

1 Introduzione

La maggior parte dei “Registri Tumori” degli ultimi anni fa rilevare un aumento nell’incidenza del Carcinoma Prostatico (tasso d’incidenza di 55 casi per 100.000 e quello di mortalità di 22,6 decessi per 100.000 individui) che attualmente rappresenta il secondo tumore più frequente nel sesso maschile in molti Paesi occidentali.

Il rischio cumulativo di ammalarsi di Carcinoma Prostatico, considerato fino all’età massima di 74 anni, è stimato nell’ordine del 3,9% così come quello di morire per questa malattia è stimato nell’ordine dello 1,2%. La tendenza al costante incremento nell’incidenza del Carcinoma Prostatico è correlabile a diversi fattori tra i quali l’aumento dell’età media della popolazione maschile ed il miglioramento delle tecniche diagnostiche ^(1,2,3,4).

Non vi è dubbio, tuttavia, che, come per la maggior parte dei tumori solidi, l’eziologia del carcinoma prostatico sia multifattoriale ovvero il risultato di una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali (cancerogeni presenti nell’ambiente, soprattutto in quello di lavoro e fattori dietetici), con l’età e lo stato ormonale dei soggetti a rischio.

L’età avanzata e la presenza di androgeni biologicamente attivi nel sangue circolante e nel tessuto prostatico rappresentano ad ogni modo ancora oggi i fattori causali più significativi.

Poiché non è pensabile di poter ottenere, almeno a breve termine, una riduzione dell’incidenza della malattia attraverso una prevenzione primaria efficace, è indubbio che la prevenzione secondaria rimanga l’unico mezzo

teoricamente disponibile per influire sulla storia naturale della malattia e ridurre la mortalità. Il mezzo di screening che appare al momento più appropriato e confacente allo scopo per costi, convenienza e accuratezza diagnostica, è quello del dosaggio sierico del PSA. (5,6,7,8)

Il PSA viene generalmente valutato con riferimento ad un valore soglia pari a 4ng/ml, ma tale valore deve essere considerato convenzionale, poiché caratterizzato da un basso valore predittivo, sia positivo che negativo, a causa di svariati fattori, tra cui l'età del paziente (il PSA tende ad aumentare negli anziani) e la sovrapposizione tra pazienti con neoplasia confinata all'organo e pazienti con ipertrofia prostatica, che presentano spesso valori compresi tra 4 e 10 ng/ml.(3,9,10.)

La sensibilità del test, in pazienti con valori di PSA pari a 4 ng/ml, varia, infatti, dal 67.5% all'80% e la specificità dal 60% al 70%; ciò significa, che circa il 20-30% delle neoplasie non viene diagnosticato quando il PSA è utilizzato come unico test diagnostico.(9,10,11,12)

Per aumentare l'efficienza diagnostica dell'antigene prostata specifico sono state pertanto, proposte diverse possibilità quali l'aggiustamento del valore soglia per fascia d'età, che ha il vantaggio di rendere il marcatore più sensibile nei pazienti più giovani (in numerosi studi è stato, infatti, dimostrato che uomini d'età compresa tra i 40 e i 50 anni mostrano livelli soglia pari a 2,5ng/ml) e più specifico nei pazienti più anziani, l'impiego del rapporto tra PSA libero / PSA totale (in fase di approccio diagnostico) per migliorare la specificità e ridurre, così, il numero di biopsie non necessarie (schematicamente si può dire che i pazienti con neoplasia prostatica tendono a presentare un rapporto tra PSA

libero/PSA legato inferiore a quello riscontrato nei pazienti con ipertrofia prostatica benigna; un rapporto inferiore al 10% esprime, con ogni probabilità, una patologia maligna mentre un rapporto superiore al 20% è associato, quasi sempre, ad una patologia benigna della prostata) ed infine il tasso di incremento del PSA nel tempo (PSA velocity), ovvero la variazione quantitativa su base annuale tra prelievi seriati di uno stesso paziente che sembra mostrare una significatività superiore rispetto al valore assoluto del PSA sierico totale nella diagnosi differenziale tra ipertrofia e cancro della prostata.^(7,11,12,13,14)

Nel cancro della prostata l'incremento del PSA suole superare 0.75 ng/ml per anno o subire incrementi annui del 20% rispetto ai valori iniziali. La PSA velocity, è inoltre, un approccio diagnostico particolarmente promettente, sebbene non ancora standardizzato per un impiego routinario, anche nella valutazione della progressione biochimica di malattia dopo prostatectomia radicale (RP) e radioterapia prostatica (RT), che si propongono attualmente come i migliori trattamenti ad intento curativo del carcinoma prostatico localizzato. ^(13,14,15,16,17)

Nonostante i continui miglioramenti delle due tecniche, è opportuno ricordare che, approssimativamente il 25% dei pazienti, potenzialmente liberi da malattia vanno incontro entro 3-5 anni ad una progressione biochimica della malattia, definita da un incremento progressivo del PSA totale sierico: riscontro di un livello di PSA >0,2 ng/ml in due determinazioni consecutive dopo RP, mentre nel caso della RT riscontro di tre incrementi progressivi. ^(15,16,17,18,19,20)

Una volta definita la progressione biochimica, in rapporto alla futura decisione terapeutica, è importante valutare se si tratta di una progressione di malattia locale o a distanza. Per i pazienti che presentino un incremento del PSA in assenza di sintomatologia clinica, si ritiene che la progressione biochimica preceda di almeno 6 mesi l'evidenza clinico-radiologica di malattia.

Dopo la chirurgia radicale, il PSA misurato con metodi standard (non ultrasensibili) deve scendere a valori indosabili.

L'emivita del PSA (3-5 giorni) suggerisce che una valutazione della radicalità sia già possibile a 30 giorni dall'intervento, anche se un periodo di 6-8 settimane è probabilmente un intervallo di tempo più affidabile, considerate le possibili variazioni individuali del metabolismo del marcatore.

Il minimo livello di PSA misurabile dipende dal metodo di misura e dal criterio decisionale adottato; in genere il livello di 0,2 ng/ml è più frequentemente riportato in letteratura come livello indosabile.

Qualora si ottengano livelli dosabili di PSA dopo prostatectomia radicale, è consigliabile considerare le variazioni nel tempo del biomarcatore in prelievi seriati; se i livelli minimi indosabili rimangono stabili, è possibile che non si tratti di malattia residua, ma di un rilascio da parte di tessuto prostatico residuo o di tessuti extraprostatici (per esempio le ghiandole parauretrali). Per contro, se i livelli mostrano una tendenza verso l'incremento è ipotizzabile la presenza di malattia residua.^(19,20,21,22,23)

Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede

durante e dopo il trattamento radioterapico. Le variazioni del PSA sono quindi legate allo stato di vitalità e di funzionalità del tessuto irradiato.

Non è possibile evincere dalla letteratura indicazioni uniformi sulle modalità d'interpretazione del marcatore. Tuttavia, le seguenti indicazioni di massima trovano un ragionevole accordo: il PSA non deve necessariamente scendere a valori indosabili dopo la radioterapia anche in caso di successo; un ritorno del PSA all'interno dell'intervallo di normalità (< 4 ng/ml) può essere considerato un indicatore prognostico favorevole; le riduzioni dei livelli di PSA richiedono un tempo piuttosto lungo; infatti, il nadir dei valori ematici di PSA deve essere atteso tra 6 e 12 mesi dalla fine della terapia. (23,24,25,26,27,28)

Nel presente lavoro, noi abbiamo valutato l'utilità clinica del PSA associato ai risultati della scintigrafia ossea whole-body con ^{99m}Tc-MDP, nel follow-up dei pazienti con cancro della prostata sottoposti a prostatectomia e/o radioterapia con intento radicale. Più precisamente, abbiamo analizzato la correlazione tra progressione biochimica di malattia definita dall'incremento dei valori sierici di PSA e della PSA velocity con il quadro scintigrafico.

2 Materiali e Metodi

Sono stati studiati 270 pazienti consecutivi (range di età compreso tra 43-90 anni; seguiti in follow-up per un periodo da 3-48 mesi), trattati con prostatectomia radicale e radioterapia adiuvante o esclusiva, sottoposti a scintigrafia ossea ed alla rilevazione seriata del PSA nel periodo compreso tra Maggio 2003 e Settembre 2006. Nessuno dei pazienti aveva ricevuto terapia chirurgica o medica con antiandrogeni.

I pazienti in terapia ormonale sono stati esclusi dallo studio a causa della fluttuazione dei valori di PSA indotta dal trattamento ormonale e la conseguente mancata correlazione tra i valori del PSA ed i risultati della scintigrafia ossea.

Tutti i pazienti dello studio inoltre sono stati sottoposti ad una valutazione trimestrale della PSA velocity; il dosaggio sierico del PSA era effettuato anche prima scintigrafia ossea.

Lo studio scintigrafico era eseguito a tre ore dalla somministrazione di 740 MBq di ^{99m}Tc-MDP utilizzando una scansione whole-body ed eventuali proiezioni di dettaglio.

Nel caso di risultati dubbi, il whole-body scan fu integrato anche da valutazioni radiologiche.

Le immagini scintigrafiche furono valutate separatamente da due medici nucleari.

Tutti i pazienti per il loro follow-up furono sottoposti ad ecografia epatica, RX del torace e in casi selezionati a scansioni TC e/o di RMN.

La determinazione del PSA era effettuata mediante metodo immunoradiometrico (ELSA-PSA II, CIS Diagnostics). La sensibilità analitica (media \pm d.s.) era di 0,19 ng/ml.

Sebbene, fu dosato il PSA in un gruppo di 162 donatori di sangue di sesso maschile la cui età risultava comparabile a quella del gruppo di pazienti in studio e furono trovati livelli sierici di 2.2 ± 0.26 ng/ml (mean \pm s.d.), noi non potemmo adottare l'usuale valore di cut-off ($m \pm 3sd$) di 3.0 ng/ml perchè nei pazienti sottoposti a prostatectomia, analogamente al discorso della tireoglobulina nei pazienti tiroidectomizzati, l'assenza della ghiandola prostatica determina una concentrazione del PSA prossima a zero in assenza virtualmente di tessuto ghiandolare normale o patologico. I valori di cut-off riportati in letteratura variano tra 0.2 e 0.6 ng/ml, secondo il metodo e della sensibilità della metodica utilizzata.

3 Risultati

Sulla base della scintigrafia ossea e degli altri esami noi distinguiamo tre gruppi di pazienti: Gruppo A, 211 pazienti (78%) con reperti scintigrafici normali; Gruppo B, 46 pazienti (17%) con reperto scintigrafico di metastasi ossee; in accordo al numero dei siti metastatici questi pazienti sono stati suddivisi in otto sottogruppi. La tabella 1 riporta la distribuzione dei siti ossei coinvolti dalle localizzazioni metastatiche. Le altre indagini (Rx del torace, eco epatica, TAC e RMN) evidenziarono recidive locali, metastasi polmonari, epatiche e cerebrali in 11 pazienti (tabella 2).

Gruppo C, 13 pazienti (5%) con reperti radiologici di metastasi ai tessuti molli (tabella 2), di questi 5 pts avevano recidive locali (38%), 6 pts avevano metastasi epatiche (46%), un paziente aveva metastasi polmonari con recidiva locale (8%) ed uno con una singola metastasi cerebrale (8%). Due di questi 13 pazienti avevano PSA entro 30 ng/ml; soltanto due pazienti con metastasi epatiche avevano livelli più alti di PSA.

La correlazione tra PSA e numero di metastasi ossee misurata mediante il coefficiente di correlazione di Pearson, era buona ($r = 0.64$); 10 pazienti (8 del sottogruppo 1 e 2 del sottogruppo 2) avevano, comunque, livelli di PSA soltanto moderatamente alti, ed uno di questi aveva un valore dell'antigene prostatico prossimo a 1ng/ml. Ciò può essere spiegato dalla presenza di cloni cellulari non produttori PSA e che sono probabilmente anche non ormone sensibile.

Il gruppo di pazienti con metastasi dei tessuti molli avevano valori di PSA (media \pm d.s.) di 31.3 ± 25.8 prossimi a quelli dei pazienti con 1 o 2 foci

metastatici nello scheletro. Con l'uso arbitrario di differenti valori di cut-off (tabella III) abbiamo ottenuto per valori di PSA tra 4 e 20 ng/ml, interessanti risultati in termini di sensibilità, specificità e valore predittivo ed un'eccellente accuratezza diagnostica che ha raggiunto il suo massimo valore (97.4 %) per livelli di PSA pari a 8ng/ml.

Infine, analizzando ancora i gruppi di pazienti in studio, trovammo risultati assai promettenti con la valutazione del tasso di incremento del PSA nel tempo (PSA velocity), ottenuto mediante determinazioni ripetute del PSA ad intervalli trimestrali; nel 90% dei pazienti con ripresa locale di malattia è stata osservata una PSA velocity <0.75 ng/ml/anno, mentre in più del 50% dei pazienti con metastasi a distanza è stata osservata una PSA velocity >0.75 ng/ml/anno. Tali valori sono sostanzialmente analoghi a quelli presenti in letteratura.

4 Discussione

A prescindere dall'esame clinico, che rimane l'esame di base in tutti i pazienti, sia in quelli sottoposti a prostatectomia o a radioterapia con fini di radicalità, sia in quelli con malattia avanzata, è oggi proponibile modulare l'esecuzione degli esami strumentali in base ai livelli dell'antigene prostata specifico (PSA).

Il comportamento dei livelli di PSA si correla, nella maggior parte dei pazienti, fedelmente con il decorso della malattia, sia dopo i trattamenti loco-regionali sia in corso di terapia ormonale.

Le metastasi ossee sono la più frequente complicazione nella storia naturale del carcinoma prostatico. Sebbene il rischio di trovare una scintigrafia ossea positiva incrementa con l'aumentare dello stadio e del grado istologico della neoplasia, così come documentato da vari studi presenti in letteratura, né lo stadio clinico né il grado istopatologico risultano in grado di predire la comparsa di metastasi ossee.

Negli anni passati è stato valutato estesamente il ruolo del PSA nel predire i risultati della scintigrafia ossea nei pazienti con recente diagnosi di carcinoma prostatico e non ancora trattati così come è stata indagata, nel corso del follow-up, la correlazione tra i valori del PSA ed i risultati della scintigrafia ossea nei pazienti sottoposti a prostatectomia radicale e/o a radioterapia.

Terris et al già nel 1991 avevano trovato un buon grado di correlazione tra PSA e risultati della scintigrafia ossea in 91/118 pazienti; 11/118 avevano elevati

livelli di PSA e scintigrafia ossea negativa (ma quattro di questi pazienti avevano metastasi linfonodali) e 8/118 avevano valori di PSA indosabili ma scintigrafia ossea positiva o dubbia.

Conclusioni abbastanza simili ai nostri risultati furono ottenute da Freitas et al; in un gruppo di 107 pazienti trovarono, per livelli di PSA di 8 ng/ml, una sensibilità del 93.8%, una specificità del 73.6% ed un valore predittivo negativo (VNP) del 98.5%.

In base ai nostri risultati possiamo affermare che un livello di PSA prossimo ad 8ng/ml mostra una sensibilità di 91.3%, una specificità di 98.6%, un valore predittivo negativo di 98.1%, e per livelli più alti di 8 ng/ml un valore predittivo positivo di 94.0% che raggiunge il 100% per valori più alti di 20ng/ml. In accordo con i risultati di Freitas, il miglior livello decisionale per la scintigrafia ossea è 8ng/ml; valori più bassi non giustificano l'uso della scintigrafia ossea soprattutto nei pazienti asintomatici trattati radicalmente. Questo, assunto è in ogni caso, valido soltanto nei pazienti che non sono sottoposti a terapie anti-androgenico.

Nel nostro studio le metastasi coinvolgono principalmente la colonna vertebrale e la pelvi (34 e 33 pazienti, rispettivamente); le coste erano coinvolte in 24 pazienti, le estremità (principalmente femori) in 23 pazienti e la testa in 4 pazienti. Undici dei 46 pazienti mostravano anche malattia locale (7 pazienti) e metastasi extrascheletriche (7 pazienti), variamente combinati. Soltanto 13 pazienti presentarono, nel corso del follow-up, metastasi ai tessuti molli con evidenza di malattia locale (5 pazienti), metastasi epatiche (6 pazienti), metastasi

polmonari (1 pazienti) e metastasi cerebrali (1 paziente). E' importante notare che il PSA era più basso di 30 ng/ml in 11 di questi 13 pazienti. Gli altri 2 pazienti, affetti da metastasi epatiche, avevano livelli di PSA di 73 e 101 ng/ml.

Particolare attenzione deve essere poi rivolta ai pazienti con PSA tra 0.5 e 8 ng/ml. Anche se questi livelli non giustificano la scintigrafia ossea, essi sono in ogni caso, molto sospetti per malattia locale o regionale e perciò per questi pazienti è richiesto uno stretto controllo. La determinazione del PSA può aiutare ad interpretare una scintigrafia ossea positiva ma dubbia per metastasi.

Al contrario, valori sempre elevati di PSA rendono necessario eseguire una scintigrafia ossea il cui risultato positivo o negativo sarà una condizione imprescindibile per le successive decisioni terapeutiche. Così come, altro dato interessante emerso dello studio, un aumento nel tempo del PSA velocity può predire un determinato pattern di ripresa di malattia. Una PSA velocity <0.75 ng/ml/anno è stata osservata nel 94% dei pazienti con ripresa locale, mentre il 56% dei pazienti con metastasi a distanza ha presentato una PSA velocity >0.75 ng/ml/anno.

La scintigrafia ossea dovrebbe, sempre, essere eseguita nei pazienti sintomatici per dolore osseo persino se i valori di PSA sono entro i range di normalità. Qualche volta non c'è alcuna correlazione tra il valore del PSA ed i risultati scintigrafici; può accadere di trovare livelli di PSA bassi o lievemente superiori in presenza, invece, di un'ampia diffusione metastatica. Questo fenomeno, che è raro nei pazienti non sottoposti a trattamento ormonale, può essere riconducibile alla presenza di cloni cellulari di tumori scarsamente

differenziati, caratterizzati da una ridotta o assente risposta alla terapia androgenica, da una più alta aggressività biologica e dalla mancata produzione di PSA.

E' noto che, una piccola percentuale di Carcinomi prostatici, al momento della diagnosi, non secernono PSA ma questa percentuale incrementa durante il follow-up dei pazienti trattati con prostatectomia radicale e raggiunge valori ancora più importanti dopo l'ormonoterapia.

L'incremento del PSA comunque, non è comunque l'unico fattore coinvolto nella progressione tumorale.

Riassumendo quindi, anche se non esiste un consenso unanime sul tipo e sulla periodicità degli esami da eseguire nei pazienti con Carcinoma Prostatico, non vi è dubbio che, la maggior parte dei medici ritenga opportuno una valutazione periodica dello stato di malattia al fine d'identificare, precocemente, l'eventuale ripresa di malattia a livello locale o a distanza, nei pazienti sottoposti a prostatectomia e/o a radioterapia con fini di radicalità, e di valutare la risposta alla terapia, invece, nei pazienti con malattia avanzata in trattamento ormonale.

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

D'altra parte, mentre è ancora incerto se e quanto l'eventuale anticipazione della diagnosi di una recidiva o di una progressione di malattia possa tradursi in un prolungamento della sopravvivenza, soprattutto nei pazienti con malattia

avanzata, è verosimile che l'identificazione precoce della progressione di malattia possa influire positivamente sulla qualità della vita del paziente.

Infine, il monitoraggio periodico del paziente e della malattia può consentire uno studio più adeguato della storia naturale di questa neoplasia e quindi consentire di acquisire informazioni utili per il progredire della ricerca anche in campo terapeutico.

Bibliografia

- 1) Montie J.E. “*Observations on the epidemiology and natural history of prostate cancer*”. Urology 1994;44:2-8;
- 2) Shibata A, Whittemore AS. “*Prostate cancer incidence and mortality in the United States and the United Kingdom*”. JNCI 2001;93:1109-1110;
- 3) Bartsch G, Horniger W, Klocker H, Reissigl A, Oberaigner W, Schonitzer D et al. “*Prostate cancer mortality after introduction of prostate specific antigen mass screening in the federal state of Tyrol, Austria*”. Urology 2002; 58: 417-424;
- 4) Boccardo F, Ciatto S, Martorana G. Italian National Consensus Conference on “*Prostate Cancer Screening (Florence, May 17, 2003) – Final consensus document*”. Int J Biol Markers 2003; 18(4): 238-240;
- 5) Klein EA, Thompson IM. “*Update on chemoprevention of prostate cancer*”. Curr Opin Urol.2004 May; 14(3):143-9;
- 6) Pavone-Macaluso M. “*Does family history influence the risk of prostate cancer?*” In: Murphy G.,Khoury S., Chatelain C., Denis L. (Eds), Third International,Symposium on Recent Advances in Urological Cancer. Diagnosis and Treatment,pp.29-31.Paris:SCI,1992;
- 7) Aus G, Abbou CC, Pacik D, Schmid HP, van Poppel H,Wolff JM, Zattoni F, and the Working Group on Oncological Urology: “*EAU Guidelines on Prostate Cancer*”. Eur Urol 2001; 40: 97-101;
- 8) Laurence N.Kolonel, Nomura A M Y, Cooney R.V. “*Dietary fat and prostate cancer: current status.*” J Natl Cancer Inst 1999; 91:414-428;

- 9) Mahal K, Hernandez J, Basler JW, Thompson IM. “ *What’s New in the Field of Prostate Cancer Chemoprevention?*”. *Curr Oncol Rep*. 2004 May;6(3):237-42;
- 10) American Society for Therapeutic Radiology and Oncology Consensus Panel. “*Consensus statement: guidelines for PSA following radiation therapy*”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1041;
- 11) Carroll P. “*Rising PSA after a radical treatment*”. *Eur Urol* 2001; 40 (suppl 2): 9-16;
- 12) 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); 1445-5;
- 13) Cooper GS, Yuan Z, Jethva RN, Rimm AA. “*Determination of county level prostate carcinoma incidence and detection rates with Medicare claims data*”. *Cancer* 2001; 92: 102-109;
- 14) Epstein JI, Walsh PC, Brendler CB. Radical prostatectomy for impalpable prostate cancer: “the Johns Hopkins experience with tumors found on transurethral resection (stages T1a and T1b) and on needle biopsy (stage T1c)”. *J Urol* 1994; 152: 1721-1729;
- 15) ASTRO Consensus Panel. “*Consensus Statement Guidelines for PSA following Radiation Therapy*”. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 37: 1035-1042;
- 16) Moul JW. “*Prostate specific antigen only progression of prostate cancer*”. *J Urol* 2000; 163: 1632-1642;

- 17) Partin AW, Oesterling JE. *"The clinical usefulness of prostate specific antigen: update 1994"*. J Urol 1994; 152: 1358-1368;
- 18) Lange PH, Ercole CJ, Lightner DJ et al. *"The value of serum prostate specific antigen determinations before and after radical prostatectomy"*. J Urol 1989; 141: 873-879;
- 19) Flanigan RC, McKay TC, Olson M, et al. *"Limited efficacy of preoperative computed tomographic scanning for the evaluation of lymph node metastasis in patients before radical prostatectomy"*. Urology 1996; 48: 428-432;
- 20) Friedman AC, Seidmon EJ, Radecki PD, et al. *"Relative merits of MRI, transrectal endosonography and CT in diagnosis and staging of carcinoma of prostate"*. Urology 1988; 31: 530-537;
- 21) Nudell DM, Grossfeld GD, Weinberg VK, et al. *"Radiotherapy after radical prostatectomy: treatment outcomes and failure patterns"*. Urology 1999; 54: 1049-1057;
- 22) Leo ME, Bilhartz DL, Bergstralh EJ, Oesterling JE. *"Prostate specific antigen in hormonally treated stage D2 prostate cancer: is it always an accurate indicator of disease status?"* J Urol 1991; 145: 802-6;
- 23) Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M, Yang N. *"Prostate-specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Anti-androgen treated patients"*. J Urol 1989; 141: 1088-90;
- 24) Gleave ME, Coupland D, Drachenburg D, et al. *"Ability of serum prostate specific antigen levels to predict normal bone scans in patients with newly diagnosed prostate cancer"*. Urology 1996; 47: 708-12;

- 25) Chybowsky FM, Larson Keller JJ, Bergstrahl EJ, Osterling JE. “*Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters*“ . J Urol. 1991;145: 313-8;
- 26) Vijayakumar V, Vijayakumar S, Quadri SF, Blend MJ. “*Can prostate-specific antigen levels predict bone scan evidence of metastases in newly diagnosed prostate cancer?*” Am J Clin Oncol 1994;17:432-6 ;
- 27) Terris MK, Klonecke AS, McDougall IR, Stamey TA. “*Utilization of bonescan in conjunction with prostate-specific antigen levels in the surveillance for recurrence of adenocarcinoma after radical prostatectomy*”. J Nucl Med 1991; 32:1713-7;
- 28) Freitas JE, Gilvydas R, Ferry JD, Gonzalez JA. “*The clinical utility of prostate-specific antigen and bone scintigraphy in prostate cancer follow-up*”. J Nucl Med 1991; 32:1387-90;

Tabella 1

Distribuzione delle metastasi ossee nei 46 pazienti del Gruppo B

	n	%
Colonna vertebrale	34	74
Pelvi	33	72
Coste	24	51
Estremità	23	50
cranio	4	9

Tabella 2

**Distribuzione delle metastasi ai tessuti molli nei pazienti
con (N =11) e senza (N =13) metastasi al tessuto osseo**

	Con metastasi ossee	Senza metastasi ossee
Locale	7	5
Polmone	2	1
Fegato	4	6
Cervello	1	1

Tabella 3

Valutazione statistica per valori arbitrari di cut-off.

I valori più rilevanti si hanno per concentrazioni di PSA tra 5 e 20 ng/ml.

La migliore accuratezza diagnostica si ottiene per livelli di 8 ng/ml.

	0.1	0.3	0.5	1	2	5	8	10	15	20	50	100	150	200	>200
M⁻	68	95	119	168	193	206	208	208	210	211	211	211	211	211	211
M⁺	0	0.3	0.3	0.3	1	3	4	5	8	9	18	27	34	39	46
Ss.	100.0	99.3	99.3	99.3	97.8	93.4	91.3	89.1	82.6	80.4	60.8	41.3	26.0	15.2	0.0
Sp.	32.2	45.0	56.4	79.6	91.5	97.6	98.6	98.6	94.5	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
A.	44.2	54.9	64.2	83.1	92.6	96.6	97.4	97.1	96.5	96.6	93.1	89.6	86.9	84.8	82.1
PPV	24.3	28.3	33.2	51.5	71.7	88.9	94.0	93.9	96.6	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
NPV	100.0	99.7	99.7	99.8	99.3	98.4	98.1	97.8	96.5	96.1	92.3	88.8	86.2	84.4	82.1

Fig 1: correlazione tra i livelli di PSA in ordinate e numero di siti metastatici visti alla scintigrafia ossea in ascisse I pazienti con metastasi ai tessuti molli sono riportati tra 0 e 1

