

## POSTER CANCRO DELLA PROSTATA

70 mg/mq ev g 1/3 settimane (braccio A) oppure D 70 mg/mq ev g 2/3 settimane + E 280 mg x 3/die po nei giorni 1 5 (braccio B). La terapia proseguiva fino al raggiungimento della massima risposta biochimica o a progressione biochimica. La tossicità era valutata in base ai criteri NCIC, mentre la qualità di vita era valutata con questionari autocompilati.

### RISULTATI

Dall'aprile 2003 al settembre 2005 sono stati inclusi 95 pazienti (età mediana 69, PSA mediano 80 ng/ml, malattia misurabile in 45) randomizzati nel braccio A (49) o nel braccio B (46). Nel braccio A, i pz hanno ricevuto 321 cicli (mediana 6, range 0-28) con una dilazione > 7 giorni solo in 13 casi (4%). Nel braccio B, i pz hanno ricevuto 338 cicli (mediana 7, range 0-20) con una dilazione > 7 giorni solo in 16 casi (4.7%). La principale tossicità ematologica è stata la neutropenia che è stata di grado 3-4 solo nel 4% dei pazienti del braccio A e 6% nel B. Un pz del braccio B ha sviluppato neutropenia febbrile e una diarrea di grado 3. Le tossicità non ematologiche di grado 3-4 riscontrate sono state: vomito (1 pz in entrambi i bracci), stomatite (1 pz nel braccio A e 2 nel B) and diarrea (1 pz nel braccio B). Nel braccio A sono stati registrati due casi di ictus. Nessuna morte dovuta al trattamento è stata riscontrata. Le risposte biochimiche, intermini di riduzione del PSA >50%, sono state: 40% nel braccio A e 75% nel B con una normalizzazione del PSA nel 5% e nel 32% dei casi rispettivamente. Dopo un follow up mediano di 17 mesi, 65 pz sono morti (31 nel braccio A e 34 nel B). La sopravvivenza libera da progressione biochimica è stata di 20 settimane nel braccio A e 30 nel B.

### MESSAGGIO CONCLUSIVO

I trattamenti a base di D sono attivi nel CPO e presentano un basso profilo di tossicità. La combinazione con E sembra molto promettente in termini di risposte biochimiche e, sulla base dei nostri risultati, dovrebbe essere confrontata con la terapia con solo D in uno studio di fase III per valutarne adeguatamente il beneficio clinico.

### P81

#### EFFETTI ANTIPROLIFERATIVI DELL'ANALOGO DELLA SOMATOSTATINA SOM230 NELLA LINEA CELLULARE PROSTATICA NORMALE EPN

R. Galasso, G. Iapicca, M. Di Martino, G. Crisostamo, D. Prezioso, F. Iacono, E. Annunziata, A.A. Sinisi (Napoli)

### SCOPO DEL LAVORO

La somatostatina (SST) ha un'azione di controllo nella crescita e nella funzione delle cellule prostatiche sia sul tessuto ghiandolare, che indirettamente attraverso la modulazione di ormoni ipofisari. È stato descritto che il mRNA e la proteina della SST sono espressi nella prostata e che la SST inibisce in vitro la proliferazione di cellule di linee prostatiche in coltura. I nuovi analoghi della somatostatina sono disponibili attualmente per studi sperimentali sulle cellule prostatiche in vitro. In questo studio abbiamo indagato l'espressione degli analoghi della somatostatina SST1, SST2, e SST5, e gli effetti del nuovo analogo sintetico SOM230 nel controllo della crescita di cellule di una linea di epitelio prostatico normale non trasformata, EPN, comparato con gli effetti dell'octreotide (OCT).

### MATERIALI E METODI

Le EPN sono state cresciute in Nutrient F12 Ham's medium (Life technologies) supplementato con estratto ipofisario bovino 5% foetal calf serum (FCS) e antibiotici (fungizone e penicillina streptomina). Alla confluenza del 70% è stato sostituito il mezzo di crescita con MEM privo di rosso fenolo, senza aggiunta di siero fetale ed addizionato con antibiotici ed antimicotici. Il mezzo di coltura è stato sostituito quotidianamente per 5 giorni con mezzo essenziale fresco.

Le cellule sono state quindi sottoposte a trattamento con SOM230 o OCT, mediante aggiunta in piastre differenti di 10nM o 100nM per 48 h. Per le analisi di proliferazione e apoptosi le cellule, raccolte alla fine del trattamento, sono state incubate con propidio ioduro in presenza di RNAasi, secondo il protocollo convenzionale ed analizzate in citofluorimetria mediante FACS calibur (Becton Dickinson). L'espressione di mRNA degli SSTs è stata effettuata mediante RT-PCR, secondo le condizioni descritte in precedenti lavori (Sinisi et al., JCEM, 2001, 82(8), 2566-9).

La proliferazione e l'apoptosi cellulare sono stati analizzati anche con le tecniche MTT e TUNEL. La Caspasi 3, la poli(ADP Ribosio) polimerasi (PARP), la RB fosforilazione e l'espressione del Bcl 2 sono stati analizzati con l'analisi del Western Blot.

### RISULTATI

SST1,2 e 5 risultano espressi nelle linee cellulari prostatiche normali (EPN). SOM230 induce una riduzione della proliferazione cellulare maggiore rispetto a OCT ( $p < 0.05$ ). Tuttavia, entrambi gli analoghi inducono apoptosi comparandoli con le colture di controllo.

L'analisi con Western Blot ha rivelato che il trattamento con SOM230 o OCT riduce significativamente l'espressione della proteina Bcl 2 e la fosforilazione RB, e aumenta Caspasi 3 e PARP rispetto al gruppo di controllo.

### DISCUSSIONE E MESSAGGIO CONCLUSIVO

Noi abbiamo dimostrato che le linee cellulari prostatiche normali EPN esprimono SST 1, 2 e 5; tuttavia, questi dati mostrano che SOM230 è capace di controllare la crescita cellulare e indurre la morte cellulare programmata in EPN.

### P82

#### HGPIN A LUNGO TERMINE: LA NOSTRA ESPERIENZA

G. Faini, L. Perucchini, C. Gandossi, T. Zambolin, G. Mirabella, A. Pettenò, G. Damioli, D. Zani, C. Simeone, S. Cosciani Cunico, R. Tardanico (Brescia)

### INTRODUZIONE

La neoplasia prostatica intraepiteliale ad alto grado (HGPIN) è definita come una proliferazione cellulare intraduttale acinare con atipie fenotipicamente e biochimicamente simili alle cellule

neoplastiche con totale o parziale conservazione dello strato basale. L'HGPIN è concordemente considerato in letteratura come lesione correlata all'adeno carcinoma prostatico. Uno stadio preinvasivo dell'adenocarcinoma prostatico. Per tale motivo i pazienti con diagnosi biotipica di HGPIN vengono sottoposti a re mappaggi prostatici. Questo studio si propone come follow up di un campione di pazienti con un iniziale riscontro di HGPIN senza riscontro di adenocarcinoma prostatico ma con conferma di HGPIN a mappaggi successivi semestrali.

### MATERIALI E METODI

Dal 01/1996 al 07/2004 sono stati sottoposti a mappaggio prostatico 2696 pazienti con riscontro di HGPIN in 322 pazienti (11,97%). Nel 45% dei casi la diagnosi di adenocarcinoma prostatico si è presentata entro le 4 procedure semestrali di mappaggio prostatico.

Dopo un set di 4 mappaggi prostatici semestrali, abbiamo considerato un campione di 50 pazienti che confermava la persistenza diagnostica di HGPIN senza riscontro biotipico di neoplasia e che fossero stati seguiti con follow up semestrale con PSA, ecografia prostatica transrettale e reperto rettale per un minimo di 31 mesi e un massimo di 132 mesi.

### RISULTATI

Dei 50 pazienti con persistenza di HGPIN in 9 casi si è proceduto ad un 5° set di biopsie per incrementi significativi del PSA con riscontro di n°2 adenocarcinoma prostatico, n°4 persistenza di HGPIN, n°2 iperplasia prostatica ed in 1 paziente si è riscontrata atrofia.

Questi ultimi 7 pazienti sono stati sottoposti ad un sesto set di biopsie, sempre per aumento ulteriore dei valori di PSA, con riscontro di adenocarcinoma in un paziente.

5 pazienti sono stati sottoposti a interventi disostruttivi (chirurgici o endoscopici) con riscontro di iperplasia prostatica all'esame istologico.

I restanti 41 pazienti sono tuttora in controllo clinico semestrale e presentano valori di PSA stabili e reperti ecografici ed obiettività di nella norma. Solo 4 pazienti hanno lamentato disturbi ostruttivi e sono attualmente in terapia alfa litica e/o finasteride con beneficio.

### CONCLUSIONI.

La nostra esperienza conferma quanto espresso in letteratura relativamente alla condizione pre-neoplastica dell'HGPIN, infatti entro le 4 quattro procedure di mappaggio prostatico semestrali eseguite dopo diagnosi di HGPIN, circa il 45% dei soggetti ha sviluppato un adenocarcinoma prostatico.

Riteniamo pertanto che pz con riscontro di H.G.P.I.N. debbano entrare in un programma di follow up che preveda l'esecuzione di mappaggi prostatici ogni 6 mesi per un totale di 4 mappaggi.

La probabilità di diagnosticare un adenocarcinoma dopo 4 diagnosi istologiche di HGPIN sembra diminuire significativamente, nel nostro studio 3 pazienti su 50 hanno sviluppato una malattia prostatica neoplastica.

Ulteriori set di biopsie possono essere proposte in base ad alterazioni dei paramet

### P83

#### HIFU: 5 ANNI DI ESPERIENZA NEL TRATTAMENTO DEL CARCINOMA PROSTATICO LOCALIZZATO

M. Tasso, A. Volpe, F. Varvello, U. Ferrando (Torino)

### INTRODUZIONE E OBIETTIVI

Presentiamo i risultati riguardanti l'utilizzo della tecnica HIFU (High Intensity Focused Ultrasound) nel trattamento del carcinoma prostatico localizzato dopo 5 anni di esperienza.

### METODI

Il trattamento HIFU è stato eseguito in anestesia spinale e preceduto, nella stessa seduta, da TURP ed applicazione di episcistomia. In 10 pazienti selezionati è stata utilizzata una tecnica nerve sparing con risparmio di una porzione di ghiandola controlaterale alla sede della malattia documentata dalla biopsia. I pazienti sono stati dimessi in prima giornata. Il controllo del PSA è stato eseguito a 6 settimane e ogni 3 mesi dopo l'intervento. Un mapping biotipico sistematico di controllo è stata eseguito nei primi 60 pazienti; in seguito è stata eseguita solo in caso di ripresa biochimica di malattia. Per l'analisi dei risultati i pazienti sono stati suddivisi in 2 gruppi: gruppo A (pazienti con stadio cT1 2, PSA preoperatorio <15 ng/ml e Gleason score <=7); gruppo B (pazienti che non rispettavano anche solo uno di questi criteri). È stata considerata ripresa di malattia una biopsia di follow up positiva o la progressione biochimica, definita da 3 consecutivi aumenti del PSA quando questo era superiore a 1 ng/ml.

### RISULTATI

Su 207 pazienti trattati, 169 hanno raggiunto un follow up minimo di 1 anno (range 12-63 mesi). Nel gruppo A la sopravvivenza libera da malattia è pari al 70,1% (80/114); tra le biopsie effettuate solo 2 pazienti hanno avuto una biopsia di follow up positiva. 17 pazienti (14,9%) sono stati sottoposti a 2 sessioni di trattamento. Tutti i pazienti sottoposti a tecnica nerve sparing risultano sessualmente attivi tranne uno che, a seguito del riscontro di una biopsia positiva, è stato sottoposto a prostatectomia radicale. Nel gruppo B la sopravvivenza libera da malattia è pari al 49,0% (27/55) con 8 biopsie di follow up positive (2 pazienti sono in attesa di ritrattamento). 13 pazienti sono stati sottoposti a 2 sessioni di trattamento (23,6%).

Non è stata riscontrata nessuna grave complicanza intra operatoria, mentre è da segnalare l'insorgenza di una fistola retto uretrale in un paziente sottoposto a due sessioni di trattamento. Nell'ambito dei primi 50 trattamenti è stato osservato un numero limitato di effetti collaterali quali sclerosi della loggia prostatica, ritenzione urinaria tardiva da cenci necrotici, stress incontinenza, infezione delle vie urinarie.

### CONCLUSIONI

Il trattamento HIFU presenta una buona efficacia terapeutica ed una bassa morbilità e si propone pertanto come una valida alternativa terapeutica per i pazienti con carcinoma prostatico localizzato non candidati all'intervento chirurgico. Caratteristica peculiare della tecnica è la possibilità di essere ripetuta o seguita da qualsiasi altra terapia in caso di fallimento.