra i due gruppi nel tempo, sebbene non statisticamente significativa, è da imputare al fatto che la conservazione del fascio vascolo-nervoso è stata tecnicamente realizzabile solo in un numero limitato di pazienti del gruppo A.

Per questo motivo la risposta di questi ultimi alla terapia con agenti orali si è mostrata inferiore rispetto a quella osservata nei pazienti appartenenti al gruppo B. L'unico limite del presente studio, che è doveroso riconoscere, è la carenza di una valutazione preoperatoria della continenza urinaria e della funzione sessuale, data la natura retrospettiva dello studio, che può aver condotto ad un *bias* nella valutazione dell'impatto della pregressa chirurgia prostatica sui risultati funzionali.

## **6. CONCLUSIONI**

I risultati emersi dal presente studio confermano che la LRP eseguita dopo un precedente intervento per patologia prostatica benigna (IPB) può essere effettuata senza compromettere la radicalità oncologica della procedura. Tuttavia, il particolare tipo di intervento è tecnicamente più complesso come mostrato dai risultati intraoperatori e postoperatori, dal tasso generale di complicanze e dall'impatto negativo sugli esiti funzionali, in termini di recupero della completa continenza urinaria e del recupero della funzione sessuale. Di conseguenza, l'intervento andrebbe riservato ad operatori particolarmente esperti nella tecnica di prostatectomia laparoscopica, mentre il paziente, attraverso un adeguato counseling pre-operatorio, dovrebbe essere informato sull'aumentato rischio di effetti collaterali funzionali dell'intervento.

## 7. BIBLIOGRAFIA

1. **Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM:** GLOBOCAN 2002 Cancer Incidence, 1. Mortality and Prevalence Worldwide. IARC CancerBase No. 5, version 2.0 IARCPress, Lyon, 2004.
2. **Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds):** Cancer Incidence in five Continents. IARC Publication No.155 IARCPress, Lyon 2002.
3. **Gronberg H:** Prostate Cancer Epidemiology. *Lancet Oncol.*; 361:859-64, 2003.3
4. **Ries LAG, Eisner M, Kosary CL, et al:** SEER Cancer Statistics Review,1973-1999. Bethesda, National Cancer Institute, 2002
5. **Ogunbiyi JO, Shittu OB:** Increased incidence of prostate cancer in Nigerians. *J. 5. Natl. Med. Assoc.*; 91:159-164, 1999
6. **Vercelli M, Quaglia A, Marani E, Parodi S:** Prostate cancer incidence and mortality 6. trends among elderly and adult Europeans. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*; 35:133-144, 2000
7. **Quaglia A, Parodi S, Grosclaude P, Martinez-Garcia C, Coeberg JW, Vercelli M:** 7. Differences in epidemic rise and decrease of prostate cancer among geographic areas in Southern Europe: an analysis of differential trends in incidence and mortality in France, Italy and Spain. *Eur. J. Cancer*; 39:654-665, 2003
8. **Tretli S, Engeland A, Haldorsen T, et al:** Prostate Cancer: look to Denmark. *J. Natl. 8. Cancer Inst.*; 88:128, 1996.
9. **Cauchi C, Saracino B, Lopez M, Bonadonna G:** Carcinoma della prostata. In Lopez M, *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo, Roma, III Edizione, 2010, 1985-2015.
10. **McNeal JE:** Normal anatomy of the prostate and changes in benign prostatic hypertrophy and carcinoma. *Semin Ultrasound CT MR*.1988;9(5):329-334.
11. **McNeal JE:** The prostate and prostatic urethra: a morphologic synthesis.*J Urol*. 1972;107(6):1008-1016.



12. **Walsh PC, Lepor H, Eggleston JC:** Radical prostatectomy with preservation of sexual function: anatomical and pathological considerations. *Prostate* 1983;4(5):473-485.
13. **Klein E:** Prostate cancer. *Urol Oncol.* 26(5):494.
14. **Burkhard FC, Schumacher MC, Studer UE:** An extended pelvic lymph- node dissection should be performed in most patients if radical prostatectomy is truly indicated. *Nat Clin Pract Urol.* 2006;3(9):454-455. doi:10.1038/ncpuro0558.
15. **Bader P, Burkhard FC, Markwalder R, Studer UE:** Is a limited lymph node dissection an adequate staging procedure for prostate cancer? *J Urol.* 2002;168(2):514-518;
16. **Mattei A, Fuechsel FG, Bhatta Dhar N, et al:** The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. *Eur Urol.* 2008;53(1):118-125.
17. **Kawakami J, Meng M V, Sadetsky N, Latini DM, Duchane J, Carroll PR:** Changing patterns of pelvic lymphadenectomy for prostate cancer: results from CaPSURE. *J Urol.* 2006;176(4 Pt 1):1382-1386.
18. **Parker CC, Husband J, Dearnaley DP:** Lymph node staging in clinically localized prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 1999;2(4):191-199.
19. **Partin AW, Kattan MW, Subong EN, et al:** Combination of prostate-specific antigen, clinical stage, and Gleason score to predict pathological stage of localized prostate cancer. A multi-institutional update. *JAMA.*1997;277(18):1445-1451.
20. **Purohit RS, Shinohara K, Meng M V, Carroll PR:** Imaging clinically localized prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 2003;30
21. **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 (9):1713-1717.
22. **O'Malley KJ, Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Partin AW:** Influence of biopsy perineural invasion on long-term biochemical disease-free survival after radical prostatectomy. *Urology.* 2002;59(1):85-90.
23. **Bismar TA, Lewis JS, Vollmer RT, Humphrey PA:** Multiple measures of carcinoma extent versus perineural invasion in prostate needle biopsy

- tissue in prediction of pathologic stage in a screening population. *Am J Surg.Pathol.* 2003;27(4):432-440.
24. **Epstein JI:** An update of the Gleason grading system. *J Urol.*2010;183(2):433-440.
25. **Patel AA, Chen M-H, Renshaw AA, D'Amico A V:** PSA failure following definitive treatment of prostate cancer having biopsy Gleason score 7 with tertiary grade 5. *JAMA.* 2007; 298(13):1533-1538.
26. **Rietbergen JB, Hoedemaeker RF, Kruger AE, Kirkels WJ, Schröder FH:** The changing pattern of prostate cancer at the time of diagnosis: characteristics of screen detected prostate cancer in a population based screening study. *J Urol.* 1999;161(4):1192-1198.
27. **Schröder FH, Hermanek P, Denis L, Fair WR, Gospodarowicz MK, Pavone-Macaluso M:** The TNM classification of prostate cancer. *Prostate Suppl.* 1992;4:129-138.
28. **Partin AW, Pound CR, Clemens JQ, Epstein JI, Walsh PC:** Serum PSA after anatomic radical prostatectomy. The Johns Hopkins experience after 10 years. *Urol Clin North Am.* 1993;20(4):713-725.
29. **Pound CR, Walsh PC, Epstein JI, Chan DW, Partin AW:** Radical prostatectomy as treatment for prostate-specific antigen-detected stage T1c prostate cancer. *World J Urol.* 1997;15(6):373-377.
30. **Nakanishi H, Groskopf J, Fritsche HA, et al:** PCA3 molecular urine assay correlates with prostate cancer tumor volume: implication in selecting candidates for active surveillance. *J Urol.* 2008;179(5):1804-1809;
31. **Whitman EJ, Groskopf J, Ali A, et al:** PCA3 score before radical prostatectomy predicts extracapsular extension and tumor volume. *J Urol.* 2008;180(5):1975-1978;
32. **Van Gils MPMQ, Hessels D, Hulsbergen-van de Kaa CA, et al:** Detailed analysis of histopathological parameters in radical prostatectomy specimens and PCA3 urine test results. *Prostate.* 2008;68(11):1215-1222.
33. **Jansen FH, Roobol M, Jenster G, Schröder FH, Bangma CH:** Screening for prostate cancer in 2008 II: the importance of molecular subforms of prostate-specific antigen and tissue kallikreins. *Eur Urol.* 2009;55(3):563-574.

34. **Gretzer MB, Partin AW:** PSA markers in prostate cancer detection. *Urol Clin North Am.* 2003;30(4):677-686.
35. **McCormack RT, Rittenhouse HG, Finlay JA, et al:** Molecular forms of prostate-specific antigen and the human kallikrein gene family: a new era. *Urology.* 1995; 45(5): 729-744.
36. **Berger AP, Deibl M, Strasak A, et al:** Large-scale study of clinical impact of PSA velocity: long-term PSA kinetics as method of differentiating men with from those without prostate cancer. *Urology.* 2007;69(1):134-138.
37. **Egger SE, Yossepowitch O, Roehl KA, Loeb S, Yu X, Catalona WJ:** Relationship of prostate-specific antigen velocity to histologic findings in a prostate cancer screening program. *Urology.* 2008;71(6):1016-1019.
38. **Vickers AJ, Wolters T, Savage CJ, et al:** Prostate-specific antigen velocity for early detection of prostate cancer: result from a large, representative, population-based cohort. *Eur Urol.* 2009;56(5):753-760.
39. **Gjengstø P, Paus E, Halvorsen OJ, et al:** Predictors of prostate cancer evaluated by receiver operating characteristics partial area index: a prospective institutional study. *J Urol.* 2005;173(2):425-428.
40. **Littrup PJ, Kane RA, Williams CR, et al:** Determination of prostate volume with transrectal US for cancer screening. Part I. Comparison with prostate-specific antigen assays. *Radiology.* 1991;178(2):537-542.
41. **Veneziano S, Pavlica P, Querzé 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(2):112-116.
42. **Babaian RJ, Fritsche HA, Evans R.:** Prostate-specific antigen and prostate gland volume: correlation and clinical application. *J Clin Lab Anal.* 1990;4(2):135-137.
43. **Schröder FH, Roobol MJ:** Defining the optimal prostate-specific antigen threshold for the diagnosis of prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2009;19(3):227-231.
44. **Thompson IM, Pauler DK, Goodman PJ, et al:** Prevalence of prostate cancer among men with a prostate-specific antigen level < or =4.0 ng per milliliter. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2239-2246.

45. **Gann PH, Hennekens CH, Stampfer MJ:** A prospective evaluation of plasma prostate-specific antigen for detection of prostatic cancer. *JAMA*. 1995;273(4):289-294
46. **Brawer MK, Chetner MP, Beatie J, Buchner DM, Vessella RL, Lange PH:** Screening for prostatic carcinoma with prostate specific antigen. *J Urol*. 1992;147(3 Pt 2):841-845.
47. **Mueller EJ, Crain TW, Thompson IM, Rodriguez FR:** An evaluation of serial digital rectal examinations in screening for prostate cancer. *J Urol*. 1988;140(6):1445-1447.
48. **Guess HA, Heyse JF, Gormley GJ, Stoner E, Oesterling JE:** Effect of finasteride on serum PSA concentration in men with benign prostatic hyperplasia. Results from the North American phase III clinical trial. *Urol Clin North Am*. 1993;20(4):627-636.
49. **Shingleton WB, Terrell F, Kolski J, May W, Renfro DL, Fowler JE:** Prostate specific antigen measurements after minimally invasive surgery of the prostate in men with benign prostatic hypertrophy. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2000;3(3):200-202.
50. **Ercole CJ, Lange PH, Mathisen M, Chiou RK, Reddy PK, Vessella RL:** Prostatic specific antigen and prostatic acid phosphatase in the monitoring and staging of patients with prostatic cancer. *J Urol*. 1987;138(5):1181-1184
51. **Wang MC, Papsidero LD, Kuriyama M, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM:** Prostate antigen: a new potential marker for prostatic cancer. *Prostate*. 1981; 2(1): 89-96.
52. **Oesterling JE, Cooner WH, Jacobsen SJ, Guess HA, Lieber MM:** Influence of patient age on the serum PSA concentration. An important clinical observation. *Urol Clin North Am*. 1993;20(4):671-680.
53. **Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW:** Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med*. 1996;335(5):304-310.
54. **Baillargeon J, Pollock BH, Kristal AR, et al:** The association of body mass index and prostate-specific antigen in a population-based study. *Cancer*. 2005;103(5):1092-1095.

55. **Carlsson S, Maschino A, Schröder F, et al:** Predictive value of four kallikrein markers for pathologically insignificant compared with aggressive prostate cancer in radical prostatectomy specimens: results from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer section Rotterdam. *Eur Urol.* 2013;64(5):693-699.
56. **Vickers AJ, Cronin AM, Aus G, et al:** A panel of kallikrein markers can reduce unnecessary biopsy for prostate cancer: data from the European Randomized Study of Prostate Cancer Screening in Göteborg, Sweden. *BMC Med.* 2008;6:19.
57. **Okotie OT, Roehl KA, Han M, Loeb S, Gashti SN, Catalona WJ:** Characteristics of prostate cancer detected by digital rectal examination only. *Urology.* 2007;70(6):1117-1120.
58. **Smith DS, Catalona WJ:** Interexaminer variability of digital rectal examination in detecting prostate cancer. *Urology.* 1995;45(1):70-74.
59. **Marko J, Gould CF, Bonavia GH, Wolfman DJ:** State-of-the-art imaging of prostate cancer. *Urol Oncol.* June 2015.
60. **Schröder FH, van der Maas P, Beemsterboer P, et al:** Evaluation of the digital rectal examination as a screening test for prostate cancer. Rotterdam section of the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(23):1817-1823.
61. **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(5 Pt1):1520-1525.
62. **Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al:** Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer: results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. *J Urol.* 1994;151(5):1283-1290.
63. **Cooner WH, Mosley BR, Rutherford CL, et al:** Prostate cancer detection in a clinical urological practice by ultrasonography, digital rectal examination and prostate specific antigen. 1990. *J Urol.* 2002;167(2 Pt 2)

64. **Williams H, Powell IJ, Land SJ, et al.** Vitamin D receptor gene polymorphisms and disease free survival after radical prostatectomy. *Prostate*. 2004;61(3):267-275.
65. **Oakley-Girvan I, Feldman D, Eccleshall TR, et al:** Risk of early-onset prostate cancer in relation to germ line polymorphisms of the vitamin D receptor. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(8):1325-1330.
66. **Ahn J, Peters U, Albanes D, et al:** Serum vitamin D concentration and prostate cancer risk: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*.
67. **Jacobs ET, Giuliano AR:** Martínez ME, Hollis BW, Reid ME, Marshall JR. Plasma levels of 25-hydroxyvitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D and the risk of prostate cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2004;89-90(1-5):533-537.
68. **Chan JM, Giovannucci EL:** Dairy products, calcium, and vitamin D and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev*. 2001;23(1):87-92.
69. **Krishnan A V, Peehl DM, Feldman D:** The role of vitamin D in prostate cancer. *Recent Results Cancer Res*. 2003;164:205-221.
70. **Peehl DM, Krishnan A V, Feldman D:** Pathways mediating the growth-inhibitory actions of vitamin D in prostate cancer. *J Nutr*. 2003;133(7 Suppl):2461S-2469S
71. **Deo DD, Rao AP, Bose SS, et al:** Differential effects of leptin on the invasive potential of androgen-dependent and -independent prostate carcinoma cells. *J Biomed Biotechnol*. 2008;
72. **Frankenberry KA, Somasundar P, McFadden DW, Vona-Davis LC:** Leptin induces cell migration and the expression of growth factors in human prostate cancer cells. *Am J Surg*. 2004;188(5):560-565.
73. **Somasundar P, Frankenberry KA, Skinner H, et al:** Prostate cancer cell proliferation is influenced by leptin. *J Surg Res*. 2004;118(1):71-82.
74. **Ribeiro R, Lopes C, Medeiros R:** The link between obesity and prostate cancer: the leptin pathway and therapeutic perspectives. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2006;9(1):19-24.
75. **Chung WK, Leibel RL:** The links between obesity, leptin, and prostate cancer. *Cancer J*. 12(3): 178-181.

- 76. Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al:** Insulin-like growth factors, their binding proteins, and prostate cancer risk: analysis of individual patient data from 12 prospective studies. *Ann Intern Med.* 2008;149(7):461-471.
- 77. Koistinen H, Paju A, Koistinen R, et al:** Prostate-specific antigen and other prostate-derived proteases cleave IGFBP-3, but prostate cancer is not associated with proteolytically cleaved circulating IGFBP-3. *Prostate.* 2002;50(2):112-118.
- 78. Fielder PJ, Rosenfeld RG, Graves HC, et al:** Biochemical analysis of prostate specific antigen-proteolyzed insulin-like growth factor binding protein-3. *Growth Regul.* 1994;4(4):164-172.
- 79. Cohen P, Peehl DM, Lamson G, Rosenfeld RG:** Insulin-like growth factors (IGFs), IGF receptors, and IGF-binding proteins in primary cultures of prostate epithelial cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73(2):401-407.
- 80. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, Longcope C, Stampfer MJ:** Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88(16):1118-1126.
- 81. Barrett-Connor E, Garland C, McPhillips JB, Khaw KT, Wingard DL:** A prospective, population-based study of androstenedione, estrogens, and prostatic cancer. *Cancer Res.* 1990;50(1):169-173.
- 82. Prins GS, Korach KS:** The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids.* 2008;73(3):233-244.
- 83. Leav I, Ho SM, Ofner P, Merk FB, Kwan PW, Damassa D:** Biochemical alterations in sex hormone-induced hyperplasia and dysplasia of the dorsolateral prostates of Noble rats. *J Natl Cancer Inst.* 1988;80(13):1045-1053.
- 84. Balic I, Graham ST, Troyer DA, et al:** Androgen receptor length polymorphism associated with prostate cancer risk in Hispanic men. *J Urol.* 2002;168(5):2245-2248.
- 85. Thompson J, Hyytinen E-R, Haapala K, et al:** Androgen receptor mutations in high-grade prostate cancer before hormonal therapy. *Lab Invest.* 2003; 83(12): 1709-1713.
- 86. Demichelis F, Rubin MA:** TMPRSS2-ETS fusion prostate cancer: biological and clinical implications. *J Clin Pathol.* 2007;60(11):1185-1186.

87. **Mehra R, Tomlins SA, Shen R, et al:** Comprehensive assessment of TMPRSS2 and ETS family gene aberrations in clinically localized prostate cancer. *Mod Pathol.* 2007;20(5):538-544.
88. **Lin B, Ferguson C, White JT, et al:** Prostate-localized and androgen-regulated expression of the membrane-bound serine protease TMPRSS2. *Cancer Res.* 1999;59(17):4180-4184.
89. **Kumar-Sinha C, Tomlins SA, Chinnaiyan AM:** Recurrent gene fusions in prostate cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(7):497-511
90. **Tomlins SA, Bjartell A, Chinnaiyan AM, et al:** ETS gene fusions in prostate cancer: from discovery to daily clinical practice. *Eur Urol.* 2009;56(2):275-286.
91. **Putzi MJ, De Marzo AM.** Morphologic transitions between proliferative inflammatory atrophy and high-grade prostatic intraepithelial neoplasia. *Urology.* 2000; 56(5): 828-832.
92. **De Marzo AM, DeWeese TL, Platz EA, et al:** Pathological and molecular mechanisms of prostate carcinogenesis: implications for diagnosis, detection, prevention, and treatment. *J Cell Biochem.* 2004;91(3):459-477.
93. **Samanta M, Harkins L, Klemm K, Britt WJ, Cobbs CS:** High prevalence of human cytomegalovirus in prostatic intraepithelial neoplasia and prostatic carcinoma. *J Urol.* 2003;170(3):998-1002.
94. **Zambrano A, Kalantari M, Simoneau A, Jensen JL, Villarreal LP:** Detection of human polyomaviruses and papillomaviruses in prostatic tissue reveals the prostate as a habitat for multiple viral infections. *Prostate.* 2002;53(4):263-276.
95. **Strickler HD, Goedert JJ:** Sexual behavior and evidence for an infectious cause of prostate cancer. *Epidemiol Rev.* 2001;23(1):144-151.
96. **De Marzo AM, Nakai Y, Nelson WG:** Inflammation, atrophy, and prostate carcinogenesis. *Urol Oncol.* 25(5):398-400.
97. **Dennis LK, Dawson D V:** Meta-analysis of measures of sexual activity and prostate cancer. *Epidemiology.* 2002;13(1):72-79.
98. **Dennis LK, Lynch CF, Torner JC:** Epidemiologic association between prostatitis and prostate cancer. *Urology.* 2002;60(1):78-83.



- 99. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, et al:** Germline mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet.* 2002;30(2):181-184.
- 100. Nam RK, Zhang WW, Loblaw DA, et al:** A genome-wide association screen identifies regions on chromosomes 1q25 and 7p21 as risk loci for sporadic prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2008;11(3):241-246.
- 101. Eeles RA, Durocher F, Edwards S, et al:** Linkage analysis of chromosome 1q markers in 136 prostate cancer families. The Cancer Research Campaign/British Prostate Group U.K. Familial Prostate Cancer Study Collaborators. *Am J Hum Genet.* 1998;62(3):653-658.
- 102. Cooney KA, McCarthy JD, Lange E, et al:** Prostate cancer susceptibility locus on chromosome 1q: a confirmatory study. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(13):955-959.
- 103. Smith JR, Freije D, Carpten JD, et al:** Major susceptibility locus for prostate cancer on chromosome 1 suggested by a genome-wide search. *Science.* 1996;274(5291):1371-1374.
- 104. Kote-Jarai Z, Easton DF, Stanford JL, et al:** Multiple novel prostate cancer predisposition loci confirmed by an international study: the PRACTICAL Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(8):2052-2061.
- 105. Xu J, Meyers DA, Sterling DA, et al:** Association studies of serum prostate-specific antigen levels and the genetic polymorphisms at the androgen receptor and prostate-specific antigen genes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002; 11(7): 664-669.
- 106. Tavtigian S V, Simard J, Teng DH, et al:** A candidate prostate cancer susceptibility gene at chromosome 17p. *Nat Genet.* 2001;27(2):172-180.
- 107. Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH:** Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(21):1600-1608.
- 108. Tulinius H, Egilsson V, Olafsdóttir GH, Sigvaldason H:** Risk of prostate, ovarian, and endometrial cancer among relatives of women with breast cancer. *BMJ.* 1992; 305(6858): 855-857.

- 109. Carter BS, Bova GS, Beaty TH, et al:** Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol.* 1993;150(3):797-802.
- 110. Zeegers MPA, Jellema A, Ostrer H:** Empiric risk of prostate carcinoma for relatives of patients with prostate carcinoma: a meta-analysis. *Cancer.* 2003;97(8):1894-1903.
- 111. Page WF, Braun MM, Partin AW, Caporaso N, Walsh P:** Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate.* 1997;33(4):240-245.
- 112. Ahlbom A, Lichtenstein P, Malmström H, Feychting M, Hemminki K, Pedersen NL:** Cancer in twins: genetic and nongenetic familial risk factors. *J Natl Cancer Inst.* 1997;89(4):287-293.
- 113. Grönberg H, Damber L, Damber JE:** Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol.* 1994;152(5 Pt 1):1484-1487.
- 114. Eeles RA, Dearnaley DP, Ardern-Jones A, et al:** Familial prostate cancer: the evidence and the Cancer Research Campaign/British Prostate Group (CRC/BPG) UK Familial Prostate Cancer Study. *Br J Urol.* 1997;79 Suppl 1:8-14.
- 115. WOOLF CM:** An investigation of the familial aspects of carcinoma of the prostate. *Cancer.* 13:739-744.
- 116. Zigeuner RE, Lipsky K, Riedler I, et al:** Did the rate of incidental prostate cancer change in the era of PSA testing? A retrospective study of 1127 patients. *Urology.* 2003;62:451-455.
- 117. Tomschi W, Suster G, Holtl W.** Bladder neck strictures after radical retropubic prostatectomy: still an unsolved problem. *Br J Urol.* 1998;81:823-826.
- 118. Bandhauer K, Senn E:** Radical retropubic prostatectomy after transurethral prostatic resection. *Eur Urol.* 1988;15:180-181.
- 119. Elder JS, Gibbons RP, Correa RJ Jr, et al:** Morbidity of radical perineal prostatectomy following transurethral resection of the prostate. *J Urol.* 1984;132:55-57.
- 120. Ramon J, Rossignol G, Leandri P, et al:** Morbidity of radical retropubic prostatectomy following previous prostate resection. *J Surg Oncol.* 1994;55:14-19.

- 121. Borboroglu PG, Sands JP, Roberts JL, et al:** Risk factors for vesicourethral anastomotic stricture after radical prostatectomy. *Urology*. 2000;56:96-100
- 122. Menard J, de la Taille A, Hoznek A, et al:** Laparoscopic radical prostatectomy after transurethral resection of the prostate: surgical and functional outcomes. *Urology*. 2008 Sep;72(3):593-7.
- 123. Leewansangtong S and Taweemonkongsap T:** Is laparoscopic radical prostatectomy after transurethral prostatectomy appropriated? *J Med Assoc Thai* 2006; 89: 1146.
- 124. Verze P, Scuzzarella S, Martina GR, et al:** Long-term oncological and functional results of extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy: one surgical team's experience on 1,600 consecutive cases. *World J Urol*. 2013 Jun;31(3):529-34.
- 125. Colombo R, Naspro R, Salonia A, et al:** Radical prostatectomy after previous prostate surgery: clinical and functional outcomes. *J Urol*. 2006;176(6 Pt 1): 2459-2463.
- 126. Katz R, Borkowski T, Hoznek A, et al:** Laparoscopic radical prostatectomy in patients following transurethral resection of the prostate. *Urol Int*. 2006; 77:216-221.
- 127. Suzuki Y, Matsuzawa I, Hamasaki T, Kimura G, Kondo Y:** Retrospective study of laparoscopic radical prostatectomy for localized prostate cancer after transurethral resection of the prostate compared with retropubic radical prostatectomy at the same institution. *J Nippon Med Sch*.2012;79(6):416-21.
- 128. Zugor V, Labanaris AP, Porres D, Witt JH:** Surgical, oncologic, and short-term functional outcomes in patients undergoing robot-assisted prostatectomy after previous transurethral resection of the prostate. *J Endourol*. 2012 May;26(5):515-9.
- 129. Madersbacher S, Marberger M:** Is transurethral resection of the prostate still justified? *Br J Urol* 1999;83:227 - 37.
- 130. Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, Wilt TJ, Abrams P:** Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials. *J Urol* 2001;165:1526 - 32.

- 131. Hammadeh MY, Philip T:** Transurethral electrovaporisation of the prostate (TUVP) is effective, safe and durable. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2003;6:121 - 6.
- 132. Costello AJ, Kabalin JN:** Side firing neodymium: YAG laser prostatectomy. *Eur Urol* 1999;35:138 - 46.
- 133. Schatzl G, Madersbacher S, Lang T, Marberger M:** The early postoperative morbidity of transurethral resection of the prostate of four minimally invasive treatment alternatives. *J Urol* 1997;158: 105 - 11.
- 134. Muschter R, Whitfield H:** Interstitial laser therapy of benign prostatic hyperplasia. *Eur Urol* :1773 - 81.
- 135. Heidenreich, A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, Mason M, Matveev V, Wiegel T, Zattoni F, Mottet N:** EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol*. 2014 Jan;65(1):124.
- 136. Hull GW, Rabbani F, Abbas F, Wheeler TM, Kattan MW, Scardino PT:** Cancer control with radical prostatectomy alone in 1000 consecutive patients. *J Urol*. 2002 Feb;167(2 Pt 1):528-34.
- 137. Bill-Axelsson AI, Holmberg L, Ruutu M, Garmo H, Stark JR, Busch C, Nordling S, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, Spångberg A, Palmgren J, Steineck G, Adami HO, Johansson JE; SPCG-4 Investigators:** Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 5;364(18):1708-17.
- 138. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, Walsh PC:** Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. *JAMA*. 2008 Jun 18;299(23):2760-9.
- 139. Scolieri MJ, Resnick MI:** The technique of radical perineal prostatectomy. *Urol Clin North Am*. 2001 Aug;28(3):521-33.
- 140. Menon M, Shrivastava A, Kaul S, Badani KK, Fumo M, Bhandari M, Peabody JO:** Vattikuti Institute prostatectomy: contemporary technique and analysis of results. *Eur Urol*. 2007 Mar;51(3):648-57.
- 141. Touijer K, Guillonneau B.** Laparoscopic radical prostatectomy: a critical analysis of surgical quality. *Eur Urol*. 2006 Apr;49(4):625-32.

- 142. Kundu SD, Roehl KA, Eggener SE, Antenor JA, Han M, Catalona WJ:** Potency, continence and complications in 3,477 consecutive radical retropubic prostatectomies. *J Urol.* 2004 Dec;172(6 Pt 1):2227-31
- 143. Rosen MA, Goldstone L, Lapin S, Wheeler T, Scardino PT.** Frequency and location of extracapsular extension and positive surgical margins in radical prostatectomy specimens. *J Urol* 1992;148: 331–7.
- 144. Avery K, Donovan J, Peters TJ, Shaw C, Gotoh M, et al.** ICIQ: a brief and robust measure for evaluating symptoms and impact of urinary incontinence. *Neurourology and urodynamics* 2004. 23: 322-330.
- 145. Rhoden EL, Telöken C, Sogari PR, Vargas Souto CA:** The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *Int J Impot Res.* 2002 Aug;14(4):245-50
- 146. Dindo D, Demartines N, Clavien PA:** Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240: 205–13
- 147. Greco F, Wagner S, Hoda MR, et al:** Laparoscopic versus open retropubic intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy: surgical and functional outcomes in 300 patients. *BJU* 2010;106:543-7
- 148. Greco F, Hoda MR, Wagner S, Reichelt O, Inferrera A, Fischer K, Fornara P:** Adipocytokine: a new family of inflammatory and immunological markers of invasiveness in major urologic surgery. *Eur Urol* 2010;58:781-7
- 149. Suardi N, Scattoni V, Briganti A, et al:** Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy in patients previously submitted to holmium laser enucleation of the prostate for bladder outlet obstruction due to benign prostatic enlargement. *Eur Urol* 2008;53:1180-85
- 150. Springer C, Inferrera A, Pini GA, Mohammed N, Fornara P, Greco F:** Laparoscopic vs open bilateral intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy after TUR-P for incidental prostate cancer: surgical outcomes and effect on postoperative urinary continence and sexual potency. *World J Urol.* 2013 Dec;31(6):1505-10.
- 151. Greene FL, Page DL, Fleming IR, et al.** *AJCC cancer staging manual.* ed. 6 New York, NY: Springer-Verlag; 2002

152. **Kim SC, Song C, Kim W, et al.**: Factors determining functional outcomes after radical prostatectomy: robot-assisted versus retropubic. *Eur Urol* 2011; 60:413-19
153. **Hinkle DE, Wiersma W, Jurs SG**: Applied statistics for the behavioural sciences. 4th edition. Boston, MA: Houghton Misslin Company; 1998
154. **Artibani W, Grosso G, Novara G, et al.**: Is laparoscopic radical prostatectomy better than traditional retropubic radical prostatectomy? An analysis of peri-operative morbidity in two contemporary series in Italy. *Eur Urol* 2003;44:401–6
155. **Guazzoni G, Cestari A, Naspro R, et al.**: Intra- and peri-operative outcome comparing radical retropubic and laparoscopic radical prostatectomy: results from a prospective, randomised, single-surgeon study. *Eur. Urol* 2006;50:98.
156. **Greco F, Hoda MR, Wagner S, Reichelt O, Antonino Inferrera, Magno C, Fornara P**: Bilateral vs unilateral laparoscopic intrafascial nerve-sparing radical prostatectomy: *BJU Int* 2011;108(4):583-7
157. **Rassweiler J, Stolzenburg JU, Sulser T, et al.**: Laparoscopic radical prostatectomy- the experience of the german laparoscopic working group. *Eur Urol* 2006;49:113-9
158. **Stolzenburg JU, Liatsikos E, Rabenalt R, et al.**: Nerve sparing endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy Effect of puboprostatic ligament preservation on early continence and positive margins. *Eur Urol* 2006;49:103-12
159. **Lein M, Stibane I, Mansour R, et al.**: Complications, urinary continence and oncologic outcome of 1000 laparoscopic transperitoneal radical prostatectomies experience at the Charitè Hospital Berlin, Campus Mitte. *Eur Urol* 2006;50:1278-84
160. **Galli S, Simonato A, Bozzola A, et al.**: Oncologic outcome and continence recovery after laparoscopic radical prostatectomy: 3 years' follow-up in a “second generation centre”. *Eur Urol* 2006;49: 859-65
161. **Jaffe J, Stakhovsky O, Cathelineau X, Barret E, Vallancien G, Rozet F**: Surgical outcomes for men undergoing laparoscopic radical prostatectomy after transurethral resection of the prostate. *J Urol* 2007;178:483-7

**162. Yazici S, Inci K, Yuksel S, Bilen CY, Ozen H:** Radical prostatectomy after previous prostate surgery: effects on surgical difficulty and pathologic outcomes. *Urology* 2009; 73: 856-9